

CRISPR ve Etik

Nüket Örnek Büken

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı
HÜ Biyoetik Merkezi (HÜBAM) Müdürü

**(Bilim ve Ütopya dergisinin Nisan 2019 sayısında
yayınlanmıştır. Sayı: 298, yıl:25)**

Bir teknik disiplin olan tıp ve genetiğin tıp içindeki uzantısı olan tıbbi genetik, teknolojinin en çok kullanıldığı ve bilimsel bilgi üretiminin de en yoğun olduğu alanlardır. Bu alandaki ilerlemeler teknoloji ile hız kazanırken, artan teknoloji kullanımı da biyoetiğin alanını genişletmiştir. Bilimsel ilerleme şimdi o denli hızlı, ortaya koyduğu sonuçlar öylesine çabuk benimsenmektedir ki, bunun üzerimizdeki etkisini yeterince değerlendirememiz, bu yüzden de bizi götürdüğü yeri yeterince anlayamama tehlikesiyle karşı karşıyayız. Bilimin uygulanmasıyla elde edilen teknik olanakların insanlığın yararına dönük kullanılması sırasında insanı bilimsel ve teknik bir uygulamanın nesnesi, ürünü haline sokma eğiliminin tehlikelerinin altını çizmenin önemli olduğu bir biyoteknoloji çağından geçiyoruz.

Diğer taraftan, bir tıp tarihçisinin belirttiği gibi; *“Tıp tarihinin incelenmesinin bize öğrettiği en önemli şey, bilimsel açıdan kontrol edilmeyen klasik hükümlerin, oldukça sık yanlıya neden olan pusulalar olduğudur. Erken dönemde başlatılıp sürdürülen teknoloji uygulamaları, toplumsal değerler açısından irdelenmediğinde, tıbbi yaklaşım pusulasız ya da düzensiz bir gemiye dönüşebilmektedir”.*

Teknik bir disiplin olan tıba teknolojinin girmesi ve gelişmesi, birçok “yeni” durum yaratmıştır. Bu yeni durumların özelliği, çoğunlukla daha önceleri insanın yapabileceği sınırları dışında olan birçok şeyin “olanaklı” hale gelmiş olmasıdır. Bu sürecin insanın ahlaksal sorumluluk alanını genişlettiği ve kısmen de değiştirdiği açıktır. Özgür karar ve seçim için hiçbir açık kapının bulunmadığı, bazı şeylerin bize bağlı olmadığı durumlarda “ahlaksal/etik sorumluluk” pek yoktur. Ancak, bilimsel ve teknolojik ilerlemeler sayesinde

bunlar insan denetimine verildiklerinde, ahlakla ilgili hale gelirler, etik değerlendirme konusu olurlar (1).

Etik “tümüyle olanaklı olan” ve “izin verilen” arasında bir fark olduğunu, bunun sonucunda bazı olanakların bazı ahlaksal nedenlerden dolayı gerçekleştirilmemesi gerektiğini varsayar. Tıp kurumu her bulduğu yeniliği uygulama alanına geçirebilseydi, bütün insan toplumlarında çözümü güç değer sorunları ortaya çıkacaktı. Bu tür sonuçları önleyebilmek için, tıp biliminin, ortaya koyduğu yenilikleri, insanın değeri yönünden bir değerlendirmeden geçirerek, insanın onurunu ve gönencini merkeze koyarak, insanlık adına en uygun olanı uygulamaya koyması gerekmektedir (1,2).

Bugün yaygın olarak görülen tutum bilimsel ve teknolojik ilerlemelerin olanaklı kıldığı tüm yeniliklerin bir an önce yaşama geçirilmesi, gerçekleştirilmesi yönündedir. Bu durum kısmen yeniliğin çekiciliğinden, yeni şeyler görme ve deneme isteğinden kısmen de yeni ve bilinmeyen yöntemler konusunda bir düzenlemenin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu “yeni” alanda yerleşmiş normların olmaması, “tam eylem özgürlüğü” ne kapı açabilmektedir. Bu durum da bilim ve teknolojiyi istenmeyen, tehlikeli olabilecek, kimi zaman etik-dışı bir yöne doğru sürükleyebilmektedir.

Tıptaki yeniliklerin tartışmasız kabulü çoğu zaman kaynakların ve emeğin boşa harcanmasına, bazı durumlarda ise canlıların zarar görmesine yol açabilmektedir. Dünyada kanıta dayalı tıbbi yaklaşıma duyulan gereksinim gün geçtikçe artmakla birlikte, tıbbi teknolojilerin eleştirel açıdan değerlendirilmesinin önünde ki engeller de artmaktadır. Bu engellerin başında tıp tarihinde de yüzyıllar boyu etkin olan “otoriteye boyun eğme, olanı değil otoritenin işaret ettiğini görme” tutumu gelmektedir. “Otorite tarafından yanıtılma olgusu” diyebileceğimiz bu olgunun önüne geçebilmek için yeni bir teknolojiyle ilgili kararlar, bu yeniliği destekleyenlerin prestijine göre değil, bilimsel ve etik verilerin ağırlığına dayanılarak alınmalıdır (1).

Günümüzün teknotıp ve biyotıp dünyasında anahtar konular; moleküler biyoloji, gen teknolojisi, gen düzenleme ve biyoteknoloji alanında odaklanmıştır. Yirminci yüzyılın son teknolojik devrimlerinden biri olan gen teknolojisi kısa sürede insanlığın geleceğini etkileyecek en önemli olgulardan biri haline gelerek 21. Yüzyıla taşınmıştır. Ancak genetiğin geleceği yalnızca teknolojiye değil, toplumların “değerler sistemi” ne ve evrensel biyoetik değerlere de son derece bağlıdır. Bu

teknolojinin sosyo-kültürel ve evrensel biyoetik değerler bağlamından kopartılması oldukça tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Bilimsel ve teknolojik gelişmelerden beklenen, daha sağlıklı, mutlu, daha güzel bir yaşam, ancak bu gelişmelerin biyoetik kaygı ve duyarlılığı taşımasıyla mümkün olabilir.

Genetik biliminin ortaya koyduğu bilgiler, bugün genetik uzmanları, sosyologlar, felsefeciler ve biyoetik uzmanları arasında tartışılmakta, geçmişten geleceğe süregiden sağlıksız topluma şimdiden tanı konulup, önlemler alınmaya çalışılmaktadır. Bilim insanları ve hekimler, “gen tedavisi“, “gen düzenleme” gibi yeni teknolojik uygulamaları ve bu yöntemlerin ürünlerini kalıtsal hastalıkların önlenmesinde ya da bazı genetik sorunların çözümünde kullanmaktadırlar.

HUGO Projesi (İnsan genom projesi); insan genetik yapısının tamamını deşifre etmek ve elde edilecek bilgiyi hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanmak amacıyla geliştirilen bir projedir. İnsanın gen haritasını çıkarmayı amaçlayan uluslararası bir girişim olan insan genom projesinin ilk başarıları sayesinde tıbbi genetik alanında önemli ilerlemeler gerçekleştirilmiştir. Resmî olarak 1990 yılında başlamış ve ilk sonuçları beklenenden daha kısa sürede alınmış olan insan genom projesinin önemli bir hedefi; insanda hastalık genlerinin saptanması amacıyla yararlanılabilecek daha etkili ve ucuz yaklaşımlar sağlamaktır. Bu projeden elde edilecek sonuçlara dayanarak çeşitli kalıtsal hastalıklar (Down sendromu, hemofili, talasemi, spina bifida, tay sacks ...); kanser (meme ve kolon kanseri) , kalp - damar hastalıkları, şeker hastalığı, şizofreni gibi çeşitli hastalıklar; şişmanlık, boy kısalığı gibi istenmeyen durumlar “gen tedavisi“ ile sağaltılabilecekti. Bu tedavide amaç “birey ve toplumu hastalıklardan korumak“ olduğundan, genetik yapı hakkında edinilen bilgi, insanın biyopsikososyal bir varlık olduğu göz ardı edilmeden kullanılmalıdır. Bu proje ile bir taraftan kanser, diyabet, orak hücreli anemi, şizofreni gibi bazı hastalıklar doğumdan önce engellenebilir hale gelirken; diğer taraftan bazı fiziksel özellikler (boy, kilo, saç ve göz rengi), zihinsel özellikler(bellek, zekâ düzeyi) ve kişilik özelliklerine genetik müdahale mümkün olabilecektir (1).

Genetik alanındaki tüm bu gelişmeler bir diğer taraftan “insan nedir?” sorusunu tekrar gündeme getiriyor ve verilebilecek olası cevapları da zorlamaya devam ediyor. İnsanı biçimlendirecek olan genetik enformasyon ve mükemmelliğin merkezine acaba neyi koyacağız? Piyasa toplumlarında “mükemmellik” hem satılan ve hem de her zaman alıcı bulan bir şeydir. Alışveriş merkezlerinde “soylu gen” standlarını görebileceğimiz günler çok uzak olmasa gerek! Peki, bu durum bizi neden endişelendiriyor ve biyoetik ve hukukun çalışma alanına gereksinimi ortaya çıkarıyor?

Biyoetik çevrelerde de tartışmalar bu paralelde devam etmektedir. “Bilimde uyulması gereken tek kural, yapılması gerekenin yapılmasıdır” diyerek etik kaygıların bilimsel araştırmaların önünde engel oluşturmayacağını savunanlar olduğu gibi, insan yaşamını ve insan değerini merkeze koymayan ve insanı “amaca araç olarak kullanan” her uygulamanın, etik açıdan değerlendirilmesi gerektiğini savunanlar ve bu girişimlerin ardındaki niyetin araştırılması gerekliliği üzerinde duranlar da vardır.

Genom düzenleme teknolojileri arasındaki CRISPR(Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarlar) - Cas9 (CRISPR ile ilişkili protein 9) sistemi (“CRISPR” veya “sistem”), genomik modifikasyonları çoklu hedefleyebilmesi sebebi ile yaygın olarak kullanılmaktadır. **CRISPR/ clustered regularly interspaced short palindromic repeats/** yöntemi kullanılarak, gen düzenleme (genetik değişiklik/düzeltilme) yapmak ve CRISPR'ın kullanımına ne ölçüde izin verilmesi gerektiği konusunda temel tartışmalar; CRISPR uygulamalarına erişim, gönüllü katılımcıları içeren klinik araştırmalar için düzenleyici bir çerçevenin/çerçevelerin germ çizgisinin düzenlenmesi de dahil olmak üzere her tür insan genomu düzenlemesine uygun olup olmadığı ve uygunsuz CRISPR kullanımı konusunda uluslararası düzenlemelerin yapılıp yapılmadığı konularını içermektedir. Etik karar vermenin, genomik mühendislik bilimi ve teknolojileri ilerledikçe gelişmesi gerektiği ve ulusal ve uluslar üstü yasama organları tarafından, insan sağlığının ve ilerlemesinin iyileştirilmesi için bazı CRISPR uygulamalarının kanıta dayalı düzenlemelerinin, dikkate alınmasının makul olacağı savunulmaktadır.

CRISPR-Cas9, moleküler biyoloji tarihinde bugüne kadar üretilmiş en etkili ve çok yönlü genomik mühendislik aracıdır. Bu sistemin farklı genom türlerini benzeri görülmemiş bir kolaylıkla düzenleme yeteneği, uluslararası biyomedikal topluluğun heyecanına ve aynı oranda alarme olmasına neden olmuştur. CRISPR, çok çeşitli hastalık bağlamlarında hatırı sayılır ölçüde umut vaat ediyor görünmektedir. Örneğin, dünya çapında en az 15 klinik çalışma ile - multipl miyeloma; yemek borusu, akciğer, prostat ve mesane kanserleri; katı tümörler; melanom; lösemi; insan papilloma virüsü; HIV-1; gastro intestinal enfeksiyon; p-talasemi; orak hücre anemisi-CRISPR uygulamalarını içeren klinik denemelerdir (3, 4). Ayrıca, Mayıs 2018 itibarıyla, Çin'de en az 86 kişi klinik çalışmaların bir parçası olarak genlerini değiştirmiştir (5).

Terapötik uygulamalar için önemli bir kamu desteği olmasına rağmen, germline düzenleme gibi bazı CRISPR uygulama alanları hakkında etik ve güvenlikle ilgili endişeler, ilgili literatürlerde açıkça görülmektedir (6). Özellikle, bu tür tartışmalar, CRISPR sistemlerinin biyomedikal, yasal ve etik yönlerini incelemek için önde

gelen CRISPR-Cas9 geliştiricisi, bilim insanı ve biyoetik uzmanı grubunun bir araya geldiği, 2015 Napa Vadisi toplantısında başlamıştır (7).

Genom mühendisliği teknolojisinin, insan ve insan dışı genomları değiştirmek için eşsiz bir potansiyel sunmakta olduğu; insanlarda, genetik hastalığın iyileştirilmesi sözünü verirken, diğer organizmalarda biyosferleri çevre ve insan toplumlarının yararına yeniden şekillendirme yöntemleri sağladığı, ancak böyle büyük fırsatlar ile birlikte insan sağlığı ve refahı için bilinmeyen risklerin de beraberinde geldiğinin ifade edildiği bu toplantı, Ocak 2015’de, bir grup ilgili paydaşın, genom biyolojisi için bu yeni beklentilerin bilimsel, tıbbi, yasal ve etik etkilerini tartışmak için bir araya geldiği Kaliforniya Napa’da yapılmıştır (7). Amaç, genom mühendisliği teknolojisinin kullanımları hakkında bilinçli bir tartışma başlatmak ve gelecekteki gelişmelere hazırlanmak için eylem alanlarını tespit etmektir. Toplantıda, genom mühendisliği teknolojisinin uygulanmasının güvenli ve etik bir şekilde yapılmasını sağlamaya yönelik atılması gereken adımlar belirlenmiştir.

“Hassas tıp” olarak da adlandırılan söz konusu gelişmeler, kısmen iki güçlü teknoloji arasındaki sinerjiden de kaynaklanmaktadır: DNA dizilimi ve genom mühendisliği. DNA dizileme kabiliyetindeki ilerlemeler ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, hastalığın gelişimini etkileyen genetik değişiklikler hakkında da kritik bilgiler sağlamıştır. Geçmişte, bir genom üzerinde spesifik ve etkili modifikasyonlar yapma imkânı olmadan, bu bilgi üzerinde etkili olma yeteneği de sınırlıydı. Bununla birlikte, bu sınırlama, düzenli aralıklarla kesişen kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) –Cas9 olarak bilinen basit, ucuz ve oldukça etkili bir genom mühendisliği yönteminin hızlı gelişimi ve yaygın olarak benimsenmesiyle desteklenmiştir. Böylece DNA dizilerini değiştirmek için genetik ve moleküler biyoloji alanlarında da devrim niteliğinde gelişmelerin önü açılmıştır.

Genom mühendisliği alanının gelişim hızı göz önüne alındığında, Napa toplantısı, geniş bir bilim insanı, klinisyen, sosyal bilimci, genel halk topluluğu ve ilgili kamu kuruluşları ve çıkar grupları tarafından, insan genom modifikasyonunun yararları ve risklerinin açık bir şekilde tartışılması için acil bir gereksinimin olduğu sonucuna varmıştır.

Yakın vadede atılması önerilen adımlar belirlenmiştir;

- İnsanlarda klinik uygulama için germline genom modifikasyonuna yönelik herhangi bir girişimde bulunulurken -ki çok gelişmiş bir biyobilim kapasitesine sahip ülkelerde, insanlarda germline genom modifikasyonu şu anda yasadışıdır veya sıkı bir şekilde düzenlenmiştir-, bu faaliyetlerin sosyal, çevresel ve etik etkileri bilimsel ve devlet kurumları

arasında tartışılmalı, özellikle müsaade edilen ülkelerde bu teknolojinin sorumlu kullanımına yönelik yolların belirlenmesi sağlanmalıdır.

- Bilimsel ve biyoetik toplulukların uzmanları, insan biyolojisinin bu yeni çağı hakkında bilgi vererek, genom modifikasyonunun etik, sosyal ve yasal sonuçlarını, tedavi etme potansiyelini tartışmalıdır.
- CRISPR-Cas9 genom mühendisliği teknolojisinin germline gen terapisi için potansiyel uygulamaları ile ilgili insan ve insan dışı model sistemlerindeki etkinliğini ve özgüllüğünü değerlendirmek için şeffaf araştırmalar teşvik edilip, desteklenmelidir. Bu tür araştırmalar gelecekte hangi klinik uygulamalara izin verilebileceği konusunda görüş oluşturmayı da sağlayacaktır.
- Global olarak ilgili kişi ve kurumların bir araya gelip politika oluşturacağı etkinlikler planlanmalı; genom mühendisliği teknolojisi ve genetiği alanında çalışan uzmanlar, hukuk ve biyoetik alanı uzmanları, ayrıca bilimsel topluluğun üyeleri, kamuoyu, ilgili devlet kurumları ve çıkar grupları bir araya gelmelidirler.

Aslında Rekombinant DNA çağının şafağında, öğrenilen en önemli ders, halkın bilime olan güveninin sarsılmaması için sürekli şeffaflık ve açık tartışmanın gerekliliğidir. Bu gereklilik bugün CRISPR-Cas9 teknolojisinin ortaya çıkması ve genom mühendisliği için yaklaşmakta olan beklentiler ile birlikte daha da artmaktadır. Bu zorlayıcı tartışmaların başlatılması, toplumun biyoloji ve genetik alanındaki yeni bir çağın başlaması sürecinde vereceği kararları ve desteği de optimize edecektir.

Bu toplantıdan sonra, daha kapsamlı görüşmeler istenmiş ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Bilim, Mühendislik ve Tıp Akademileri (NASEM), Çin Bilimler Akademisi ve Birleşik Krallığın (İngiltere) Kraliyet Cemiyetinin de davet edilmesiyle, Uluslararası İnsan Gen Düzenleme Zirvesi toplanmıştır (8). Bu toplantının amacı, teknolojinin insanda ne zaman, nerede ve nasıl uygulanabileceğini incelemektir. Bu tartışma, NASEM’in multidisipliner bir komitesinin insan genom düzenlemesinin birçok yönünü inceleyen kapsamlı bir rapor yayınladığı 2017 Şubat ayında da devam etmiştir (9).

NASEM raporu bugüne kadar, insan genom kurgusu hakkındaki geniş kapsamlı endişeleri inceleyen belki de en etkili ve kapsamlı bir analiz sunmaktadır. Önemli olarak, Komite somatik genom düzenlemesini desteklemekte, ancak herhangi bir genomik modifikasyona izin vermemektedir. Yasa gereği, ABD federal fonları insan embriyolarını içeren araştırmaları desteklemek için kullanılamamasına rağmen NASEM raporunda, teknik ve güvenlik risklerinin daha iyi anlaşılması ve gerekli önlemlerin alınması durumunda, germline içeren klinik çalışmaların başlanabileceği

sonucuna varmıştır: “İlgili teknik ve sosyal kaygılar ışığında... kalıtsal genom düzenleme amaçlı araştırma denemelerine, katı gözetim altında, risk/fayda analizi yapılarak, mevcut standartların karşılanması koşuluyla, izin verilebilir” (9).

Genel olarak CRISPR kullanımıyla ilgili temel etik kaygıları özetleme durumunda, öncelikle, CRISPR sistemlerini ve bunların genom ve epigenomları düzenlemedeki uygulamalarını kısaca gözden geçirmek, sonra CRISPR yönteminin karmaşıklığının CRISPR etiğini nasıl etkilediğini açıklamaya çalışarak, birkaç önemli etik düşünceyi paylaşmak ve değerlendirmek önemlidir. Özellikle, bu kaygılardan bazıları CRISPR teknolojisine özgü olsa da, aslında pek çoğu da insan embriyosunda araştırma yapmak gibi, CRISPR devriminden daha öncesine ait tartışmalardır (10,11). Dahası, CRISPR hala olgunlaşan bir teknoloji olduğundan, gelecekteki yeni uygulamalar daha fazla dikkat gerektiren ve yeni etik sorunlar doğuran uygulamalar olabilir. Bu konuda etik ve hukukun çoğu zaman çakışmasına rağmen, bazen de çatıştığı ve önemli farklılıklar bulunduğu durumlar olabilir. Her ne kadar hukuk, etiği etkilese veya bunun tersi olsa da, biz burada çoğunlukla etik konularına odaklanıyoruz.

Özellikle biyomedikal etikte ahlaki kararlar, potansiyel risk-fayda oranlarının değerlendirilmesini içerir, riski en aza indirirken, faydayı en yüksek seviyeye çıkarmaya çalışır. Etik karar verme sürecini yönlendirmek için, olası neden ve sonuçların kapsamını, her bir neden ve sonucu yönlendiren olası gerekçeleri dikkate almak önemlidir. CRISPR genom mühendisliği teknolojisi ile ilgili etik kaygılar, büyük ölçüde en az üç önemli nedenden dolayıdır;

- İlk olarak, CRISPR teknolojisinin gücü ve teknik sınırlamaları konusunda endişeler vardır ve bu durum, yaygın CRISPR kullanımıyla ilgili temel kaygılardan birisidir. Bunlara sınırlı hedef üzerinde düzenleme etkinliği, eksik düzenleme (mozaikçilik) ve yanlış hedef dışı veya hedef dışı düzenleme olanakları da dahildir. Bu sınırlamalar hayvanları ve insan hücre hatlarını içeren CRISPR deneylerinde bildirilmiştir. Ancak, teknoloji, benzeri görülmemiş bir hızla gelişmektedir. Daha verimli ve hassas CRISPR araçları geliştirildikçe, bu kaygıların çoğunun azalacağı düşünülmektedir.
- İkincisi, değiştirilmiş organizmaların süresiz olarak etkilenip etkilenmeyeceği ve düzenlenmiş genlerin, gelecek nesillere aktarılıp aktarılmayacağı ve potansiyel olarak onları önceden öngörülme biçimde ve beklenmeyen şekillerde etkileyip etkilemeyeceğidir. Bu konu da net değildir. Teknik sınırlamalar ve biyolojik sistemlerin karmaşıklığı ile birlikte, düzenlenen her bir organizmanın geleceği hakkında kesin tahminlerde bulunmak ve olası risk ve

faydaları ölçmek imkânsız olmasa bile zor olabilir. Dolayısıyla, bu faktörlerden kaynaklanan belirsizlik, doğru risk-fayda analizini engelleyerek ahlaki /etik karar vermeyi zorlaştırmaktadır.

- Son olarak, şüpheli görüş, genomun beklendiği gibi düzenlenmesi ve istenen fonksiyonel çıkışın verilen zamanda başarılması durumunda, genetik bilgi ile biyolojik fenotipler arasındaki karmaşık ilişkinin tam olarak anlaşılmadığı yönündedir. Bu nedenle, bir genin germline ve/veya somatik hücrelerde düzenlenmesinin biyolojik sonucu, bağlama bağlı olarak belirsiz ve tahmin edilemeyebilir. Birçok biyolojik özellik, çok sayıda genin karmaşık düzenleyici eylemleri tarafından belirlenir. Bu nedenle, tüm organizma düzeyinde biyolojik bir fenotipi “tasarlamak” imkânsız olmasa da zordur. Biyolojik sonuçlar karşısında, ister normal ister hastalık gelişiminde olsun, tek bir genin karmaşık bir biyolojik özelliği şekillendiren tek faktör olması nadirdir. Ek genler veya distal düzenleyici elementler (örneğin arttırıcı veya baskılayıcı elementler) gibi diğer genetik düzenleyici faktörler ve ayrıca çevresel ve epigenetik faktörler biyolojik bir fenotipin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Bir genin değiştirilmesinin istenen bir fenotipi (belirli şartlar altında) değiştirdiğini iddia etmek, en azından fenotipin başlatılmasına katkıda bulunan diğer bağımsız değişkenlerin makul bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Fakat bu anlayış birçok normal ve hastalık sürecinde hala tam olmaktan uzaktır. Gen ekspresyonu ve modifikasyonunun karmaşık biyolojik sonuçları nasıl etkilediği konusundaki belirsizlikler göz önüne alındığında, potansiyel risk ve fayda değerlendirmesi yapmak zordur. Bu belirsizlik kendi başına bir zorluk yaratır ve etkili etik tartışma ve karar vermeyi engelleyen kaynaklardan birisidir (12,13).

Bununla birlikte, hücre ve gen tedavisi araştırmalarını düzenleyen regülasyonlar, CRISPR tabanlı düzenleme uygulamalarını içeren bazı klinik çalışmaların güvenli bir şekilde geliştirilmesini ve gözetimini kolaylaştırır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde, birçok CRISPR uygulamasını içeren hücre ve gen tedavisi ürünleri, şu anda genel olarak Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından “biyolojik ürün” olarak tanımlanmakta ve Gıda ve İlaç İdaresi Biyolojik Değerlendirme Merkezi tarafından düzenlenmektedir. Her ne kadar bu tür tedavilerin riskleri ve yararları gittikçe daha iyi anlaşılrsa da, güvenlik ve etkinlikle ilgili sorular da devam etmektedir. Böylece, gelecekteki olası gelişmelerin muhtemel risklerini en aza indirilirken, bu devrimci teknolojinin faydalarının geliştirilmesine devam edilmesi de muhtemeldir. Yeni CRISPR teknolojileri ve uygulamaları ile ortaya çıkan belirsizlikten bağımsız

olarak, dünyanın çeşitli yerlerindeki risklerin izlenebileceği önemli düzenleyici çerçeveler de mevcuttur. Bununla birlikte, bu tür bir altyapının ve gözetimin olmadığı yerlerde, güvenlik ve gizlilik risklerinin artabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Temel Etik Kaygılar ve Sorunlar

Temel ve Klinik Öncesi Biyomedikal Araştırmalarda CRISPR Deneylelerine Ne Ölçüde İzin Verilmelidir?

On yıldan daha eski olmasına rağmen, CRISPR-Cas9, temel bilimlerde eşi görülmemiş bir potansiyel olduğunu göstermiştir. Virüslerden ve bakterilerden, meyve sineği, sivrisinek, tomurcuklanan maya, yuvarlak kurt, zebra balığı, domuzlar, sığırlar ve maymunlar, hatta insan zigotları üzerinde yapılan CRISPR deneyleri, yeni ve önemli bulgulara yol açmıştır. Bu avantajlar daha önceki genomik mühendislik tekniklerine kıyasla, gen düzenlemede genel verimin artması; balık yüzgeçlerinin tetrapod uzuvlarına evrimsel dönüşümü ile ilgili önemli bilgiler; yeni organizmaların araştırılması; genetik ve epigenetik taramalar; yeni hücre hatlarının yaratılması; yeni genomik ve epigenomik düzenleyici yolların aydınlatılması; anahtar genlerin ve moleküler sinyal yollarının fonksiyonel karakterizasyonu ve ilaç hedefleme ekranları şeklinde olmuş ve bu tür deneylerden elde edilen veriler, biyomedikal keşfi, ilerlemeyi ve potansiyel tıbbi yararları destekleyen temel ipuçları ve anlayış sunmuştur.

CRISPR teknolojisi hakkındaki en büyük tartışmalardan biri, insan embriyolarındaki olası uygulamalardan kaynaklanmaktadır. Bu tartışma CRISPR'in kendisi ile ilgili değil, bunun yerine büyük ölçüde insan embriyosunun moral statüsü ile ilgili tartışmalardan kaynaklanmaktadır. Konu ile ilgili literatür incelendiğinde genel olarak, 14 günden sonra insan embriyosunda deney yapmanın etik olarak kabul edilemez olduğu iddia edilmekle beraber, farklı ülkelerde farklı uygulamaların olduğu da görülmektedir. Bir grup bilim insanı, insan gametlerinin deneysel amaçlarla kullanılması sırasında insan embriyosuna ruhsuz bir obje gibi davranılmasının ahlâken ve etik açıdan kabul edilemez olduğunu çünkü embriyonun genetik olarak bireyselleşmiş bir canlı olduğunu ve ona deney materyali gibi davranmanın kabul edilemez olduğunu söylerken; karşıt görüş taraftarları ise, insan gametlerinin ve embriyonun insanlara büyük mutluluk sağlayabilecek işlemler için kullanılmasının ahlâken ve etik açıdan yanlış olmadığını savunurlar.

Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Oviedo Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin 18. Maddesi Tüpte embriyonlar üzerinde araştırma ile ilgili olup; *Hukukun embriyon üzerinde tüpte araştırmaya izin vermesi halinde, embriyon için uygun koruma sağlanacaktır. Sadece araştırma amaçlarıyla insan embriyonlarının yaratılması yasaktır* der. Yani

Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri sonrası kullanılmayan” artık embriyolar” üzerinde araştırma yapma koşullarını belirler (14).

Aynı Sözleşmenin 13. Maddesi, **İnsan genomu üzerinde müdahaleler** başlığı ile şunu söyler; *İnsan genomu değiştirmeye yönelik bir müdahale, yalnızca, önleme, teşhis ve tedavi gayeleriyle ve sadece, amacının, herhangi bir altsoyun genomunda değişiklik yapılması olmaması halinde yapılabilir.*

İnsan embriyonik kök hücre araştırmalarını düzenleyen hukuki belgeler değerlendirildiğinde özellikle Avrupa ülkeleri için şöyle bir kısa gözden geçirme yapabiliriz (11):

- Belirli koşullarda yedek embriyo kullanımına izin verenler; Belçika, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Yunanistan, Hollanda, İspanya, İsveç ve İngiltere’dir. İnsan embriyonu araştırmalarının yasal olarak kabul edildiği ilk ülkelerden biri olan İngiltere’de, embriyon üzerinde yapılan araştırmalar, Warnock Komitesince (1985) hazırlanan rapordan esinlenerek, 1990 yılında kabul edilen, “The Human Fertilization and Embryology Act” tarafından düzenlenmiştir.
- Embriyonik kök hücreye atıfta bulunmadan bazı araştırmalar için yedek embriyo kullanımına izin veren ülkeler; Estonya, Macaristan, Latvia, Slovenya’dır.
- Yedek embriyo kullanımı yasak olmakla birlikte insan embriyonik kök hücre hatlarının ithaline bazı durumlarda izin veren ülkeler: Almanya, Avusturya ve İtalya’dır.
- İnsan embriyolarının araştırma amaçlı olarak kök hücre eldesi için kullanımını 1997 Oviedo Sözleşmesi uyarınca yasaklayan ülkeler (Avrupa Birliği ülkeleri): Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Estonya, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, Macaristan, İtalya, İrlanda, Hollanda, Litvanya, Portekiz, Slovak Cum, Slovenya ve İspanya’dır.
- Ülkemizde embriyolojik kaynaklı kök hücre çalışmaları “Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi -Oviedo Sözleşmesi” ve ayrıca “Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği”ne göre yasaktır.

Ulusal ya da uluslararası hukuki düzenlemeler, tek tanrılı dinlerin öğretilerine dayalı kısıtlamalar, dini örgütler veya başka konservatif gruplar, embriyonik araştırmalara onay verip vermeme konusundaki tartışmalarda tutum almakta ve burada embriyonun tam olarak bir “kişiliğe” sahip olup olmadığı ve moral statüsü belirleyici olmaktadır. Embriyon, kendi haline bırakılırsa insan/kişi olma potansiyeli taşıyan bir hücre topluluğudur. Yasalara göre de canlı doğmak kaydıyla kişilik haklarına sahiptir.

Embryonik araştırmaları yasaklamak ya da önemli ölçüde sınırlandırmak, kök hücrelerin tedavi edici potansiyellerini ve şu anda başka herhangi bir canlı insan dokusunda mevcut olmayan her yöne dönüşebilen totipotent hücre kaynağını kullanmamak anlamına gelecektir. Totipotent hücreler süresiz olarak bölünebilir ve tüm doku tiplerinde gelişme yeteneğine sahiptir. Araştırma, embriyonun kendisine ve / veya başkalarına/gelecek kuşaklara, potansiyel faydası nedeniyle haklı çıkarılabilir olsa bile, buradaki temel etik sorun embriyonun, araştırma için aydınlatılmış onam veremeyecek olmasıdır. Araştırmanın, gelecek kuşaklara da yayılabilecek ve potansiyel olarak yaşamı değiştirebilen- iyi ya da kötü - sonuçları olacaktır.

Diğer taraftan biyomedikal araştırma amacı ile Somatik Hücre Çekirdek Transferi - SHÇT tekniğinin kullanılması, rejeneratif tıp kavramını geliştirmiş ve Alzheimer, Parkinson gibi hücrelerin dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen hastalıklar için yeni bir tedavi yaklaşımı umudunu ortaya çıkarmıştır. Somatik Hücre Çekirdek Transferi - SHÇT ile elde edilen 5-7 günlük embriyoların blastosist evresinde fetal dokuyu oluşturacak olan iç hücre kütleli izole edilerek laboratuvar şartlarında uygun büyüme faktörleri eşliğinde çoğaltılarak pluripotent embriyonik kök hücre hatları elde edilmektedir. Bu hücreler şu anda hala araştırma evresinde olan belli faktörler aracılığı ile çeşitli dokulara farklılaşma kapasitesine sahiptirler ve hastalara transplante edilebilme potansiyeline sahip hücre kaynaklarını oluştururlar. Tedavi amaçlı klonlama olarak da tanımlanan bu işlemlerin hedefi, embriyonik kök hücre eldesidir. Etik açıdan kaygılar, araştırma amaçlı embriyon oluşturma üzerine yoğunlaşmaktadır ve embriyon hakları tartışmaya açılmaktadır. Bu tür araştırmaların teşvik edilmesi; omurilik hasarı, Parkinson hastalığı, yanıklar, kardiyomiyopati ve diğer bazı durumlar için yeni gelişmeler sağlayabilir, kök hücre kullanımı ile yenilenmeyi içeren yaklaşımlarla yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilir ki bu yönde çalışmalar devam etmektedir.

Embryonik ve somatik kök hücre eldesi birlikte ele alındığında, bilimin ilerlemesine de bağlı olarak ülkeler, insan embriyolarında denemeler yapmayı yasallaştırıp yasallaştırmayacaklarına karar vereceklerdir. Bu açıdan Oviedo Sözleşmesinin yasaklayıcı maddelerinin revizyonuna duyulan gereksinim, özellikle Sözleşmenin 20. yılında, artık açıkça ifade edilmeye başlanmıştır. Dünyanın dört bir yanındaki mevcut pozisyonlar büyük ölçüde değişmektedir (15).

Klinik Tıpta CRISPR Kullanımına Ne Ölçüde İzin Verilmelidir?

CRISPR, immünoterapi, organoid mühendisliği ve gelişimi, in vivo ilaç hedef tanımlaması, makine öğrenmesi ve yapay zeka ve insanlarda hastalık geni

modifikasyonu açısından önemli ölçüde fayda sağlar. Embriyolar; HIV, hemofili, kanser, Duchenne kas distrofisi, amyotrofik lateral skleroz (ALS), orak hücreli anemi, kistik fibrozis ile mücadelede ilerlemeyi teşvik etmek için ve yeni tedaviler geliştirmek açısından neredeyse sınırsız bir potansiyel sunmaktadır.

Bununla birlikte, bu tür yeni bilgiler edinme ve yeni rejeneratif tedaviler geliştirme süreci, kaçınılmaz olarak, potansiyel riskleri de içerisinde barındırmaktadır. Somatik hücreleri içeren deneylerle risk değerlendirmesi, en azından düzenli olarak uygulanan biyomedikal testlerde karşılaştırılabilir görünmektedir. Birçok ülkede, özerkliğe saygı ve bilgilendirilmiş onam süreci, bu tür araştırmalarda hasta gönüllü olmak açısından, bu tür risklerin göze alınmasına izin vermektedir. Bu bilinmezliklerden kaynaklı risklerin etik ve yasal olarak kabulü ve buna dayalı izin verme süreçleri, CRISPR tabanlı genom mühendisliğini içeren araştırmaların yapılabilirliğinin yegâne yoludur. Başka bir mevcut tedavinin olmadığı durumlarda, hasta gönüllülerde, genel risk profili bilinmeyen ama umut vaat eden CRISPR deneyinin uygulanmasında, bilinmeyen bu riske izin vermemenin, adil ve mantıklı olmadığını ifade etmek de pekâlâ mümkündür.

Bununla birlikte, kalıtsal germline düzenlemesinin getireceği ek riskler elbette daha fazladır, çünkü burada yalnızca araştırma katılımcısını değil, aynı zamanda potansiyel olarak onun alt soyunu ve soydaşlarını da içerecek bir değişiklik söz konusudur. Germline mühendislik teknolojilerinin, daha yaygın test senaryolarında, bulunabilecek risklerin ötesine geçip geçmediği de ampirik bir konudur. Bilindiği gibi rutin olarak kullanılan kemoterapilerin pek çoğu da bilinen mutajenik özelliklere sahiptir, DNA eklentilerine ve çapraz bağlara, DNA'da çift sarmallı kopmalara neden olurlar. Bu nedenle, bu ajanların herhangi birine önemli derecede maruz kalmak, hem genetik mutasyonlara neden olma olasılığını, hem de bu istenmeyen genomik değişiklikleri gelecek nesillere geçirme olasılığını artırır. Bu gibi kemoterapötiklere maruz kalmanın ortaya çıkardığı risk seviyesinin, CRISPR deneyinde sunulandan daha büyük, eşit veya daha düşük olup olmadığını, nicel olarak belirlenmesine gereksinim vardır. Ayrıca, CRISPR'ın, mutajenik maddelere hiç maruz bırakılmayan sağlıklı bir bireyin, günlük deneyiminde ortaya çıkmış olanın ötesinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir risk getirip getirmediği de ampirik bir meseledir. Bu nedenle, insanları CRISPR klinik araştırmalarına dahil etmenin riskli olup olmadığını güvenle belirlemek için, araştırmaya bağlı olası risklerin, günlük bağlamdaki diğer potansiyel risklerle karşılaştırılması gerekir. Bununla birlikte, CRISPR teknolojisinin yeni olması ve hasta gönüllülerde CRISPR riski ile ilgili sağlam ve güvenilir verilerin bulunmaması elbette klinik araştırmaların etik değerlendirilmesi açısından zorlayıcıdır. Bununla birlikte, çalışmalarda ve terapötiklerde risk alma konusundaki karar alma süreci,

hem ilgili konudaki yasal alt yapıya, hem de ulusal ve muhtemel uluslararası düzenleyici kurallara göre değerlendirilmeli ve sonuçta araştırma katılımcıları ve / veya yasal olarak yetkili temsilcileri tarafından yönlendirilmelidir.

Kalıtımsal germline düzenlemesi içeren deneylerin güvenilir, yorumlanabilir veri sağlayıp sağlamadığına dair önemli sorular da bulunmaktadır; denemelerin sonuçlarının nesiller boyunca analizinin gerekli ama imkânsız oluşu, bu tür deneylerin nesiller boyu kontrol edilmesinin ve / veya tahmin edilmesinin olası olmaması ve gen ekspresyonu/modifikasyonu ile gelecekteki biyolojik sonuçları şekillendiren diğer faktörlerin arasındaki nedensellik bağlantılarının kurulamaması gibi.

Küresel olarak paylaşılan bir başka korku ise bu yöntemin Öjenik uygulamalara yol açabilmesidir. İnsanlık tarihinde yaşanan acı uygulamalar bu korkunun kaynağıdır. Tarihsel olarak, “kötü” genleri olan insanların seçici olarak ayıklanması ve ıslahı, bireylerin zorla kısırlaştırılması ve her ikisinin de devlet otoriteleri tarafından desteklenerek, ırk ayrımcılığı ve etnik politikaların yayılmasında amaca araç olarak kullanılması süreci çok da uzak bir geçmiş değildir. CRISPR germline düzenlemesine izin verilmesi, sadece tıbbi amaçlar için olsa bile, bazı açılardan, taraftarlarının “istenen”, kalıtsal özelliklerin ortaya çıkması amaçlı kontrollü üreme yoluyla insan popülasyonunu arttırmak için geliştirilebileceğine inanan öjeniklerin geri dönüşüne yol açabilir. Tarih, korkunç sistematik hataların her zaman mümkün olduğunu ortaya koymaktadır.

CRISPR'ın Terapötik Olmayan Amaçlarla Kullanılmasına Ne Ölçüde İzin Verilmelidir?

Önemli etik sorunlar ayrıca insan özelliklerinin geliştirilmesini içeren terapötik olmayan bağlamlarda da ortaya çıkar. Örneğin boy, kas kütlesi, görme ve öğrenme yeteneği veya hafıza gibi bilişsel özellikleri güçlendirilmiş insanı, CRISPR tekniklerini kullanarak oluşturmak etik açıdan savunulabilir mi? Bu soruyu cevaplamak, büyük ölçüde problemlidir, çünkü neyin patoloji/anormal olarak “belirleneceğine”, neyin “norm” neyin normalden az veya çok sapma olduğuna karar vermek de zordur. Bu nedenle, “tıbbi gereksinim” olan ve olmayan arasındaki sınır da sıklıkla belirsizleşir ve “terapi” ile “tedavi edici olmayan geliştirme” arasındaki sınır bulanık olabilir. Örneğin, bir gen düzenleme yaklaşımı kötü kolesterolün azalmasına izin vererek sağlıklı bir yaşam tarzına yol açabilir. Uzun vadede hem bireye hem de topluma fayda sağlayabilecek bu varsayımsal senaryonun, tıbbi bir ihtiyaç olarak mı yoksa “güçlendirme” olarak mı sınıflandırılması gerektiği açık değildir.

Üstelik insana yeni “güçler” kazandıran bu uygulamaların talebi halinde bu talebin haklılığına karar verecek kişi/kurum/mekanizmaların kim ya da kimler olacağı ve verilen kararların etik ve yasal açıdan haklı çıkarılmasında merkeze konulan değerlerin neler olacağı önemlidir.

CRISPR Teknolojisi ve / veya Ürünlerine Kimler Erişebilir?

Burada adalet ve adaletin eşit ve hakça dağıtımı konusu temel bir etik sorun olarak belirlemektedir. CRISPR inovasyonunun faydaları, toplumun tüm katmanlarına adil dağıtılacak mıdır? Kuşkusuz bu sorun yalnızca CRISPR teknolojisine özgü değildir, biyotıp teknolojilerinin hepsi için geçerli olabilir. Birçok yeni biyomedikal gelişme gibi, yeni CRISPR uygulamalarının da patent sahipleri için karlı bir alan olması beklenmektedir. En azından, gen tedavisi gibi CRISPR bazlı ürünlerin başlangıç fiyatlarının pahalı olması muhtemeldir. Etik soru, yüksek fiyat etiketinin CRISPR ürününü yalnızca dünyanın seçkinleri için erişilebilir hale getirip getiremeyeceğidir. CRISPR karakterizasyonu ve gelişimi için fonların çoğunun, devlet fonlarından ve dolayısıyla vergi mükelleflerinin paralarından kullanıldığı ve bu nedenle teknolojinin potansiyel olarak hayat kurtarıcı yararlarının, bu teknolojiyi finanse eden kişilerden esirgenmesinin uygun olmadığını söylemek zor olmayacaktır. Ancak bu tür yeni teknolojiler ilk olarak uygulamaya sokulduğunda sınırlı kaynakların adil kullanımı konusunda sorunlar yaşandığı da bir gerçektir. Global düzeyde kuzey/güney ve gelişmiş/az gelişmiş ülkeler ve ülke vatandaşları açısından da adil olmayan durumlar yaşanması olasıdır.

Somatik ve Germline İnsan Genom Düzenlemesini Sınırlandırmak

Yukarıda belirtildiği gibi, CRISPR teknolojisinin belirgin uygulamaları hücre ve gen tedavileridir. Bugüne kadar, gen tedavisi, genetik hastalıkları tedavi etmek, somatik hücreleri düzenlemek için genom mühendisliği teknolojilerinin kullanılmasını içermektedir. CRISPR tabanlı gen terapisini içeren klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Her ne kadar klinik gen ve hücre tedavileri geçmişte ana yol bloklarına sahip olsalar da, beklenmeyen yaralanmalar ve ölüm nedeniyle son on yılda önemli güvenlik geliştirmeleri yapılmıştır. CRISPR teknolojisindeki gelişmeler ve daha güvenli dağıtım yaklaşımları ile gen terapisinin terapötik uygulamaları artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer yerlerde, federal düzenlemeler, potansiyel riskleri potansiyel olarak en aza indirmek ve yönetmek için kurumsal inceleme kurulu sistemi aracılığıyla gerekli yasal ve etik çerçeveleri sağlar.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2018 Ocak'ında Somatik Hücre Genom Düzenleme programını başlattı. Son zamanlarda, profesyonel bilimsel ve tıbbi topluluklar,

endüstri kuruluşları ve CRISPR öncülerini insanlarda bu tür düzenlemelerin ahlaki/etik olarak izin verilebilir olup olmadığına dair raporlar yayınladılar. Hollanda, Birleşik Krallık, İspanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen raporlar, belirli şartlar altında düzenlemeye izin verilebileceğini söylemektedir. Yukarıda sözünü ettiğimiz NASEM Komitesinin germ hattı düzenlemesi hakkındaki raporu, insan germline araştırmalarının başlaması için gerekli hükümleri de belirtmektedir. Özellikle, prosedürlerin riskleri ve potansiyel sağlık yararları hakkında güvenilir prelinik ve / veya klinik verilerin mevcudiyeti, prosedürün araştırma katılımcılarının sağlığı ve güvenliği üzerindeki etkilerinin klinik denemeler sırasında titiz gözetimi; kişisel özerkliğe saygı; hasta mahremiyetine uygun maksimum şeffaflık; halkın sürekli katılımıyla hem sağlık hem de sosyal fayda ve risklerin yeniden değerlendirilmesine devam edilmesi... önemlidir. Her ne kadar bu bağlamda kötüye kullanımla ilgili korkular çok fazla olsa da, araştırmada kusurlu embriyoların korunması, bazı hastalıkların en erken zamanda optimal olarak yok edilebileceği gibi kalıtsal germline düzenlemesini destekleyen makul argümanların olması önemlidir.

CRISPR Kullanımını Düzenleyen Uluslararası Düzenlemeler Hazırlanmalı ve Yayınlanmalı mı?

Konu ile ilgili etik tartışmalar ve ilkeler önemli olsa da, iyi biliyoruz ki kendi başlarına çok az güç sağlarlar. Tipik olarak, eğer etik kurallar ihlal edilirse, ihlal eden (ler) in etik sorumluluğu, belirli yasaları ihlal ederken ortaya çıkan hukuki sorumluluğun sonuçlarına kıyasla oldukça düşüktür. Etik beyanlarının ihlali, finansman kaybına, yayınların geri çekilmesine, iş kaybına ve biyomedikal topluluk arasında güvensizliğe yol açabilir. Hukuki ihlalde yasalarca verilen cezalar, ağır para cezalarına ve kimi durumlarda ceza hukuku müeyyidelerine yol açabilir. Küresel ölçekte temel etik ilkelere ve ulusal yasaları da bağlayıcı olabilecek uluslar üstü sözleşmelere gereksinim vardır.

Sonuçlar ve Öngörüler

CRISPR teknolojisi olgunlaşmaya ve yaygınlaşmaya devam ediyor ve edecek. Heyecan verici biçimde yeni işlevlere sahip yeni CRISPR sistemleri hala keşfedilmektedir. Bu tür devrimci araçların potansiyel yararları da sonsuzdur. Bununla birlikte, ahlaki ve etik kaygıları artıran riskleri de vardır. Fayda ve riskler konusundaki belirsizlikten kaynaklı yasaklamalar ve bu yasaklamaların ardındaki gerekçeler iyi analiz edilmelidir.

İleriye dönük, yukarıda kısaca bahsedilen etik karmaşıklıkların en iyi nasıl ele alınacağına karar verecek bir organizasyon kurulması önemlidir ve desteklenmektedir. Son zamanlarda, bir grup Avrupalı bilim insanları, genom düzenlemenin etik kullanımı hakkında inceleme ve değerlendirme amaçlı dernekler kurdular. Genetik düzenlemede ahlaki/etik konularla ilgili tartışmaların yalnızca bilimsel topluluk tarafından

yönetilmemesi gerektiğini konunun sosyal ve toplumu ilgilendiren boyutu nedeniyle halk katılımının önemine dikkat çektiler.

Biyotıp teknolojileri geliştikçe, bu teknolojilerin kullanımlarını çevreleyen etik ve yasal çerçeveler hakkındaki tartışmalar devam edecektir. Oluşturulan platformlar, tartışmaları ve olası kararları ilerletmek için önemlidir. Farklı toplulukların ve farklı disiplinlerin katkılarıyla ulusal ve uluslararası kuruluşlardan gelen önerilerle CRISPR teknolojisinin potansiyel risklerini en aza indirmek ve potansiyel faydalarını en üst seviyeye çıkarmak ve uygulamak mümkün olacaktır. Hem ulusal etik kurulların hem de araştırma etik kurullarının etik kurulların uygulanmasında görev üstlenmesi muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Büken, N.Ö. "Yardımcı Üreme Teknolojisi ve Bu Tekniklerin Uygulanmasından Doğan Etik Sorunlar", Etik Bunun Neresinde? ATO Yayını, Ankara, 1997: 85-99.
2. Dünya Problemleri Karşısında Felsefe, Türkiye Felsefe Kurumu Seminerleri, Ankara, 1986: 23-44.
3. Carolyn Brokowski, Mazhar Adli, CRISPR Ethics: Moral Considerations for Applications of a Powerful Tool, Journal of Molecular Biology, 431/1;2019:88-101.
4. D. Cyranoski, CRISPR gene-editing tested in a person for the first time, Nature, 539 (2016), p. 479
5. L. The, Editing the human genome: balancing safety and regulation, Lancet, 391 (2018), p. 402.
6. C. Brokowski, Do CRISPR germline ethics statements cut it? CRISPR J. 1 (2) (2018), pp. 115-125.
7. D. Baltimore, P. Berg, M. Botchan, D. Carroll, R.A. Charo, G. Church, et al. Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification, Science, 348 (2015), pp. 36-38.
8. International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion [Internet], National Academy of Sciences Engineering and Medicine, Available from: http://nationalacademies.org/cs/groups/pgasite/documents/webpage/pga_170455.pdf
9. National Academies of Sciences Engineering and Medicine (U.S.) **Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance**, The National Academies Press, Washington, DC (2017).
10. J.A. Robertson, Human embryonic stem cell research: ethical and legal issues, Nat. Rev. Genet. 2 (2001), pp. 74-78.
11. Büken NÖ, Embryonik Kök Hücre Eldesi ve Embryonik Kök Hücre Araştırmaları Konusunda Ülkemizde Durum, <http://www.deontoloji.hacettepe.edu.tr/egitim/pdf/embryonikkokhucreeeldesiveembryonikkokhucrearastirmalarikonusundaulkemizdeurum.pdf>
12. Z. Tu, W. Yang, S. Yan, A. Yin, J. Gao, X. Liu, et al., Promoting Cas9 degradation reduces mosaic mutations in non-human primate embryos, Sci. Rep., 7 (2017).
13. K.A. Schaefer, W.H. Wu, D.F. Colgan, S.H. Tsang, A.G. Bassuk, V.B. Mahajan, Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo, Nat. Methods, 14 (2017), pp. 547-548.
14. The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No 164) was opened for signature on 4 April 1997 in Oviedo (Spain).
15. <http://www.hubam.hacettepe.edu.tr/arsiv/oviedo.php>, 20. yılında Oviedo İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi, **HÜ Bioetik Merkezi (HÜBAM)**, Ankara, Aralık 2017.