



Postgenomik Tıp ve “-OMICS” Teknolojileri

Vural Özdemir¹, Mehmet Ağırbaşı²

¹Centre of Genomics and Policy Department of Human Genetics, McGill University, Faculty of Medicine, Canada

²Kardiyoloji Bölümü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Postgenomik Tıp: Halk Sağlığı ve Sağlık Hizmetlerinde Yeni Öncelikler

İnsan Genom Projesi'nin (İGP) 2003 yılında tamamlanmasıyla birlikte "postgenomik döneme" girmiş bulunmaktayız. Bu süreçte, gelecek araştırma ve gelişmelerin temel odak noktalarından biri de kişiselleştirilmiş tıp olacaktır. "Kişiselleştirilmiş tıp" (*personalized medicine*) kavramı sağlık girişimlerinin sonuçları açısından (fayda/risk) bireyler arasında bulunan farkların anlaşılması ve popülasyonlar arası çeşitliliğin (genetik ve çevresel) önceden hesap edilmesi ile tarif edilebilir. Örneğin, hastaların sadece %50'si kendilerine reçete edilen ilaçlara beklenen yanıtı vermektedir. Bunun sonucunda ölümcül ilaç yan etki reaksiyonları ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almakta ve diyabet ve pnömoninin önünde gelmektedir. Benzer şekilde, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi önlemek için yapılan diyet rejimleri tüm bireylerde aynı sonucu vermemektedir. Hastalığın temelinde yatan kişisel nedene ve özel moleküler hedeflere yönelik beslenme ve ilaç tedavisi planlanabilir. İlaç ve diyetin bireyselleştirilmiş (veya kişiye özel olarak) seçimi (örneğin bireyler arası farklılıkları gösteren genetik testlerle), bireysel sağlık ve toplum sağlığı açısından faydalı olabilir ve ilaçların yan etki oranını düşürebilir.

Tıbbi sosyoloji açısından bakıldığında, postgenomik süreç içinde "hastalık" kavramı da önemli değişikliklere uğramaktadır. 18. yüzyıla kadar bireylerin "hasta" olarak değerlendirilmesi için hastalığın tüm fiziksel belirtilerini göstermeleri ve kendilerini hasta hissetmeleri gerekiyordu. Son on yıl içinde kişiselleştirilmiş ve öngörücü tıba girişle birlikte hasta olma kavramı da hızla değişmektedir. Gelecekte hastalığa yatkınlık ve bireysel hastalık riskleri giderek daha fazla önem taşıyacaktır. Bireyde fiziksel belirtiler (veya semptomlar) olmaksızın, kanıtlanmış biyolojik belirteçler ve biyoinformatik hesaplamalar ile hedef kitle "şu an hasta olanlar" ve "gelecekte hasta olabilecekler" olarak nitelendirilebilir. Plazma kolesterol düzeyleri ve sonucunda oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklar bu konuda alışılmış bir örnektir. Bireyde optimum koruyucu etkinin nasıl sağlanabileceği bireyin fiziksel ve etnik özelliklerinden, çevresel ve toplumsal faktörlerden etkilenmektedir. Kişisel genomik yapı ve tüm genom birleşim çalışmalarından (*genome-wide association studies*) edinilen bilgi dahilinde genetik testlerin

yapılabilirliği kanser ve vasküler hastalıklar gibi kompleks hastalıklara yaklaşımı belirleyecektir.

Bu nedenle kişiselleştirilmiş tıp "tedavi edilebilir hastalık" sınırlarını değiştirmektedir. Böylelikle, modern tedavi yöntemlerinin "sosyal kültürü" de değişmektedir. Özellikle belirtilen hastalık prodromal ya da preklinik dönemdeyse, koruyucu hekimlik bağlamında ve erken klinik yaklaşım olarak neyin tedavi edilebilir olduğu konusunda sınırlar zorlanacaktır. Bunun güncel bir örneğini yüksek tansiyonun sürekli değişen tanım ve tedavi seçeneklerinde görebilmekteyiz. Ancak bu durum aynı zamanda kişisel risk hesaplaması için yapılan testlerin kabul edilebilir analitik ve klinik geçerliliği olması gerekliliğini doğurmaktadır. Bu nedenle objektif bilimle ve kanıt standartlarıyla desteklenmemiş ve daha da önemlisi aldatıcı ve abartılı sözlerden kaçınılması gerekmektedir.

Daha önceki tartışmalarda kişiselleştirilmiş tıbbın bireyler için önemi üzerinde uzunca durulmuştur. Bu açıdan, "kişiselleştirilmiş" terimini vurgulamak özde bir yanlışlık oluşturabilir. Bu yeni araştırma alanı, "genetik imza paylaşımı" olan popülasyonlar için hedeflenmiş müdahaleler şeklinde sonuçlanabilir. "Son-ürün" olacak müdahaleler bütün popülasyonda daha önceden yapılmış genomik faktör testlerine dayanarak gerçekleştirilebilir. Potansiyel fayda(lar) sadece insan genomik çeşitliliklerine bağlı olarak değiştirilmiş (veya geliştirilmiş) tedavi yöntemleri gereken alt popülasyonlar için değil, aynı zamanda geri kalan popülasyonun, ilaca bağlı zararlarını öngörücü olması açısından önemlidir. Bu durum özellikle ciddi toksisite riski bulunan ve bu nedenle kullanımına son verilmiş ancak faydalı etkileri de bulunan tedaviler açısından hayatsal öncelik taşımaktadır. Bu bağlamda, kişiselleştirilmiş tıbbın gücü bilime ve topluma beklenen ve beklenmeyen etkileri öngörücü olarak yeni yüksek-çıkıtlı (*high-throughput*) veri teknolojileri ile sağlamak olarak tariflenebilir. Bu derlemenin bir sonraki bölümü, klinikte sağlık teknolojileri ile ilişkili kişiselleştirilmiş tıp araştırmaları ve uygulamaları hakkında fikir verecektir.

"Omics" Bilimi ve Yüksek-Çıkıtlı Veri Teknolojileri: Önümüzdeki "Ölçümler On Yılı"

Bilim adamları özellikle fizikçiler pozitif bilimlerde bilginin elde edilmesinin zor olduğunu

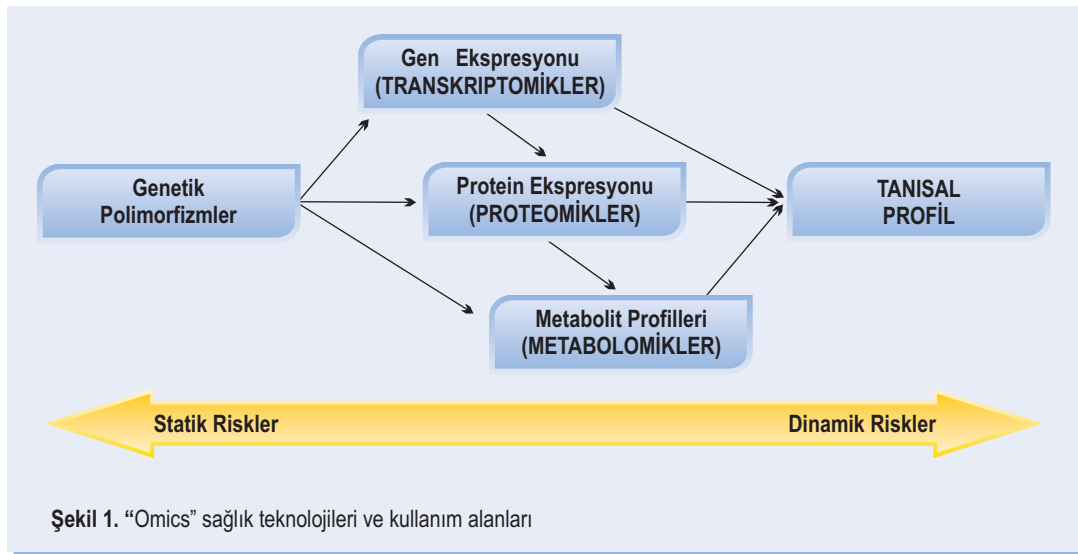
uzun yıllardır belirtmektedirler. Bu durum sıklıkla medikal hipotezleri test etme sürecinde elde edilen biyolojik bilgi oranının kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu engeli ortadan kaldırmak için gereken verileri 1990'ların başından itibaren İGP'ye paralel olarak yürütülen yüksek-çıkıtlı “omics” teknolojileri sağlayabilir. “Omics” sağlık teknolojileri (ve kullanım alanları) genomik ve proteomiklerden metabolomiklere kadar uzanır (Şekil 1). Bu teknolojiler kısa zamanda bol miktarda veri oluşturabilirler. Dolayısıyla, 1990'lar “beynin dekadı” diye adlandırılırken, 21. yüzyılın ilk yılları yüksek-çıkıtlı “omics” teknolojilerinin oluşmasıyla giderek artan bir şekilde “ölçümlerin dekadı” (*decade of measurements*) diye adlandırılabilir.

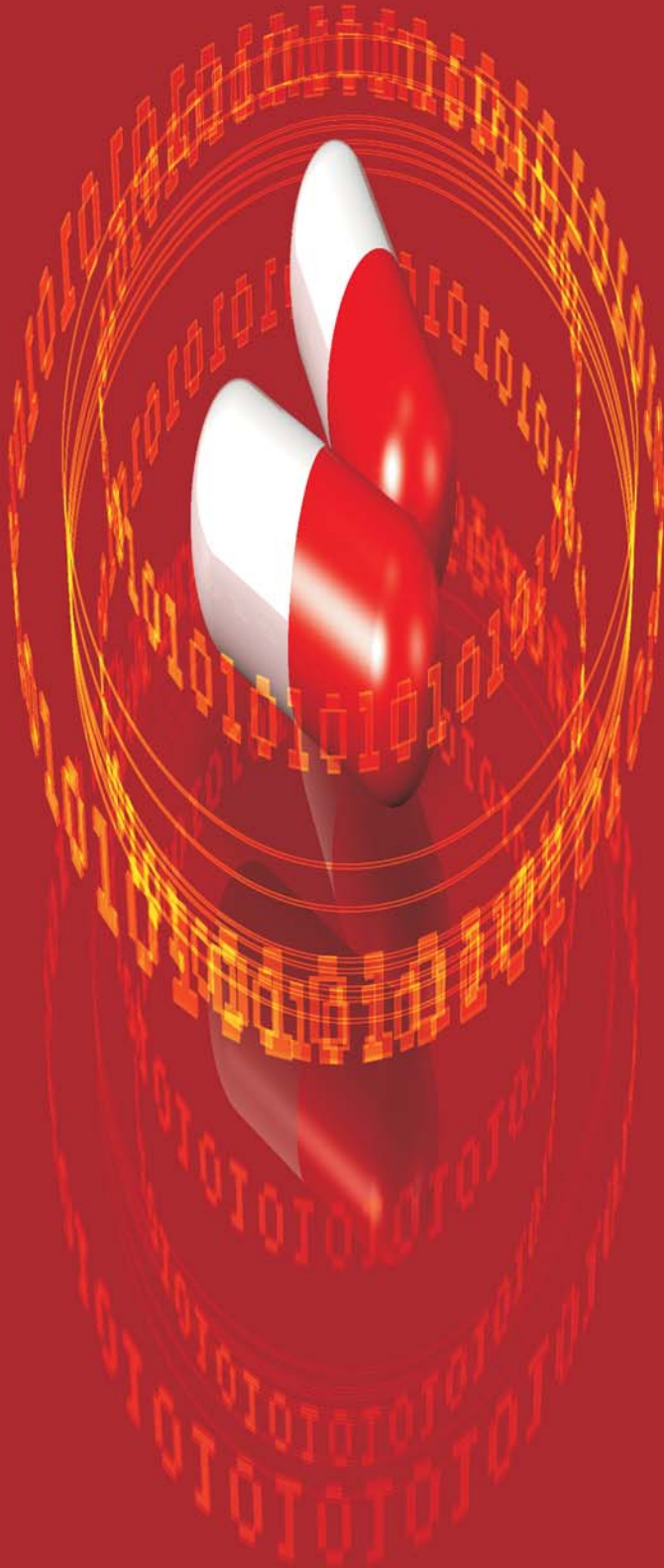
Etimolojik analizlere göre “ome” eski Sanskritçe OM harfinden “tamlik, bütünlük” manası ile türemektedir. Genom(e) terimi, “gene” ve “ome” terimlerinin 1920'de Hans Winkler tarafından birleştirilmesi sonucunda oluşmuştur.

1987'de Victor McKusick ve Frank Ruddle bu kavramı, çıkardıkları yeni dergilerindeki bilim sözlüğüne çizgisel gen haritası, DNA sıralaması (*sequencing*) ve farklı türlerden genom karşılaştırmalarını vurgulayarak “genomics” başlığı adı altında eklemişlerdir. “Omics” teknolojileri ve uygulama alanlarını belirten çeşitli terimler, hem verilerin hem de bilimsel deneylerin biçimini değiştirmektedir. “Omics” teknolojileri, bütün organ sistemlerinin fonksiyonunda ve hücresel ağı çeşitliliğinin altında yatan gen dizisinden protein ekspresyonuna ve metabolit örneklerine kadar biyolojinin çeşitli

seviyelerinde yüksek oranda verilerin oluşmasına olanak sağlamaktadırlar. Aslında yeni teknolojiler, veri eksikliğinden kaynaklanan çıkış noktalarından bugüne, biyomedikal deneylerde aşırı veri bolluğuna yol açmışlardır. Genişletilmiş veriye ek olarak araştırmada yapılan teknik işlemler de “omics bilimi” sayesinde azaltılmıştır. Genellikle, bilim adamları, açıkça belirtilmiş bilimsel soruların/ hipotezlerin ortaya konulduğu hipotez üzerinden yürütülen araştırmaları tercih etmişlerdir. Daha sonra, deneyler çalışma hipotezini test etmek için veri sağlamaya yönelik yürütülmüştür. “Omics” yaklaşımında ise, başlangıçtaki araştırma soruları/ hipotezleri her zaman gerekli veya bir ön koşul değildir. “Omics” deneyi ile bir hipotez olmaksızın genom ya da proteoma yönelik geniş veri toplanabilir ve bunu takiben biyolojik hipotez oluşturulur ve sonrasında test edilir.

“Önce hipotez sonra deney” geleneğinin tersine çevrilerek oluşturulan “önce deney sonra hipotez” yönteminin kullanılması, örneğine rastlanmamış patofizyolojik hastalık mekanizmalarının ve bunun yanında ilaç ve beslenmeye verilen yanıtların ve yarattıkları toksisitelerin keşfedilmesi için umut vaat etmektedir. Hücresel biyolojinin kademeli organize hiyerarşisine paralel olarak elde edilen yüksek-veri çıkıtlı “omics” verileri ayrıca, gerçek zamanlı olarak (*real-time*), insan evriminin seyri boyunca biyolojide korunmuş olan moleküler fazlalıkların üstünde ve ötesindedir. “Omics” testleri “sistem seviyesinde” veri üretilmesine yardımcı olur.





Sonuç olarak, “omics” bilim ve teknolojilerinin en temelde insan sağlık ve hastalıklarını yöneten biyolojik ağların çok daha kompleks, uzun ve dinamik doğasını (ve sosyal/çevresel etkenlere verdiklere cevaplara göre değişimlerini) çok kısıtlı olarak sunan, basit ve indirgemeci deneysel modelleri belirgin bir miktarda geliştireceği düşünülmektedir.

Faydaları ve Riskleri Dengeleme

Postgenomik tıp sürecinde daha önce görülmemiş fırsatlar ve engeller oluşmaktadır. Örneğin, biyomedikal araştırmanın hızında ve boyutunda büyüyen bir artış meydana gelmekte; birbiriyle yarışan ilgi grupları sayıca artmakta; tüketiciye direkt olarak kişisel genom testleri sunulmakta; farklı popülasyonlardan yapılan geniş kohortları talep eden genom ile ilgili kapsamlı çalışmalar yapılmakta; bilimsel ve biyoetik uygulamada yerel ve bölgesel farklılıklarla karşı karşıya kalan globalize bir bilim oluşmaktadır.

Ayrıca, genetiği değiştirilmiş organizmalar (*Genetically Modified Organism*-GMOs) ve 20. yüzyıldaki diğer teknolojik yeniliklerden çıkardığımız dersler bizlere, biyoteknolojilerin bilim, tıp ve toplum üzerinde istemli veya istemsiz etkilerinin olduğunu göstermektedir. Eğer bu etkilerle dikkatlice ilgilenilmez ve takip edilmezse, yeniliklerin sürdürülebilir oluşu (*sustainability of innovations*) engellenir; etik ve adil gelişimi ve kavranması önemli ölçüde gecikebilir.

Özellikle dikkat edilmesi gereken bir konu ise, düşük ve orta gelirli ülkelerde (*low-and middle-income countries*-LMICs), global halk sağlığı penceresinden genomik ve ilgili sağlık teknolojilerini değerlendirebilecek uygun eğitim almış insan kaynaklarının yetersizliğidir. Gelişmekte olan ülkelerden medikal uzmanların göçleri ise bu ülkelerdeki sağlık hizmeti ve teknolojilerindeki açığı daha da artırabilir ve komplike bir hale getirebilir. Örnek olarak, sadece Afrika'dan yılda 23.000 kalifiye akademik uzmanın göç ettiği tahmin edilmektedir..

Global sağlıkta farmakogenomik biliminin adil uygulanmasındaki ilk adımlardan bazıları; düşük ve orta gelirli ülkelerde postgenomik tıpta uzmanlaş-

manın sağlanması ve kendi toplumunun sağlık ihtiyaçlarını en iyi anlayacak yerel sağlık araştırmacılarının yetiştirilmesidir.

Geleneksel laboratuvara dayalı bir disiplin olarak, farmakolojinin ilgi alanı sadece bilimsel ve teknik konular değil, aynı zamanda toplumun önde gelen sağlık gereksinimleri ve ilaç bilimini sosyal açılardan da araştırmak olmalıdır. Maalesef farmakolojinin bu “sosyal” yönü geçmişte ihmal edilmiştir. Bu alanda ilaçların her zaman yadsınmaz toplumsal, etik, yasal, politik ve ekonomik bileşenleri olacaktır. Bu bağlamda, sosyal farmakoloji alanında kavramsal çerçevelerin oluşması için daha fazla gelişmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

Geleneksel farmakoloji laboratuvarında mevcut olan “boşluğu”, toplumu geliştirmek ve toplumun ihtiyaçlarına cevap vermek için doldurmak gerekmektedir. Örneğin, genomik “veri” nasıl genomik “bilgiye” çevrilir ve sosyo-etik faktörler nasıl bu bilgi çevirimini kolaylaştırabilir, engel olabilir ve ön yargıya sebep olabilir sorularının cevabı gerekmektedir. Bu sosyal soruların da farmakoloji biliminin temel ilgi alanları arasında olması gereklidir. Bu açılardan sosyal farmakoloji ileride gelişmesi gereken bir alandır. Postgenomik süreç içerisinde, geleneksel tıp biliminin ve klinik uygulamaların sosyal farmakolojiyle entegrasyonuna giderek daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, monojenik hastalık çağı için geçerli olabilecek sosyal, etik ve politik kavramların; yeniliklerin getirdiği postgenomik tıp ve klinik uygulamaları için uygun olmadığını vurgulamak istiyoruz. Özellikle ailesel monogenik hastalıklardan geliştirilmiş statik risk hesaplama çerçeveleri postgenomik süreçte daha dinamik ve fonksiyonel riskleri kapsayacak şekilde genişlemelidir.

Postgenomik bilim ve teknolojileriyle birlikte “sağlık risklerinin” kavramsallaşmasında beklenen bu değişim, “omics” teknolojilerine düzenleyici gözetim için yeni sorumluluklar yüklemektedir. Buna ek olarak, farmakoproteomik biliminin de, tıpta ve toplumda mevcut etkilerinin kanıt dayalı analizi önemli olacaktır. Toplum ve halk sağlığının beklenti ve farkındalıklarını en iyi şekilde tanıyan ve belirten kişiselleştirilmiş tıp şimdiden başlanılan yenilikleri geliştirecek ve sürdürecektir.

Ek not

Makalede ifade edilen yorum ve fikirler yazarların tamamen kendi kişisel görüşleridir ve yazarlarla ilgili kurumların fikirlerini temsil etmemektedir. Burada rapor edilen kişiselleştirilmiş tıp yenilikleri ve sosyal analizleri Kanada Federal Hükümeti Sağlık ve Tıp Araştırmaları Enstitüsü ve Fonds de la recherche en santé du Québec'den farmakogenetik ve sosyal bilim araştırmaları için Vural Özdemir'e verilen destek ile sağlanmıştır.

Kaynaklar:

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279:1200-5.
2. Ozdemir V, Lerer B. Pharmacogenomics and the promise of personalized medicine. In Pharmacogenomics, Second expanded edition. Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF (Eds.), New York: Taylor&Francis, 2005. pp:13-50.
3. Ozdemir V, Suarez-Kurtz G, Stenne R, Somogyi A, Someya T, Kayaalp SO, Kolker E. Risk assessment and communication tools for genotype associations with multifactorial phenotypes: The concept of “edge effect” and cultivating an ethical bridge between omics innovations and society”. OMICS. 2009; 13(1):43-62.
4. Lederberg J, McCray AT. “Ome sweet omics”-a genealogical treasury of words. Scientist. 2001; 15:2.
5. Winkler H. Verbreitung und Ursache der. Parthenogenesis im Pflanzen-und Tierreiche. Verlag von Gustav Fischer: Jena. 1920.
6. McKusick VA, Ruddle FH. Toward a complete map of the human genome. Genomics. 1987; 1:103-6.
7. Nicholson JK. Reviewers peering from under a pile of “omics” data. Nature. 2006; 440:992.
8. McNally R, Glasner P. Survival of the gene? 21st century visions from genomics, proteomics and the new biology. In: New Genetics, New Social Formations. P. Glasner, P. Atkinson, and H. Greenslade, eds, Routledge: London. 2006. pp:253-278.
9. Pang T, Lansang MA, Haines A. Brain drain and health professionals. BMJ. 2002; 324(7336):499-500.
10. Brain drain costly, African report says. Int Herald Trib (October 18, 2001).
11. Ozdemir V, Husereau D, Hyland S, Samper S, Salleh MZ. Personalized medicine beyond genomics: New technologies, global health diplomacy and anticipatory governance. Curr Pharmacogenomics Person Med. 2009; 7(4):225-30. <http://www.bentham.org/cppm/openaccessarticles/cppm7-4/001AF.pdf> (Son erişim tarihi: 30.03.2010).
12. Burke W, Khoury MJ, Stewart A, Zimmern RL, Bellagio Group. The path from genome-based research to population health: Development of an international public health genomics network. Genet Med. 2006; 8:451-8.
13. Khoury MJ. Interview: Dr. Muin J. Khoury Discusses the Future of Public Health Genomics and Why It Matters for Personalized Medicine and Global Health. Curr Pharmacogenomics Person Med 2009; 7(5):158-63. <http://www.bentham.org/cppm/openaccessarticles/cppm7-5/003AF.pdf> (Son erişim tarihi: 30.03.2010).