

Bölüm 6

İNSAN EMBRİYOLARINDA GENOM DÜZENLEME ARAŞTIRMALARIYLA İLGİLİ ETİK SORUNLAR

Ruşen AVŞAR¹

GİRİŞ

Genom düzenleme organizmanın DNA'sında değişiklik yapma imkanı veren bir grup teknoloji olup genom düzenlemeyle ilgili bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlardan birisi CRISPR-Cas9'dur. CRISPR-Cas9 genom düzenleme (GD) sistemi, çeşitli organizmalarda ve hücre türlerinde DNA'nın kesin, verimli, nispeten ucuz ve hızlı modifikasyonuna olanak tanır. GD'nin, gen fonksiyon çalışmaları, gen terapi çalışmaları, ilaç geliştirme ve tarımda değiştirilmiş mahsullerin üretimi dahil olmak üzere birçok araştırma alanında uygulamaları olduğu bulunmuştur (1). 2015 yılında ilk kez CRISPR-Cas9 sistemi kullanılarak insan embriyoları üzerinde bir araştırma yapılmış ve bu çalışmada, CRISPR/Cas9'un yetişkin hemoglobinin bir alt birimini kodlayan ve β -talasemide mutasyona uğrayan insan β -globin genini etkili bir şekilde parçalayabildiği bulunmuştur (2).

Birçok ülkede, hamileliği oluşturmak için germline genom modifikasyonuna ilişkin yasal yasaklara rağmen (3), önde gelen bilim adamları tarafından germline genom düzenlemenin (GGD) klinik kullanımları tartışılmıştır (4,5). Tekniği çevreleyen etik sorunları ele almak için birçok toplantı ve grup toplanmış

¹ Biyolog, Gaziantep Üniversitesi, rusenavsar@gmail.com

ve bu konuyla ilgili hacimli bir akademik literatür hızla büyümüştür. Bilimsel topluluğun çoğunluğu şu anda GGD'nin klinik uygulamalarını prematüre olarak değerlendirmektedir ve birçok grup bu tür kullanımlar için bir moratoryum çağrısında bulunmuştur (5,6). Bununla birlikte, GGD'nin gelecekte klinikte uygulanması bir olasılık olarak göz ardı edilmemiştir. Pek çok politika belgesi, profesyonel tavsiye ve yazar grubu, klinikte GGD'nin belirli koşulların karşılanması durumunda kabul edilebilir olduğunu belirtiyor veya ima ediyor gibi görünüyor. Belirlenen gereksinimler çoğunlukla yöntemin yeterli güvenlik ve etkililiğini, toplumsal tartışmayı ve/veya toplumsal fikir birliğini içerir (7,8).

GGD'nin potansiyel klinik kullanımlarının yararları, riskleri ve etik sorunları uzun uzadıya tartışıldı, bu arada, insan GGD'si üzerine yapılan araştırmalarda ortaya çıkan ve GGD'nin güvenilirliğini ve etkililiğini ele almak için yapılması gereken sorulara daha az ilgi gösterildi.

KLİNİKTE GERMLİNE GENOM DÜZENLEMESİ: POTANSİYEL FAYDALAR, RİSKLER VE ETİK SORUNLAR

GGD'nin potansiyel faydalarına ilişkin iddialar genellikle hastalığı iyileştirme veya önleme olasılıklarıyla ilgili olsa da (9), GGD'nin mevcut yöntemlere göre gerçek avantajı belirsizdir ve şu anda sınırlı görünmektedir. İlk olarak, GGD'nin tek başına tedavi edici amacı yoktur, çünkü prosedüre dahil olan ve iyileştirilebilecek bir hasta yoktur (10). Bunun yerine, klinikte GGD, daha sonra istenen bir özelliğe sahip olan genetik yapıya bir çocuk yaratmak için in vitro fertilizasyon (IVF) tekniği ile birleştirilecektir. Bu yaklaşım ilk etapta, çocuklarından bazılarının genetik bir hastalıktan etkilenmemesine neden olacak (en azından teoride) bir genotip kombinasyonuna sahip olan ve bunun farkında olan ve yavrula-

rına hastalığı geçirmekten kaçınmak isteyen çiftlere önerilecektir. Daha da önemlisi, bu tür çiftlerin şu anda istenen hedefe ulaşmak için bir dizi seçeneği mevcuttur: 1) “Etkilenmemiş” embriyoları seçmek ve bunları hamilelik oluşturmada kullanmak için preimplantasyon genetik tanı (PGD) ile birlikte IVF’den geçmek; PGD, hastalığa neden olan alelleri taşıyan IVF sonrası embriyoları tespit edebilir ve bu alelleri (kombinasyonları) olmayan embriyoların seçilmesine izin verir; 2) IVF’de donör gametleri kullanma; 3) bir çocuğu evlat edinme; 4) birlikte çocuk sahibi olmamaya karar verme.

Vakaların çoğunda PGD ile birlikte IVF uygulanabilir ve aşağıda da belirttiğimiz üzere GGD’nin buna göre net bir avantajı yok gibi görünmektedir. Yinede, en azından teoride, bir çiftin tüm çocuklarının bir hastalıktan etkilendiği nadir durumlar vardır (örneğin, baskın bir hastalık için ebeveynlerden biri homozigot olduğunda veya resesif bir mutasyon için her iki ebeveyn de homozigot olduğunda) ve PGD ve embriyo seçimi seçeneği yoktur. Bu gibi durumlarda, GGD, bir hastalıktan etkilenmeyen genetik olarak ilişkili bir çocuğa sahip olmak için potansiyel olarak tek alternatif olabilir ve bu nedenle, şu anda mevcut yöntemlere göre bir avantaj sağlayabilir (11). Daha da önemlisi, bu tür çiftlerin var olup olmadığı ve varsa GGD’ye girmek isteyip istemeyecekleri açık değildir. Aslında, ABD’de genetik bozuklukların prevalansına ilişkin mevcut verilere dayanan teorik tahmin, GGD’ye yönelik klinik talebin çok küçük olacağını düşündürmektedir (12).

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda araştırmacılar, GGD’nin başka bir avantajını, yani hastalığa neden olan varyantların PGD tarafından saptandığı ve normalde atılacak olan IVF’ de zaten oluşturulmuş embriyoları kurtarma olasılığını öne sürmüşlerdir (13,14). Bu noktadan hareketle, bu tür embriyolar GGD uygulanabilir ve daha sonra bir hamilelik oluşturmak için bu embriyolar rahim içinde transfer edilebilir ve bu uygulama sözüne

edilen araştırmalarda iddia edildiği gibi embriyoları kurtaracak ve IVF prosedürünün etkinliğini artıracaktır. Bununla birlikte, embriyoları “kurtarma” konusundaki bu görüş, teknik engellerle karşı karşıyadır; örneğin, GGD'nin en iyi şekilde mozaikçiliği önlemek için döllenme anında uygulandığı gerçeği, bu da embriyoların bir hastalığa neden olan gen varyantı ile test edilmesi ve tanımlanması olasılığını ortadan kaldırır (11,13).

GGD'nin önerilen başka bir uygulama grubu, bir hedef olarak, (genellikle karmaşık) özelliklerin genel olarak geliştirilmesine ve hastalıklara karşı direncin artırılmasına sahiptir. Zekâ ve diğer karmaşık faktörler gibi özellikleri geliştirmeye yönelik öneriler, bilimsel ve teknik sınırlamalar nedeniyle şu anda erken görünmektedir. Bunlar öncelikle, karmaşık özelliklere (genellikle sınırlı) genetik katkılar hakkında eksik bilgi ve ayrıca çoklu gen varyantlarını düzenlemek için kullanılması gereken daha karmaşık yaklaşımla ilişkili zorluklarla ilgilidir. Bir hastalığa karşı direnci artırma önerisiyle ilgili olarak, tartışmalı olarak, bildirilen ilk klinik GGD vakası böyle bir girişimi temsil etmektedir. Kasım 2018'de, Shenzhen'deki (Çin) Güney Bilim ve Teknoloji Üniversitesi'nden bir bilim adamı olan He Jiankui, daha sonra bir hamilelik oluşturmak için kullanılan insan embriyolarının genomlarını düzenlediği klinik çalışmasının sonuçlarını gösterdi. Bu deney sonucunda genomları düzenlenmiş iki kız bebeğin doğduğunu iddia ediyor. Bu GGD klinik çalışmasının amacı, biyolojik babası AIDS'ten etkilenen çocuklarda HIV direncini artırmak amacıyla CCR5 genini değiştirmektir. He Jiankui'nin çalışması, yalnızca araştırmayı haklı çıkaran tıbbi ihtiyaç eksikliği ve bu durumda HIV bulaşmasını önlemek için alternatif önlemlerin varlığı nedeniyle değil, aynı zamanda aramamak da dahil olmak üzere bir dizi etik gerekliliğin ihlali ve çalışmanın etik onayını almak ve yeterli bilgilendirilmiş onamın alındığından emin olunmaması nedeniyle geniş çapta eleştirildi (15).

GGD'nin potansiyel yararları, bazı yazarlar tarafından ileri sürüldüğü gibi, genetik hastalıkların prevalansındaki azalma gibi popülasyon düzeyindeki uzun vadeli yararları içeren daha geniş bir perspektiften tartışılabilir (16). Daha da önemlisi, böyle bir prognoz, yalnızca tekniğin etkili ve güvenli olacağını değil, aynı zamanda alımının yüksek olacağını ve bunların hiçbirinin hafife alınamayacağını varsayar. Bir popülasyondaki hastalık sıklığını azaltma olasılığı gerçekçi olsa bile, böyle bir avantaj ve buna bağlı ekonomik kazançlar bireylere verilebilecek zarara karşı değerlendirilmelidir.

Daha da önemlisi, her iki GGD uygulamasında da (hastalığa neden olan geni olmayan bir çocuk elde etmek ve geliştirme için), yaklaşım, seçilmiş bir özelliğe sahip genetik olarak ilişkili bir çocuğa sahip olma arzusunu tatmin etmek için kullanılacaktır. Teknik, halihazırda var olan bir çocuğu tedavi etmek için değil, çocuğu (belirli bir özellik) yaratmak için kullanıldığından, GGD'nin kendi başına terapötik bir amacı yerine getirmediğini kabul etmek önemlidir. Bu nedenle, diğer üreme teknolojilerinde yapıldığı gibi (kamu) sağlık hizmetleri tarafından finanse edilen "X" özelliğine sahip biyolojik olarak ilişkili bir çocuk arzusunu yerine getirmenin mantığına meydan okunabilir (17). Ayrıca klinikte GGD, birçok ek etik sorun ve risk oluşturmaktadır. İlk olarak, diğer "standart" klinik deneylerden farklı olarak GGD' nin insanda ilk kullanımları ile ilerlemek, bir araştırma projesine gönülsüz olarak dahil olacak bir araştırma katılımcısı yaratmayı içerecektir. Daha da önemlisi, böyle bir denemeden beklenen ana fayda, daha önce de belirtildiği gibi, ebeveynlerin belirli bir hastalıktan etkilenmeyen genetik olarak ilişkili bir çocuğa sahip olma arzusunu tatmin etmesi olacaktır. Bu amaca ulaşmak için, bir çocuk nispeten yüksek belirsizlikler, riskler ve potansiyel olarak geri döndürülemez sonuçları olan bir deneye dahil olacaktır. Ayrıca, deney ve bunun sonucunda izleme ihtiyacı, böyle bir kişinin (ve onların çocukları

ve torunları vb.) esasen rızası olmaksızın ömür boyu sürececek bir deneye veya klinik araştırmaya katılmasına neden olabilir. Böyle bir durum, bir çocuğun özerkliği ve yüksek yararı hakkında temel soruları gündeme getirir. Smolenski (18), bir çocuğu böyle bir duruma sokma kararının, ebeveynlerin çocukları için rutin olarak verdikleri diğer kararlara benzemediğini (örneğin, geri alınamaz olduğu için) ve ebeveyn özgürlüğünün ve çocukla ilgili karar vermenin sınırlarını kabul edilemez seviyelere genişletebileceğini ileri sürmektedir.

Ek olarak, böyle bir müdahalenin çocuk-ebeveyn ilişkilerine etkisi hakkında sorular bulunmaktadır. Özellikle, bu ilişkileri açık bir şekilde ticari işleme indirgeme riskinin (19) yanı sıra, ebeveynleri aileleri içinde algılanan kusurlara veya farklılıklara karşı daha az hoşgörülü yapma ve koşulsuz kabul için ebeveyn içgüdülerini aşındırma riski tartışılmıştır (7). Dahası, istenen özelliklere sahip bir çocuk elde etme çabaları, “varlıklı ebeveynlerin çocukları için sosyal olarak tercih edilen nitelikleri seçmeye çalıştıkları” tüketici öjenisinin yükselişiyle ilgili endişeleri artırmaktadır. Belirli özelliklerden kaçınmaya ve diğerlerini artırmaya yönelik bir odaklanma, toplumda engelli kişilere yönelik şefkatin ve genel kabulün azalmasına da yol açabilir.

SONUÇ

Bu yazıda, klinik GGD ile ilgili sınırlı bilginin, etik kaygıların ve çeşitli risklerin bulunmasına ve birçok ülkede germline genom modifikasyonunun mevcut yasaklarına rağmen GGD'nin kullanımları önerilmiş ve tartışılmıştır. Ayrıca, bazı çevrelerde, tartışmanın odak noktasının son zamanlarda GGD'nin kliniğe tanıtılması gerekip gerekmediği sorusundan nasıl yapılması gerektiğine kaydığı görülmektedir. Aslında, ABD Ulusal Bilimler Akademisi gibi etkili aktörler, klinik GGD uygulaması için çerçeve niteliğin-

de potansiyel bir translasyonel çıkış yolu oluşturmak için çaba sarf etmişlerdir.

Sadece GGD'nin potansiyel klinik kullanımı etik sorunları gündeme getirmekle kalmaz, aynı zamanda GGD'nin kliniğe potansiyel olarak girmesinden önce değerlendirilmesi için gerekli olacak tüm çalışmalar dahil olmak üzere bu yaklaşımın araştırma bağlamı da ortaya çıkar. İlk olarak, GGD'nin gelişmekte olan bir insan organizması üzerindeki etkileri tam olarak tahmin edilemediğinden, işlemin güvenliğinin klinik dışı çalışmalarda yeterince değerlendirilip değerlendirilemeyeceği sorgulanabilir. Bununla ilgili olarak, çok sayıda teknik ve bilimsel engelin ne dereceye kadar ele alınması gerekeceği ve hem insan embriyoları hem de hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmesi gereken kanıt türleri hakkında sorular söz konusudur. Embriyoların kullanıldığı GGD araştırması, insan embriyosunun ahlaki durumu, kadınlar için ciddi riskler içeren yumurta bağışının yanı sıra tüm genom dizilimi ile ilgili etik sorunlar hakkında sorular ortaya çıkarmaktadır. Germline DNA modifikasyonunun gelişmekte olan ve yetişkin bir organizma ile gelecek nesiller üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, etik kaygıları da artıran hayvanlar üzerinde araştırma yapılması gerekecektir. Son olarak, bu tür araştırmaların sürdürülmesinin hem fon hem de personel açısından en iyi kaynak tahsisi olup olmadığını sorgulayabiliriz.

Araştırma bağlamı ile ilgili olarak GGD'yi kliniğe getirmenin bu ek "maliyetlerinin", GGD'nin daha fazla araştırmasını ve potansiyel klinik uygulamalarını değerlendirirken potansiyel faydalarla birlikte kabul edilmesi ve dikkatlice değerlendirilmesi gerektiğini savunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Knott, G. J., & Doudna, J. A. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science*, 2018;361(6405), 866-869.
2. Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., & Huang, J. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & cell*, 2015;6(5), 363-372.
3. Araki, M., & Ishii, T. International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reproductive biology and endocrinology*, 2014;12(1), 1-12.
4. Church, G. Compelling reasons for repairing human germlines. *N Engl J Med*, 2017;377(20), 1909-1911.
5. Brokowski, C. Do CRISPR germline ethics statements cut it?. *The CRISPR Journal*, 2018;1(2), 115-125.
6. Lander, E. S., Baylis, F., Zhang, F., Charpentier, E., Berg, P., Bourgain, C., ... & Winnacker, E. L. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*, 2019;567(7747), 165-168
7. Ormond, K. E., Mortlock, D. P., Scholes, D. T., Bombard, Y., Brody, L. C., Faucett, W. A., ... & Young, C. E. Human germline genome editing. *The American Journal of Human Genetics*, 2017;101(2), 167-176.
8. De Wert, G., Pennings, G., Clarke, A., Eichenlaub-Ritter, U., Van El, C. G., Forzano, F., ... & European Society of Human Genetics and the European Society of Human Reproduction and Embryology. Human germline gene editing. Recommendations of ESHG and ESHRE. *Human Reproduction Open*, 2018(1), hox025
9. Gyngell, C., Douglas, T., & Savulescu, J. The ethics of germline gene editing. *Journal of Applied Philosophy*, 2017;34(4), 498-513.
10. Rulli, T. Reproductive CRISPR does not cure disease. *Bioethics*, 2019;33(9), 1072-1082
11. Ranisch, R. Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions?. *Bioethics*, 2020;34(1), 60-69
12. Viotti, M., Victor, A. R., Griffin, D. K., Groob, J. S., Brake, A. J., Zouves, C. G., & Barnes, F. L. Estimating demand for germline genome editing: an in vitro fertilization clinic perspective. *The CRISPR Journal*, 2019;2(5), 304-315
13. Steffann, J., Jouannet, P., Bonnefont, J. P., Chneiweiss, H., & Frydman, N. Could failure in preimplantation genetic diagnosis justify editing the human embryo genome?. *Cell Stem Cell*, 2018;22(4), 481-482
14. Wolf, D. P., Mitalipov, P. A., & Mitalipov, S. M. Principles of and strategies for germline gene therapy. *Nature medicine*, 2019;25(6), 890-897

15. Krimsky, S. Breaking the germline barrier in a moral vacuum. *Accountability in Research*, 2019;26(6), 351-368
16. Savulescu, J., Pugh, J., Douglas, T., & Gyngell, C. The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. *Protein & cell*, 2015;6(7), 476-479
17. Denier, Y. Need or Desire?: A Conceptual and Moral Phenomenology of the Child Wish. *International Journal of Applied Philosophy*, 2006;20(1), 81-95
18. Smolenski, J. CRISPR/Cas9 and germline modification: New difficulties in obtaining informed consent. *The American Journal of Bioethics*, 2015;15(12), 35-37.
19. Cussins, J., & Lowthorp, L. Germline modification and policymaking: the relationship between mitochondrial replacement and gene editing. *The New Bioethics*, 2018;24(1), 74-94.

