

EVİRİMSEL BİYOLOJİYİ TIP İÇİN TEMEL BİLİMLERDEN BİRİ HALİNE GETİRMEK

Randolph M. Nesse^{a,1}, Carl T. Bergstrom^b, Peter T. Ellison^c, Jeffrey S. Flier^d, Peter Gluckman^e, Diddahally R. Govindaraju^f, Dietrich Niethammer^g, Gilbert S. Omenn^h, Robert L. Perlmanⁱ, Mark D. Schwartz^j, Mark G. Thomas^k, Stephen C. Stearns^l, and David Valle^{m*}

Özet: Tıpta evrimsel biyolojinin yeni uygulamaları artan bir oranda keşfedilmekte, ancak az sayıda hekim bu yaklaşımları tam anlamıyla kullanabilecek eğitim altyapısına sahiptir. Bu makale, evrimsel biyolojinin tıpta nasıl yararlı olabileceğini, hekimlerin bu konuda neleri, ne zaman ve nasıl öğrenmeleri gerektiğini ele alan çalışma grubunun önerilerini özetlemektedir. Bu çalışma grubunun eriştiği genel sonuç evrimsel biyolojinin tıp için çok önemli bir temel bilim olduğudur. Populasyon genetiği ve patojen evrimi gibi iyi bilinen evrimsel yöntem ve konuları tartışmanın yanında, doğal seçilimin neden vücutlarımızı hastalıklara karşı savunmasız bıraktığı hakkındaki soruların da altını çizmektedir. Diğer taraftan hekimlerin evrim hakkındaki bilgileri günlük bilgi kırntılarını ilişkilendiren bütünleştirici bir çerçeveye sunar. Bu bilgi, vücutların bir makine olduğu genel görüşü yerine, onların evrimsel süreçlerce şekillendirildiği biyolojik görüşünü koyar. Diğer temel bilimler gibi, evrimsel biyolojinin hem tıp eğitimi öncesinde hem de tıp fakültelerinde öğretilmesi gerekmektedir. Çoğu biyolojiye giriş dersleri evrimsel biyolojide yetkinlik sağlamak için yetersizdir. Tıp eğitimine hazırlık öğrencileri tıp bakımından yararlı olabilecek yönleri vurgulayan evrim derslerine ihtiyaç duyar. Tıp fakültelerinde evrimsel biyoloji temel tıp bilimlerinden biri olarak öğretilmelidir. Bu, temel prensipleri ve özgün tıbbi uygulamaları gözden geçiren ve daha sonra her bir hastalık ve organ sistemine uygulanan evrimsel yönleri bütünlük şeklinde sunan bir ders olmalıdır. Evrimsel biyoloji yalnızca müfredata girmek için rekabet eden bir konu değildir; aksine sağlık ve hastalığın biyolojik açıdan anlaşılması için temel teşkil eder.

Anahtar sözcükler: müfredat, Darwinian, eğitim, evrim, sağlık

Making Evolutionary Biology a Basic Science for Medicine

Abstract: New applications of evolutionary biology in medicine are being discovered at an accelerating rate, but few physicians have sufficient educational background to use them fully. This article summarizes suggestions from several groups that have considered how evolutionary biology can be useful in medicine, what physicians should learn about it, and when and how they should learn it. Our general conclusion is that evolutionary biology is a crucial basic science for medicine. In addition to looking at established evolutionary methods and topics, such as population genetics and pathogen evolution, we highlight questions about why natural selection leaves bodies vulnerable to disease. Knowledge about evolution provides physicians with an integrative framework that links otherwise disparate bits of knowledge. It replaces the prevalent view of bodies as machines with a biological view of bodies shaped by evolutionary processes. Like other basic sciences, evolutionary biology needs to be taught both before and during medical school. Most introductory biology courses are insufficient to establish competency in evolutionary biology. Premedical students need evolution courses, possibly ones that emphasize medically relevant aspects. In medical school, evolutionary biology should be taught as one of the basic medical sciences. This will require a course that reviews basic principles and specific medical applications, followed by an integrated presentation of evolutionary aspects that apply to each disease and organ system. Evolutionary biology is not just another topic vying for inclusion in the curriculum; it is an essential foundation for a biological understanding of health and disease.

Key words: curriculum, Darwinian, education, evolution, health

^aDepartments of Psychiatry and Psychology, University of Michigan, Room 3018, East Hall, 530 Church Street, Ann Arbor, MI 48104; ^bDepartment of Biology, University of Washington, Seattle, WA 98195-1800; ^cDepartment of Human Evolutionary Biology, Harvard University, 11 Divinity Avenue, Cambridge, MA 02138; ^dOffice of the Dean, Harvard Medical School, 25 Shattuck Street, Boston, MA 02115; ^eCentre for Human Evolution, Adaptation, and Disease Liggins Institute, University of Auckland, Private Bag 92019, Auckland 1142, New Zealand; ^fDepartment of Neurology, Boston University School of Medicine, 72 East Concord Street, Boston, MA 02118; ^gDepartment of Hematology, Children's University Hospital, 72076 Tübingen, Germany; ^hCenter for Computational Medicine and Bioinformatics and Departments of Internal Medicine, Human Genetics, and Public Health, University of Michigan, Room 2017F, Palmer Commons, 100 Washtenaw Avenue, Ann Arbor, MI 48109; ⁱDepartment of Pediatrics, University of Chicago, 5841 South Maryland Avenue, Chicago, IL 60637; ^jDivision of General Internal Medicine, Department of Medicine, New York University School of Medicine and VA New York Harbor Healthcare System, 423 East 23rd Street, Suite 15N, New York, NY 10010; ^kResearch Department of Genetics, Evolution, and Environment, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, United Kingdom; ^lDepartment of Ecology and Evolutionary Biology, Yale University, P.O. Box 208106, 165 Prospect Street, New Haven, CT 06520-8106; and ^mMcKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 519 BRB, 733 North Broadway, Baltimore, MD 21205

"Making evolutionary biology a basic science for medicine" PNAS 2010;107(1):1800-1807.

Bu çevirinin doğruluğundan PNAS sorumlu değildir.

Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ertan Mahir KORKMAZ, Cumburîyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Darwin'in *Türlerin Kökeni*'ni yayınlamasından 150 yıl sonra, evrimsel biyolojinin mevcut durumda tıpta tam olarak kullanılıyor olmasını bekledik. Bu durumdan çok uzaktayız. Evrimsel biyolojinin tıbbi problemlere yeni uygulamaları artan oranda keşfedilmektedir. Bu Sackler çalıştayındaki "Sağlık ve Tıpta Evrim" üzerine diğer makaleler yakın zaman araştırmalarındaki gelişmeleri ortaya koymaktadır. Bu makale, evrimsel biyolojinin tüm gücünü insan sağlık problemleri üzerine çok daha hızlı bir biçimde yönlendirmek için tıp eğitiminde nelerin değişmesi gerektiğini ele alır. Odaklanma ve basitlik açısından, burada yalnızca tıp eğitimi konuşmaktayız; eğitime aynı doğrultudaki tavsiyeler, özellikle halk sağlığı olmak üzere, diğer sağlık bilimlerinde de benzer faydalar sunacaktır.

Evrimsel yaklaşımların günümüz tıbbının gelişimine katkı sağladığı birkaç kaynak vardır. İlki, Darwin ve Wallace'nin doğal seçim kuramının kararlı temelleri üzerine inşa edilerek evrimsel biyoloji temel biliminin kendi hızlı gelişimini sürdürmesidir (1). Bazılarının diğerlerine oranla daha fazla üremesine ve ardışık nesillerde frekanslarını artırmaları eğiliminde olan bireylerin sahip olduğu genetik farklılıklar kendi çevrelerine genellikle daha iyi uyum sağlamak için popülasyonun genetik yapısını ve ortalama fenotipini değiştirir. Canlı organizmaları şekillendirmede doğal seçilimin rolü tartışma götürmez bir şekilde ampirik olarak doğrulanmıştır. Yine de, seçim kesinlikle tek faktör değildir. Mutasyonlar kaçınılmazdır; DNA radyasyon ve toksinler tarafından zarara uğrar ve replikasyon mükemmel değildir. Aynı zamanda diğer rastlantısal olgular da önemlidir; genetik sürüklenme nötral ya da zararlı alelleri dahi yüksek frekanslara ulaştırabilir. Örneğin bir fırtına yararlı bir mutasyona sahip tüm bireyleri ortadan kaldırabilir. Popülasyon darboğazları, soy içi üreme ve göçler aynı zamanda gen frekanslarını şekillendirir, bu da fenotiplerin dağılımını etkiler. Doğal seçim ve diğer evrimsel mekanizmalar türleri değiştirir ve eşit derecede önemli olarak türleri ekstrem özelliklere sahip bireyleri eleyerek dengeleyici seçim yolu ile aynı tutar (2, 3).

Bu ana prensipler, yine de evrime dayalı hızla büyüyen bir açıklamalar ağının yalnızca kökleridir. Filogeni böylesi anadallardan biridir. Tür içinde ve türler arasındaki akrabalık ilişkilerinin analizlerinde uzun süredir kullanılan yöntemler, şimdilerde popülasyonlar ve türler arasındaki akrabalık ilişkileri ve yaşamın kendi büyük ölçekli tarihi hakkındaki hipotezleri sınamak için moleküler genetik verileri kullanan yeni yöntemler ile takviye edilmektedir (4). Diğer bir anadal ise adaptasyonu çalışmaktır.

Tüm yaşamın tek kökeni Darwin'in en büyük keşiflerinden yalnızca biridir; bir diğeri, organizmaların karşı karşıya kaldıkları zorluklara çok iyi uyum sağladıkları özelliklere neden olduklarına ilişkin açıklamasıdır. Hiçbir planlama işe karışmaz; olan sadece doğal seçilimin belli çevrelerde diğerlerinden daha iyi hayatta kalan ve üreyen bireylerin alellerinin frekanslarını arttırmasıdır (5). Sewall Wright (6) bu süreci tepeler ve vadilerin olduğu bir topoğrafya olarak öngördü. Tepeler uyum gücünün zirve noktalarını, vadiler ise azalan uyum gücünü temsil eder. Seçim, özellikleri en yakın yamaçlardan uyum gücünün en zirve noktasına doğru taşıma eğilimindedir, ancak yakın yüksek noktalara erişmek, uyum gücünün azaldığı "vadiler" boyunca geçmeyi gerektirdiği için zor olabilir (6).

Tinbergen (7) ve Mayr (8) evrimsel mekanizmalar hakkındaki yakınsak sorular ile kökenler ve fonksiyonlar hakkındaki evrimsel sorular arasındaki fark için önemli bir netleşme sağlamıştır. Biyologların her organizmanın her özelliğinde mekanizmaların nasıl işlediğinin yakınsak açıklamaları ve bu mekanizmaların neden böyle olduklarının evrimsel açıklamaları (bazen "ıraksak açıklamalar" olarak da adlandırılır) olmak üzere iki ayrı ve tamamlayıcı açıklama tipine ihtiyaç duyduklarını anlamalarına yardımcı oldular. Örneğin, böbreküstü bezin yakınsak açıklaması anatomisini, dokularını, kimyasal bileşenlerini ve bunları bir araya getiren gelişimsel süreçleri kapsar. Farklı ve eşit derecede önemli olarak böbreküstü bezin filogenisi ve nasıl bir seçici avantaj sağladığı ise evrimsel bir açıklamadır. Her bir sorunun iki alt sorusu olduğuna dikkat ediniz. Tam bir biyolojik açıklama günümüzde Tinbergen'in dört sorusu olarak bilinen sorulara cevap vermeyi gerektirir. Bu mekanizma nedir? Bu mekanizma nasıl gelişmiştir? Nasıl bir seçici avantaj sağlamıştır? Filogenisi nedir?

Evrimsel biyolojideki çoğu gelişme, tıp ve halk sağlığı için önemli olan özellikler konusunda evrimsel sorular sormakla açığa çıkmıştır ve cevapları tıp için ilerlemeler sağlar; faydaları iki yöndedir. Yaşlanma hızları kalıtsaldır, öyleyse neden seçim yaşlanmayı ortadan kaldırmaz ya da en azından büyük ölçüde yavaşlatmaz? Seçilimin gücü ileri yaşlarda zayıftır, öyle ki zararlı mutasyonlar birikebilir ve genç iken avantaj sağlayan genler yaşamın sonraki evrelerinde pleiotropik zararlı etkilere sahip olsalar bile seçileceklerdir (9, 10). Çoğunluğu dişilerden oluşan popülasyonlar, eşit cinsiyet oranına sahip olanlardan daha fazla döle sahip olabilir, öyle ise neden cinsiyet oranları sıklıkla dişi-eğilimli değildir? Çünkü ebeveynler, R.A. Fisher'in (11) uzun süre önce tanımladığı gibi grup başarısı açısından faydasız olmasına

rağmen, hangi cinsiyet daha az yaygın ise bu yönde döl vererek üreme başarılarını artırır. Eşeyli üreme üremede iki kat başarılı iken, neden eşeyli üremenin evrimleşmesine ihtiyaç duyulmuştur? Bu oldukça ilgi çekici bir sorudur ve sadece kısmen çözülmüştür; önerilen çözümlerin çoğu genetik bakımdan çeşitlilik gösteren döllere sahip olmanın getirdiği avantajlara bağlanmaktadır (12, 13). Mayoz boyunca genomun tek bir kopyaya indirgenmesi savurganlık olarak görülebilir; neden çok hücre ile başlayan oositlere sahiptir? Mayoz ve krossing-over diğer genlerin ve bir bireyin sağlığı pahasına kendi tercihli aktarımları için düzenlenen süperbencil genlerin yayılmasını azaltmaya yardımcı olmak (14) ve zarar görmüş DNA dizilerini tamir etmek için evrimleşmiş olabilir. Neden kanser oldukça inatçıdır ve görülme sıklığı ileri yaşlarda artmaktadır? Evrimsel cevap zararlı alelleri ortadan kaldırmadaki seçilimin sınırlanmasında, doku tamirine yatırımdaki uzlaşımlarda ve patojenler tarafından başlatılan uyarılan genetik değişimlerde aranmalıdır (15). Neden insanlar bir defada yalnızca bir yavruya sahip olma eğilimindedir (16)? Neden ilk üreme yaklaşık olarak 20 yıl ötelenir? Böylesi özellikler yaşam öyküsü teorisinin evrimsel analizini gerektirir (17, 18). Neden bireyler sıklıkla hayatta kalma ve üreme başarılarını azaltacak şekilde hareket ederler? Nedenlerden biri, bu tür hareketlerin özdeş genlere sahip akrabalarının üreme başarısını arttırabilmesidir (19, 20). Bir diğeri, eş bulma rekabetine yatırım yapmak erkekler için oransal olarak daha fazla uyum gücü getirir. Bu durum güncel popülasyonlarda, eşeyli olgunlukta dişilere kıyasla erkeklerin mortalite oranlarının %300'ün üzerinde olmasını da açıklamaktadır (21). Bir diğeri ise beslenme ve egzersiz tercihlerimizin şu anda yaygın olandan temel olarak farklı çevrelerde şekillenmiş olmasıdır (22). Ağrı, ateş ve kötü hissetme kapasitelerinin evrimsel nedenleri nedir? Ağrı maliyetli olmalarına rağmen, faydalı oldukları durumlarda ifade edilen düzenleyici mekanizmalar ile birlikte evrimleşen uyumsal yanıtlardır (23, 24). Bu tür soruların araştırılması, tıpa özgün uygulamaları olan birçok evrimsel hipotezi sınamıştır (25-28).

Yeni genetik veri ve yöntemler

Hem gen ifadenme verisi, hem de DNA dizisi elde edilmesi ve analizindeki yeni yöntemler ile elde edilen büyük miktarlardaki genetik veri yeni gelişmeleri olanaklı hale getirmektedir. Bu durum, belki de türlerin ve alt-popülasyonların filogenilerinin ve bireylerin şecerelerinin izini sürmede genetik bilgiyi kullanma yeteneğimizi oldukça belirgin hale getirmiştir (4). Yeni veri ve yöntemler, aynı zamanda, insanda seçilime ilişkin hipotezleri sınamamıza

izin verecek şekilde belirli bir lokus üzerine işleyen seçilimin gücünün tahmin edilmesine olanak sağlar (29, 30). Örneğin, Güneydoğu Asyalılarda alkol dehidrojenaz genini içeren lokusla ilgili güçlü seçim sinyalleri gözlenir (31). Damgalanmış genlerde olduğu gibi, günümüzde anasal ve babasal kaynaklardan türemiş genler üzerine işleyen seçimdeki farklılıklara ilişkin evrimsel teorileri sınamak da mümkündür (32). Aynı zamanda, mutasyon birikimlerinin doğru ölçümleri de bir gerçeklik haline gelmektedir (33); bu belki de mutasyon birikiminin sonuçları ya da mutasyon yükü hakkında uzun süreden beri var olan soruları cevaplamamızı da olanaklı hale getirir (34). Şu anda sadece evrimsel hipotezleri oluşturma ve sınamada genetik veriyi nasıl kullanabileceğimizin birçok yolunu ve evrimsel kuramın genetik çalışmalara nasıl rehberlik edebileceğine ve beklenmedik sonuçları yorumlayabileceğimize yardımcı olabilecek yolları keşfetmeye başlıyoruz (35).

Ondokuzuncu yüzyıl dejenerasyon kuramı ve 20. yüzyıl ögeniklerinden giderek uzaklaşma, her bir hasta bireye yardım etmede güncel evrimsel uygulamaların değerini anlamamızı kolaylaştırmaktadır. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında, Spencer'ın fikirleri evrimsel biyolojiye zarar verici olmasına karşın, Darwin'inkinden daha etkiliydi. Yirminci yüzyılın başlarında, evrimsel yaklaşımın sağlığa uygulanması Üçüncü Reich tarafından istismar edilen dejenerasyon korkusu ve üstün ırk kabulüne dayalı ögenik vurguluydu (36). Nazi vahşeti II. Dünya Savaşı'nın sonunda yaygınlaştığında, evrim ve tıp üzerine bilimsel yayınlar aniden durmuştur (37). Ögeniklerin uygulamaları halen akılda olmakla birlikte, böylesi sosyal politikaların reddedilmesi, evrimsel biyolojinin hastalıkları anlamamızda katkı sağladığını kabul etmek kolaylığı günümüzde çok yaygın bir şekilde paylaşılmaktadır. Tıpta yeni evrimsel yaklaşımlar neredeyse tümüyle bu ilkin akımlarla bağlantısızdır. Güncel yaklaşımlar kendilerini ırk ve tür bakış açısından aktif bir şekilde uzaklaştırma eğilimindedir. Bunun yerine, evrimsel biyolojinin bireylerin sağlık problemlerini çözmede nasıl yardımcı olabileceğine ve toplumların halk sağlığı gereksinimlerini karşılama yollarına odaklanırlar (37).

Son olarak, evrimsel yaklaşımlar yeni yayınlar ve hekimler ve araştırmacıların daha geniş eğitimleri sayesinde tıp alanında büyümektedir. Devlet okullarında evrimin öğretilmesine dair tartışmalar, evrim eğitimini engellemeye devam etmekte, ancak bu durum iyi öğrencilerin birçoğunda ilgi uyanırmaktadır (38). Tıp için evrimsel yaklaşımlar üzerine birçok yeni kitap (25, 27, 28, 39, 40) bu konu

üzerinde bir çok yeni lisans dersini ortaya çıkarmış ve yeni uluslararası konferanslar ilişkili alanlarda çalışan kişileri görülebilir bir sinerji ile bir araya getirmiştir (26, 41, 42).

Tıpta evrim için eğitim yaklaşımları konusunda tavsiyeler

Bu ilerlemeye rağmen, az sayıda hekim ve medikal araştırmacı evrimsel biyoloji alanında formal bir ders almış, bunlardan daha azı ise evrimsel tıp dersinde öğrendikleri ile halk sağlığında ve tıpta özgün uygulamaları öğrenme şansına sahip olmuştur. Birçoğu ise evrimsel ve yakınsak açıklamalar bulma gereksinimlerinin olduğundan haberdar bile olmamışlardır. Yetkin Amerikan Tıp Kolejlere Topluluğu ve Howard Huges Tıp Enstitüsü (AAMC-HHMI) tarafından belirlenen tavsiyelerin yürürlüğe sokulması bu durumu değiştirmeye yardımcı olacaktır. Yirmiiki öncü bilim insanı, hekim ve tıp eğitmeni yeni nesil hekimler için, bilimsel temelleri önermek adına 2007'den 2009'a kadar beş kez toplanmıştır (43). Özgün derslerin yerine, tıp eğitimine başlayacak öğrenciler tarafından öğrenilmesi gereken sekiz (E 1-8) ve tıp eğitimi dersindeki öğrenciler için sekiz ya da daha fazla (M 1-8) yeterli sağlayan bir eğitim önerdiler.

E 1-7 kabaca matematik, bilimsel yöntemler, fizik, kimya, biyokimya, hücre biyolojisi, fizyoloji ve içsel ve dışsal değişimlere karşı fakültatif adaptasyonlara karşılık gelmektedir. E8 evrimsel biyoloji hakkındadır. Bildiğimiz kadarıyla, bu hekimlerin evrimsel biyoloji öğrenmesi gerektiği konusunda önemli bir tıp eğitimi komisyonundan ilk öneridir. AAMC-HHMI raporu "Dünya üzerindeki yaşam çeşitliliğinin evrimin organize edici ilkesi olan doğal seçim yolu ile nasıl açıklandığının anlaşılmasını ortaya koyar" ifadesi ile geniş anlamda evrim yetkinliğinin çerçevesini çizer. Bu evrimsel biyolojinin tümünü kapsayabilmektedir. Bu özgün ifade, tür ve türüstü düzeydeki filogeniyi ve fenomenleri vurgular görünmektedir. Ancak, özellikle önemli bazı tıbbi uygulamalar seçilimin bireylerin çevrelerine uyum sağlamasına izin veren özellikleri nasıl şekillendirdiği ve seçim dışındaki diğer evrimsel faktörlerin rolünü kapsar. Daha kapsayıcı küresel bir yetkinlik şu şekilde ifade edilebilir: "Doğal seçilimin ve diğer evrimsel süreçlerin yaşam tarihi ve türler arasındaki ilişkilerden nasıl sorumlu olduklarının, bu süreçlerin nasıl üreme başarısını teşvik eden özelliklere sahip organizmalar lehine işlediği ve insan vücudunun bazı kısımlarını hastalıklara karşı neden duyarlı hale getirdiğinin anlaşılmasını ortaya koymak."

E 1-7 alanları tıp öncesi eğitimin iyi bilinen temel bileşenleridir. Daha önce bu konuların nasıl daha

iyi öğretilebileceği üzerine yoğunlaşmış olup, bu durum AAMC-HHMI raporunda da güçlendirilmiştir. Ancak, evrimsel biyoloji tıp için temel bir bilim olarak ilk kez kabul görmüştür. Yalnızca birkaç yayın bu konulara değinmektedir. İki çalışma tıp müfredatında evrimsel biyolojinin eksikliğini belgelemektedir (44, 45) ve birkaç makale ise tıpta evrimsel biyoloji öğretilmesi hakkında genel öneriler sunmaktadır (46-48). Bu makale, çeşitli alanlardan bilim insanları tarafından bu soruya sistematik olarak yanıt aramak için yapılan bir girişimdir.

Önerilerimizin bazıları ortak üç yazar grubunun tartışmalarına dayanır. Bazılarımız, tıpta evrimsel uygulamalar ve daha iyi eğitim stratejileri üzerine birlikte çalışmak için Berlin İleri Çalışma Enstitüsünde 2007-2008 yılında zaman harcamıştır. Diğer dördü Sackler Çalıştayının organizasyonu sürecinde yoğun tartışmalarda bulunmuştur. Son olarak, diğer dördü ise çalıştayda tıp eğitiminde evrimin rolü ile ilgili konular üzerine makaleler sunmuşlardır. Fikirlerimiz elbette farklıdır. Bu makale hemfikir olunan ana alanları özetler ve bazı konulardaki farklı düşünceleri belirginleştirme girişiminde bulunur. Evrimin hemşirelik gibi diğer sağlık çalışanları için de eşit öneme sahip olduğunu ve özellikle halk sağlığı için önemli olduğunu kabul etmekteyiz. Ancak, bir dereceye kadar farklı konular her alanda ortaya çıkabildiği için, tavsiyelerimizi burada tıp alanı ile sınırlandırmaya karar verdik.

Genel sonuçlar ve tavsiyeler

Genel olarak beş geniş çaplı nokta üzerine hemfikiriz: **1.** Evrimsel biyoloji ve tıptaki uygulamaları hakkında daha iyi eğitim hekimler, hastaları, halk sağlığı çalışanları, araştırmacılar ve diğer sağlık uzmanları için önemli faydalar sağlayacaktır. Bu sonuç, bu çalıştaydaki diğer makaleler ve çok özel tavsiyelerle bağlantılı aşağıdaki açıklayıcı materyal tarafından desteklenmektedir. **2.** Bu eğitimin çoğunun formal tıp eğitimine başlamadan önce sağlanmasına ya da başlatılmasına gerek vardır. Matematik, kimya, genetik ve biyolojik mekanizmaların (yakınsak biyoloji) çalışılması gibi evrimsel biyolojinin de tıp fakültesi öncesinde temel bir bilim olarak öğretilmesi gerekmektedir. **3.** Biyolojiye giriş derslerindeki bu evrim içeriği yetersizdir; uzmanlaşan lisans dersleri önemli olacaktır. Genel tanıtım dersleri mi yoksa yeni nesil hekimlerin gereksinimleri konusunda uzmanlaşan dersleri mi tavsiye etmemiz gerektiği konusunda farklı düşünceleri barındırmaktayız. Yeterli evrim eğitiminin elzem olduğu konusunda tümüyle hemfikiriz. **4.** Pratik zorluklara rağmen, evrimsel biyolojinin bazı konuları tıp müfredatının bir parçası

olarak öğretilmesi gerekmektedir. Tıp müfredatı halihazırda aşırı yüküldür. Ancak, evrimsel biyolojinin tıpla ilgili ilkelerinin tıpkı anatomi, genetik ve fizyoloji gibi diğer temel bilimlerdeki gibi uzmanlık okulu boyunca öğretilmesi gerekmektedir. 5. Evrimsel biyoloji diğer temel bilimlerden tıp bilgisini organize etmede bir çerçeve sağlayan bütünleştirici bir ilkedir. Bu genel çerçevenin derinlemesine anlaşılmasının kazanımı değerli bir öğrenme hedefidir, çünkü tıpta evrimsel düşünme gücünün çoğu, evrimsel süreçlerin ürünleri olarak vücutlarımız hakkında bütünleştirici düşünmeyi teşvik etme yeteneğinden kaynaklanmaktadır.

Tıp eğitiminde evrimsel içerik için mantıklı bir açıklama sağlamak

Tıp eğitiminde evrimsel biyolojinin uygunluğu evrensel olarak kabul görecektir anlamına gelmez. Tıp fakültesi dekanları ve diğer eğitimciler evrimsel biyolojinin sağlık hizmeti uzmanlarının etkinliğini iyileştireceğine dair bilgi birikiminin kanıtlarını talep ederler. Basit bir yanıt, doğrudan uygulamaları delil olarak sunmaktır. Örneğin, hekimler antibiyotik dirençliliğinin evrimini, patojen filogenilerini izleme yöntemlerini, seçilimin ağrı ve ateş gibi koruyucu yanıtları düzenleyen mekanizmaları nasıl şekillendirdiğini ve evrim, çevre ve yaşlanmaya bağlı hastalıklar arasındaki bu sıkı bağlantıları anlamaya ihtiyaç duyarlar. Ancak, tartışmayı böylesi doğrudan uygulamalarla sınırlandırmak tıpta evrimsel biyolojiden yararlanılmayı kısıtlar.

Tıp alanında fazla temel bilim eğitimi yalnızca doğrudan günlük uygulamalardan dolayı değil, aynı zamanda vücut ve hastalığın anlaşılmasında elzem olması nedeniyle gereklidir. AAMC-HHMI raporunda kapsayıcı prensip 2'de özetlendiği gibi, "Biyolojik karmaşıklığın, genetik çeşitliliğin, vücut içerisindeki sistemlerin etkileşimlerinin, insan gelişimini ve insan sağlığını anlamamızda çevrenin yönlendirmesinin ve insan hastalıklarının tanı ve tedavisinin altında yatan prensipler." Yalnızca klinikteki günlük ihtiyaçlarımızdan dolayı değil, aynı zamanda bu alanlardaki yetkin hekimlerin vücudumuzu daha iyi anlamaları ve daha doğru tıbbi kararlar vermeleri için matematik, fizik ve kimyada yeterli olmalarına gereksinim duyarız.

Örneğin, çoğu tıp fakültesi, bir zigotun erişkin bir organizmaya nasıl dönüştüğünün anlaşılması hastalıkla ilişkili sapmaların ve genelde vücudun anlaşılmasında önemli bir temel teşkil ettiği için gelişimsel biyoloji üzerine yoğun bir ders sağlar. Doğal seçilim ve diğer evrimsel süreçlerin vücutu ve bileşenlerini evrimsel süreçte nasıl şekillendirdiğini

anlamak eşit ölçüde değerlidir. Gelişimsel biyoloji gibi, evrimsel biyoloji vücudun neden bu şekilde olduğunu ve neden bazı hastalıklar karşısında savunmasız kaldığımızı açıklayan gelişim örüntülerini tarif eder. Buna rağmen, şimdiye kadar, herhangi bir tıp fakültesi evrimsel biyolojiyi embriyoloji ile karşılaştırılabilir temel bir bilim olarak öğretmez.

Tıpta evrimsel uygulamaların geniş ölçekli yapısı, beş farklı seçim hedefi (insan genleri, insan özellikleri, patojen özellikleri, patojen genleri ve kanserdeki gibi somatik hücre hatları ile immün sistem) ile evrimsel biyolojinin iki alt alanını (filogeni ve adaptasyon) keşiftirerek 10 alan içinde organize edilebilir (26). Bu alanlardan bazıları oldukça iyi gelişmiştir ve yoğun olarak öğretilmektedir. Örneğin, popülasyon genetiği hastalıklara evrimsel yaklaşımlar için temeldir ve filogenetik yöntemler patojen evrimi için geniş ölçüde uygulanmaktadır. Diğerleri daha az gelişmiştir. Örneğin, seçilimin neden vücutu bazı hastalıklara karşı savunmasız bıraktığı konusunda sorular sormak, yöntemsel zorluklar ve derinlemesine anlaşılması için fırsatlar sunan yeni bir girişimdir (40, 49, 50).

Yukarıdaki gibi genel tavsiyeler ne öğretileceği, ne zaman ve nasıl öğretileceğine ilişkin daha özgün öneriler için bir temel sağlar. AAMC-HHMI raporu, özgün yeterlikler ve öğrenme hedefleri önerilmesi lehine ders tavsiyelerinden kaçınır. Biz de, özgün öğrenme hedefleri üzerine uzmanlaşan hekimlerin mesleklerini nasıl daha ileriye taşıyacaklarını örneklerle açıklama yoluyla genişleterek bu aynı formatı takip edeceğiz.

Tıp eğitimine hazırlık yeterlikleri

AAMC-HHMI raporunda evrim yeterliği için öğrenme hedefi 1 "genomik değişkenlik ve mutasyon popülasyonların başarısına nasıl katkı sağlar" sorusunu açıklayabilme yeteneğine sahip öğrenciler gerektirir. Bu önemli bir hedefdir, ancak bunun yerine getirilmesi karışıklıktan kaçınmak için uzmanlaşma gerektirir. Bu ifade, bu çalıştaydaki Valle ve Eyre-Walker (51) ve Houle (52)'un makalelerinde örneklerle açıkladığı gibi, gerçekten de evrimsel biyolojide yoğun bir çalışma konusu olduğu zaman, bir noktada mutasyonların evrimi hızlandırmak için gerçekleştiğini ya da genetik varyasyonun sürdürülmesi için evrimsel açıklamanın iyi anlaşıldığını düşünmeye yol açabilir. Varyasyon yalnızca ham materyaldir; seçim ise bu işi yapar ve sürüklenme ek karışıklıklar getirir. Aynı zamanda, popülasyonların başarısı önemli olsa da, 20. yüzyıl evrimsel biyolojisinin en büyük kazanımlarından biri seçilimin popülasyonlar ya da türler için değil, genellikle

bireyler ve onların genleri için faydaları maksimuma çıkarmada rol aldığına farkına varmaktır (53, 54). Diğer öğrenme hedefi olan "evrimsel mekanizmaların popülasyonlardaki gen frekanslarındaki değişime ve üreme izolasyonuna nasıl katkı sağladığını açıklamak" önemli bir materyal çeşitliliğini kapsamaktadır. Bu öğrenme hedeflerinin hiçbiri bedensel adaptasyon ve maladaptasyon konuları üzerine kesin olarak odaklanmaz.

Evrimsel biyoloji için daha detaylı öğrenme hedefleri onları diğer temel bilimlere daha benzer yapacaktır. Örneğin, E3 (fizik) için altı öğrenme hedefi arasında, öğrencilerden "termodinamiğin ilkeleri ve sıvı akışkanlığı konularındaki bilgiyi ispat etmeleri" ve "atomik ve moleküler enerji düzeyleri, spin ve iyonlaştırıcı radyasyon gibi kuantum mekaniğinin ilkeleri konularındaki bilgiyi ispat etmeleri" beklenir. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda, evrimsel biyoloji için birkaç karşılaştırılabilir özgün öğrenme hedefi önermekteyiz. Fikirlerimizin bu konuları ele almak için toplanan temsili bir uzmanlar topluluğunun yerini almadığının farkındayız; her şeye karşın, kullanışlı olabilirler.

Evrimsel biyolojide tıp eğitimine hazırlık yeterlikleri için öğrenme hedefleri

1. Doğal seçilimin organizmalardaki özellikleri nasıl şekillendirdiği sorusunun anlaşıldığını göstermek. Seçilim çalışmalarının ne kadar zor olduğunu kavramak, özelde genetik olarak çeşitli bireylerin bir topluluk olan bir tür görüşünü temel alan popülasyon düşüncesi ile türe-özgü normal tipler hakkındaki sezgisel düşünmenin yerini almasını gerektirir. Aynı zamanda, evrimsel açıklamaların yakınsak açıklamalardan nasıl farklı olduğunu farkına varılmasını da gerektirir; yapıları ve mekanizmaları tarif etmek yerine, bir sürecin nesiller boyunca bir popülasyonun karakteristiklerinin dağılımını nasıl değiştirdiğini tanımlamaktadır.

- Galapagos ispinozlarının birçok türünün gaları her türün olağan besinleri ile nasıl iyi eşleşmekte olduğunu ve bu tezi destekleyen kanıtları tanımlamak.

- İnsan ve şempanze dişleri ve bağırsakları arasındaki farklılıkları ve olası sorumlu evrimsel güçleri tanımlamak.

- İnsan yüz kas sisteminin ayırıcı yönlerini ve onların şekillenmesindeki olası evrimsel güçleri tanımlamak.

- Seçilim nasıl binlerce nesil boyunca bir türün çoğunlukla aynı kalmasına sebep olduğunu göstermek.

2. Yakınsak ve evrimsel açıklamalar arasındaki farklılıkları ve her bir alt tipi tanımlamak.

- Bilirubin sentezleyen metabolik yollar için yakınsak ve evrimsel açıklamalar sağlamak.

- Konjestif kalp yetmezliğinde sıvı tutulması için yakınsak ve evrimsel açıklamalar sağlamak.

- Yoğun bir şekilde düzenli olarak egzersiz yapan genç kadınlarda eşeyssel döngünün durması konusunda yakınsak ve evrimsel açıklamalar sağlamak.

3. Genotip ve fenotiplerin oluşmasında mutasyon, seçim, sürüklenme ve göçün görece rollerini tanımlamak.

- Belirli popülasyonlarda erişkin dönemde ortaya çıkan laktaz dirençliliğinin kökenini ve onun şimdiki dağılımını açıklayan faktörleri açıklamak.

- Farklı popülasyonlarda mavi göz bulunma sıklığını ve olası evrimsel açıklamaları nasıl araştıracağınızı tartışmak.

4. Farklı seçim güçleri altında bir alelin frekansının değişim oranını açıklayan matematiksel formülasyonlar ve insan popülasyonları arasındaki farklılıkların oluşmasında seçilimin rolüne yönelik hipotezler kurmak.

- Bağırsak laktaz dirençliliği, süt tüketen kültürlerde %8 kadar büyük oranda seçimsel avantajlar sağlamaktadır. Seçilimin bu gücünü diğer özelliklere uygulamak.

- Son zamanlarda gözlük kullanımının miyopi olma oranlarını bir şekilde artırıp arttırmadığını anlamak için bu yöntemleri miyopiye uygulamak.

5. Karşılaştırmalı yöntemler ve diğer stratejilerin evrimsel açıklamaları test etmede nasıl kullanılabilir olduğunu açıklamak.

- Yüksek ürik asit düzeylerinin oksidatif hasardan kaynaklı yaşlanma oranlarını yavaşlatarak bir avantaj sağladığı varsayımında bulunulmuştur. Bu hipotezi değerlendirmek için nasıl bir karşılaştırmalı veri kullanılacağını kestirmek.

- Bir meslektaş, insanların yalnızca bitkisel beslenmeyle evrimleştiğini tartışır. Bu hipotezi değerlendirmek için diğer primatların dişleri ve bağırsakları üzerine nasıl bir karşılaştırmalı veri kullanabileceğinizi açıklamak.

6. Doğal seçim tarafından şekillenen özelliklerde uzlaşmaların rolünü tanımlayabilmek.

- Doğal seçilimin kırılmalara karşı koruma sağlamak için kafa yarıçapını daha kalın yapamama nedenini açıklamak.

- Hangi uzlaşmalar insanlarda yağ depolamayı düzenleyen mekanizmaları şekillendirmesinin olası olduğunu açıklamak.

7. Davranışsal ekolojinin temel prensiplerini anlamak.

- Tenya gibi bir patojen için enerji paylaşımının ana alanları ve aralarındaki uzlaşmaların neler olduğunu tanımlamak.

- Kısmen besin bulma teorisinin temel ilkelerini ve bunların nasıl bir hastalık vektörünün yayılışına uygulanabilir olduğunu açıklamak.

8. Akraba seçilimi ile açıklanan olguları ve daha genel olarak toplam uyum gücünü tanımlamak.

- Akraba seçiliminin "fedakârlığı" açıkladığı söylenir. Bazı örnekleri nelerdir?

- Bir meslektaş, yaşlanma evrimi hızlandırdığı için tür açısından önemli olabileceğini savunmaktadır. Bu fikri nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir bireyin eylemlerinin üreme sonlandıktan sonra bile uyum gücünü nasıl etkileyebileceğini açıklamak.

9. Eşeyssel seçilimi ve eşeyssel seçim eşey farklılıklarını nasıl şekillendirebildiğini anlamak

- Ömür uzunluğunda eşey farklılıkları için yakınsak ve evrimsel açıklamalar sağlamak.

- Neden dişilerde oogenez fetal yaşam boyunca son bulur? Oysa erkeklerde spermatogenez ileri yaşlara kadar devam eder. Hangi genetik hastalıklar babanın yaşıyla ilişkilidir?

Böylesi detaylandırılmış hedefler çok fazla soru soruyor gibi görünebilir. Onlar, ancak, moleküler yapının X-ışını kırınımıyla nasıl belirlendiğini açıklayabilir olması ve kuantum mekaniğinin ilkeleri gibi diğer önerilen öğrenme hedeflerinden daha basit ve daha doğrudan ilişkiye sahiptir. Yukarıdaki liste kolaylıkla genişletilebilir ve arındırılabilir. Başkalarının bu girişiminde bulunmalarını umuyoruz.

Tıbbi yeterlikler

AAMC-HHMI raporu fizik ve kimya (M2) ve genetik (M3) uygulamaları dâhil olmak üzere tıp eğitiminde kazanılmış sekiz yeterliği listeler. Evrimin herhangi bir özgün uygulamasını içermez. Yeterlik M1 "homeostaziye sürdüren moleküler, biyokimyasal, hücrel ve sistem-düzeyle mekanizmalar ve bu mekanizmaların bozulması hakkındaki bilgiyi hastalığın önlenmesi, tanısı ve yönetimi için uygular". Bu yakınsak bilginin vücut ve hastalığa uygulanmasını tarif eder. Biyolojinin evrim kısmını da barındıran paralel bir yeterlik, belki de M1b, "vücudu ve onun düzenleyici sistemlerini şekillendiren evrimsel faktörler hakkındaki bilgiyi hastalığın tanısı ve yönetimi için uygular" olabilecektir.

Evrimsel biyolojide tıbbi yeterlikler için öğrenme hedefleri

1. Fakültatif adaptasyonun (fenotipik esneklik) ne anlama geldiğini ve böyle adaptasyonların doğal

seçilim tarafından nasıl şekillendiğini açıklamak.

- Güneş ışığına yanıtta bronzlaşmayı açıklamak.

- Kalori kaybı ve stresli geçen ilkin yaşam deneyimlerinin ileriki dönem metabolizma üzerine etkilerini açıklamak ve eğer bu etkiler fakültatif adaptasyonlar ya da buna benzer süreçler ise, nasıl araştırırsınız?

2. Kalıtım derecesinin nasıl hesaplanacağını ve ne anlama geldiğini açıklamak.

- Kilo büyük oranda kalıtsaldır, ancak tüm genomla ilişkili çalışmalarda şimdiye kadar kilo ile ilgili varyasyonun birkaç yüzdesinden daha fazlasına sebep olan yaygın genetik farklılıklar bulunmadı. Açıklayınız.

- Neden yaygın bir hastalık için yüksek kalıtım derecesinin büyük olasılıkla yeni çevresel faktörlerin güçlü etkilerine işaret ettiğini açıklamak.

3. Neden uzlaşma konseptinin vücuttaki hiçbir özelliğin mükemmel olmayabileceğini ima ettiğini tanımlamak.

- Güçlü bir immün yanıt yararlı görünebilir. Enfeksiyonlara karşı oldukça savunmasız olmamıza neden olan uzlaşmaları ve diğer nedenleri açıklamak.

- Dar bir doğum kanalı anne ve infant için ciddi bedellere sahiptir. Doğum kanalının daralmasına sebep olan olası evrimsel uzlaşmalar nelerdir?

4. Belirli hastalıkların ortaya çıkmasında güncel çevrelerin rolünü anlamak.

- Bu son yüzyılda kronik hastalıkların akut enfeksiyon hastalıklarının gölgede bıraktığı bir "epidemiyolojik geçiş" görülmüştür. Sorumlu kronik hastalıkları, bu geçişin nedenlerini ve vücudumuzun güncel çevremizin bazı yönleri için neden uygun olmadığını tanımlamak.

- Tarımdaki artışın hastalığa duyarlı hale gelmemizi nasıl etkilemiş olduğunu ve tarımın genotipleri değiştirdiğine dair kanıtlar olup olmadığını tanımlamak.

5. Yol bağımlılığı evrimleşmiş vücutları tasarlanmış makinalardan temel olarak nasıl farklı hale getirdiğini tanımlamak.

- İnsan omurgası çoğu sorun için bir kaynaktır; bazı olası evrimsel açıklamalar önermek.

- Bükülmüş bir omentum bağırsağa kan desteğini kesebilir. İnsanın barsak düğümlemesine duyarlılığının evrimsel nedenlerini tarif eden hipotez geliştirmek ve hipotez için karşılaştırmalı bir test oluşturmak.

6. Filogenileri oluşturma yöntemlerinin genetik veriye nasıl uygulanabileceğinin anlaşılmasını göstermek.

- Birkaç olası patojen popülasyonunun bir hastanın enfeksiyonunda en olası kaynak olduğunu belirlemek için genetik verinin nasıl kullanılacağını göstermek.

- Genetik verinin diğer primatlarla akrabalığımızı göstermede nasıl kullanılabileceğini göstermek.

7. Konaklar ve patojenlerin birlikte evrimi hastalığa katkı sağlamada yatkın olan özellikleri şekillendiren evrimsel silahlanma yarışı ile nasıl sonuçlandığını açıklamak.

- *Streptococcus* milyonlarca yıldır primatlar ile birlikte evrimleşmiştir. Konak savunmaları ve patojen stratejilerinin birlikte evriminden kaynaklanabilen bir hastalık komplikasyonunu tanımlamak.

- Kolera dehidrasyon ile öldürür. Yakınsak mekanizmaların ve seçilimsel süreçlerin onu şekillendirme olasılığını tanımlamak. Bu bilgiyi, bu mekanizmayı durdurmada ilaçların faydası ve patojen ve konak için olası maliyetleri ve faydaları üzerine yorum yapmada kullanmak.

8. Patojenlere maruz kalma eksikliğinin nasıl hastalığa neden olabileceğini anlamak.

- Omurgalı bağırsağının normal gelişimi bağırsak bakterilerinden sinyallerin varlığını neden gerektirir?

- Böylesi sinyalleri ortadan kaldırmak için modern hijyen ve antibiyotiklerin bazı tıbbi sonuçları nelerdir?

- İnsan bağırsağında helmintlerin bulunmayışının neden belirli hastalıklarla ilişkili olduğunu tanımlamak.

9. Patojen virülansını ve antibiyotik dirençliliğini şekillendiren süreçlerin anlaşılmasını göstermek.

- Antibiyotik dirençliliği açığa çıkabilir ve yalnızca aylar içinde yayılabilir. Sorumlu yakınsak ve evrimsel faktörleri tanımlamak.

- Sivrisinekler gibi vektörler tarafından yayılan patojenler solunum salgıları ile yayılanlara göre neden daha virülant olma eğiliminde olduğunu açıklamak.

- Derin toprak örneklerinden alınan bakteriler birçok antibiyotiğe dirençlilik gösterir. Açıklayın.

10. Seçilimin, ateş ve ağrı gibi savunmayı düzenleyen mekanizmaları nasıl şekillendirdiğini, sinyal tanıma kuramının ilkelerini nasıl açıkladığını ve bu ilkeler böylesi savunmaları durdurmak için ne zaman ilaç kullanmanın güvenilir olduğuna ilişkin araştırmaya nasıl yol gösterebileceğini tanımlamak.

- Ateşin bedeli doku zararını, nöbet risklerini ve metabolik maliyetleri içermektedir. Ateş bir düzenleyici mekanizma tarafından en uygunu yakın olarak kontrol edilirse, yararları ile karşılaştırıldığı zaman bu

maliyetlerin nasıl yüksek olabileceğini beklersiniz? Tanımlayın.

- Eğer doğal seçim en uygun düzenleme mekanizmalarını şekillendiriyor ise, neden problemlerin çoğu öksürme ve kusma gibi normal savunma yanıtlarını durduran ilaçların kullanımından kaynaklanmaz?

11. Somatik seçilimi anlamak.

- İmmün hücreler arasındaki seçilimin enfeksiyona karşı uyumsal yanıtlara nasıl yol açtığını tanımlamak.

- Kanseri açıklamada ve kemoterapi stratejilerini planlamada somatik seçilimi tanımlamak.

12. Yaşlanmanın evrimsel orijinlerini anlamak.

- Yaşlanma hızlarına ilişkin kanıtlarının bir kısmının seçim tarafından şekillenen yaşam öyküsü özellikleri olduğunu açıklamak.

- Fizyolojik rezerv, çoklu organ sistemlerindeki dikkat çekecek düzeyde benzer oranlarda yaş ile azalır. Nedenini açıklamak.

- Bir meslektaş, üreme son bulduktan sonra hiçbir şekilde doğal seçim tarafından etkilenemeyeceğini söyler. Bu neden doğru değildir?

13. Farmasötik ilaçlara yanıtları etkileyen genetik varyasyonun kökenlerini ve önemini açıklamak.

- İlaç metabolize eden enzimler ne yapar ve bireyler arasında aktivitelerindeki varyasyonun tıbbi sonuçları nelerdir?

- Evrimsel geçmişimizde ilaç metabolize eden enzimlerin rolü ne idi ve neden günümüzde sahip olduğumuz varyasyonu oluşturdu?

14. Tıbbi sonlanımı etkileyen mikrobiyal genetiğin yönlerini anladığını göstermek.

- Bir RNA virüsünde mutasyon oranının bir DNA virüsündekinden 1000 kat daha fazla olmasının evrimsel önemi nedir? HIV ve influenzaya karşı aşı tasarlamadaki önemleri nelerdir?

- DNA, bakteriler arasında nasıl takas edilir? Bakteri için fonksiyonel önemi nedir? Antibiyotik direncinin gelişimdeki anlamı nedir?

Bir kez daha, yukarıdaki öğrenme hedeflerinin ve örneklerinin yalnızca öneriler olduğunu vurguluyoruz. Onların, tıpta evrim eğitimi hakkında optimal politikaların daha sistematik yatırımları cesaretlendireceğini umuyoruz. Önemli maddeleri ihmal ettiğimizi biliyoruz ve uzman bir komite birçok maddeyi daha uygun bir formatta yazacaktır. Biz çok daha kapsamlı değerlendirmeler bekler iken, bazıları ise hangi özgün konuların tıp müfredatına dâhil edilmesi gerektiğini soracaktır. Dikkate değer birkaç öneri görünmektedir (46,55). Bizimkiler sonraki bölümde yer alacaktır.

Evrimsel biyoloji konusunda bir tıp fakültesi dersinde olması gereken konular

1. Evrimsel biyolojinin ana prensiplerinin bir özeti.
2. Evrim hakkındaki yaygın yanlış anlamalar: nasıl farkına varılır ve önüne geçilir?
3. Evrimsel açıklamalar: önemi, formülasyonu, sınanması.
4. Dayanışma, akraba seçilimi, seçim düzeyleri.
5. Evrimsel genetik, seçim sinyalleri, sürüklenme, pleiotropi, demografi, vb.
6. Epidemiyolojide evrimsel değerlendirmeler ve tüm genoma ilişkin çalışmalar.
7. Yaşam öyküsü teorisini insanlara uygulama.
8. Yaşlanma ve geç başlangıçlı hastalıklar.
9. Üreme, eşeysel seçim ve ilişkili tıbbi problemler.
10. Antibiyotik dirençliliği ve virülansın evrimi.
11. Birlikte evrim, silahlanma yarışları ve enfeksiyonel hastalıkların diğer yönleri.
12. Yeni ortaya çıkan hastalıkların ekolojisi ve evrimi.
13. Kanserde somatik evrim ve immünoloji.
14. Modern çevrelerin hastalıkları ve epidemiyolojik geçiş.
15. Savunmalar, düzenlenmeleri ve maliyetleri.
16. Gen düzeylerinden fizyoloji ve davranış düzeylerine kadar uzlaşılar.
17. Evrimsel değişimin bir ürünü olarak gelişim ve evrimsel değişime katkısı.
18. Fakültatif adaptasyonlar (fenotipik esneklik) ve ilişkili hastalıklar.
19. İnsan evrimi ve atasal çevreler.
20. İnsan popülasyonları arasındaki genetik farklılıklar ve evrimsel değişim oranları.
21. Kalıtım derecesi ve genlerin çevreleri ile nasıl etkileştiğine anlaşılması.
22. Davranışsal ekoloji, davranış ve duyguların orijinleri ve fonksiyonları.

Tıp için evrimsel anlayışın bütünleştirici gücü

Tıp eğitimi hakkında iki şey yaygın bir şekilde kabul görmektedir; herhangi birisinin öğrenebildiğinden daha fazla öğrenecek şey vardır ve şimdi öğrencilere öğrettiğimiz şeylerin çoğunun yakında modası geçmiş olacaktır. Öğrencilere genel ilkeleri öğretmek ve ihtiyaç duyduklarında özgün bilgiyi nasıl bulabileceklerini öğretmek gerektiği genel bir sonuçtur (43).

Evrimsel çerçeve herhangi bir özgün disiplinin çok ötesinde çok değerli bir katkı sunar. Biyokimya gibi bir düzeyi ya da immün sistem gibi bir sistemi ele almaz. Daha ziyade, her düzeydeki her biyolojik sisteme uygulanan ilkeler sunar. Yakın zamanda Darwin üzerine bir diğer Sackler Çalıştayının sonuç değerlendirilmesinde belirtildiği gibi, "Çoğu bilim insanı evrimin diğer türlü çoğunlukla ilişkisiz

ve muhtemelen anlamsız görünen biyolojik görüntüleri yorumlamada birleştirici bir çerçeve sağladığı konusunda hemfikirdir." (56). Bağlantısız görünen çok sayıda olguyu bir araya getiren sağlam bir çerçeve sunar. Biluribin metabolik yolları, bu yolların evrimsel nedenleri ortaya konulduğunda çok daha anlaşılır hale geldi. İnce bağırsaktaki kolera toksinlerinin rolü, virülanslarını şekillendiren faktörlerin ışığı altında ele alınır ise daha fazla anlam kazanır. *Streptococcus*'un belli suşlarının romatizmal ateşe neden olabilme eğilimi, duyarlılığı şekillendiren silahlanma yarışı altında daha fazla anlam kazanır. Bizim obezite ve kaynak tecavüzüne duyarlılığımıza açıklayan yakınsak mekanizmalar bu mekanizmaları şekillendiren çevreler bakımından göz önüne alındığında anlamlı hale gelir.

Tıbbi bilgiyi organize etmede bir çerçeve olmasının ötesinde, derin bir evrimsel kavrayış vücudun tasarlanmış bir makine olduğu metaforuna olan inatçı bağlılığı düzeltmeye de yarar (47). Şüphesiz, vücut manivelaları, makaraları, kimyasalları ve her düzeydeki geri-besleme düzenlemesi ile kenetlenmiş mekanizmaların bir sistemidir. Fakat, bir mühendisin ayrıntılı çiziminden inşa edilen bir makine değildir. Daha çok, dış gözler ve iki kavisli omurga gibi ciddi "tasarım" yanlışlarına rağmen genellikle çalışan, sadece elde var olan materyalden yapılmış bir sistemdir. Karmaşıklığı hali hazırda tanımlayabildiğimiz çok ötesine geçer. Çünkü yüz milyonlarca yıl süresince küçük varyasyonların üst üste yığılmasıyla oluşan sistemlerinden doğmuştur. Birçokları beyindeki modülleri belirli işlevlere haritalanmasının kolay olmasını diler. Fakat fonksiyonların açık bir tanımını yapmamıza ve sağduyumuza ters şekilde çeşitli alanlar içinde dağıldıklarını görüyoruz (58). Bir genin işlevini tanımlamaya çabalarken, çoğunun birden fazla şey yaptığının, bazılarının ise dokuya ve gelişim evresine bağlı olarak oldukça farklı fonksiyonlara sahip olduklarını keşfetmekteyiz. Childs ve meslektaşlarının (47) oldukça iyi bir şekilde işaret ettikleri gibi vücut iyi tasarlanmış bir makine değildir; ve oldukça farklı olan, seçim tarafından şekillendirilmiş bir bedendir. Öğrenciler artan ölçüde tasarlanmış makine metaforunun sınırlarını anlamaya başladıkça ve vücudun doğal seçilimin bir ürünü olarak kavradıkça, vücut konusunda ve neden hastalıklara karşı duyarlı olduğu konusunda daha derin bir anlayışa sahip olduklarıdır.

Uygulamaya koyma

Sackler Çalıştayında Harvard, Yale ve John Hopkins liderleri evrimsel biyolojiyi kendi tıp müfredatlarına dâhil etme planlarını tartıştılar. Diğer enstitüler de

benzer çabalarda bulunmaktadır. Norveç gibi bazı ülkeler önde görünmekte iken (59), Birleşik Krallık farklı zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır (60). Böylesi çeşitli planlar arasında hangisinin iyi işlediği, hangisinin pekiyi olmadığı kısa sürede görülecek ve müfredat gelişimine devam edecektir. Ancak nadir yararlı aleller durumunda olduğu gibi başlangıç yayılımı riskli kısımdır. Şu andaki momentumun devamını garanti altına almak için birkaç öneri ve başlangıç çabasının sağlıklı yönde ilerlemesi için bazı düşünceler sunmaktayız. İlki, evrimsel biyolojinin tıp ve halk sağlığı müfredatındaki rolü üzerine daha fazla formal araştırma gereklidir. Bizim düşüncülerimiz, nasıl ele alınırsa alınsın, bu konuları tartışmak için farklı gruplardan bir araya gelecek uzmanların ulaşacağı sonuçların yerine geçmez. AAMC ve muhtemelen HHMI ile birlikte, Tıp Enstitüsü (IOM) ve evrimsel biyologların ciddi bilimsel dernekleri de bu konuyu tartışmak için gruplar oluşturacağını ummaktayız.

İkincisi, tıp öncesi ve tıp müfredatı için yeni eğitim materyaline ihtiyaç vardır. Bir kısmı artık mevcuttur (27, 28, 61). Fakat bu çabaların erken olduğunu, eğitim materyalinin bir seçkisini geliştirmenin zaman alacağını kabul etmek gerekir. Serbest erişimli web eğitim kaynakları oldukça yararlı olacaktır.

Üçüncüsü, müfredatın zaten oldukça dolu olması ve fakültelerde evrim biyologlarının yokluğu nedeniyle birkaç tıp fakültesi bu fırsattan avantaj sağlama yönünde konumlanmıştır. Güçlü liderlik gerekli olacaktır. Yeni dersler oluşturmak, mevcut derslere ikna edici evrimsel örnekler eklemek de gereklidir. Konulacak yeni dersler için zaman mevcut derslerden alınmak zorundadır. Fakat, disiplinlerin eğitim zamanlarından feragat etmesini sağlamak, yeni içerikler ne kadar gerekli olursa olsun, oldukça zordur. Bazı ilk uygulama başlangıçlarının dekanların kararı ile yapılması gerekli olacaktır. Ancak, belli bazı fakülteler bu fırsattan avantaj sağlama işbirliğine açık olacaklardır. Evrimsel içeriklerin mevcut derslere eklenmesi, iyi yapılırsa, temel bilimlerin öğrencilere tıp fakültelerinin erken evresinde verilecek olması nedeniyle zaman bulma konusunda destek görebilir.

Dördüncüsü, yürürlüğe konulan değişimlerin etkisinin baştan itibaren katı bir şekilde incelemeye tabi tutulmasını önermekteyiz. Bu tıpta evrimsel uygulamalar konusunda eğitim alan ve almayan öğrencilerin bilgi ve performansını ölçmek için dikkatli araştırma tasarımları gerektirecektir. Evrim ve tıbbi uygulamalar hakkındaki bilgiyi ölçmeye ek olarak hastalıkları hastaya anlatma becerilerini, evrimsel hipotezleri kritik biçimde değerlendirme becerilerini, çeşitli kaynaklardan bilgiyi sen-

tezleme becerilerini ve özel olarak öğrenmedikleri hastalıklar konusunda sezgilerini bilgilendiren "organizma için duygular" kazanma derecesini ölçmesini de önermekteyiz.

Yürürlüğe sokma, tıp sertifikasyon sınavlarının her düzeyinde basit ve geç kalınmış eylemler olan evrimsel biyoloji konularında sorular koymak yoluyla hızlandırılabilir. Tıp fakültelerine kabul sınavı yakın zamanda evrimsel biyoloji konusunda sorular içerecektir. Birleşik Devletler tıp lisansı sınavının ilk basamağı geleneksel temel tıp birimlerinden sorular içermekte, fakat evrimsel biyolojiden sorular içermektedir. Öğrenciler sertifikaya hak kazanmak için anatomi, fizyoloji ve biyokimya konularında detayları öğrenmeleri gerektiğini bilirler. Ancak hekimlerin evrimsel biyolojinin ilkelerini anladıklarını gösteren hiçbir böylesi soru sorulmaz. Bu soruların eklenmesi gerektiğini savunuyoruz.

Sonuç

Türlerin kökenin yayınlanmasından 150 yıl sonra yeni ilerlemeler evrimsel biyolojinin tıpta kullanışlılığını gösterdi. Fakat az sayıda hekim ve tıbbi araştırmacı bir evrimsel biyoloji dersi almıştır ve hiçbir tıp fakültesi evrimsel biyolojiyi bir temel bilim dersi olarak okutmamaktadır. Bu mühendislik öğrencilerine asla fizik öğretmemeye benzer. Bu boşluğu doldurmak tıp eğitimi politikaları ve uygulamalarında köklü değişimler gerektirecektir. İçerik, ne zaman ve nasıl en iyi öğretilecekleri hakkındaki önerilerimiz sadece bir başlangıçtır. AAMC, IOM, HHMI ve "Welcome Trust" gibi ulusal ve uluslararası kuruluşlar ne tür bir evrim eğitimine ihtiyaç olduğu, nasıl sağlanması gerektiği ve nasıl hayata geçirilmesi konularında yaşamsal bir role sahiptirler. Özel bir kuruluş, dikkate değer derecede küçük bir yatırım karşılığında tıbbın geleceği üzerine çok önemli pozitif bir etkiye sahip olabilir. Birçok hekim araştırmacı ve eğitimci insan sağlığı için evrimsel biyoloji temel biliminden tam yarar sağlayabilmek konusunda ne gerekiyorsa yapmaya hazırdır.

Teşekkür. Berlin İleri Çalışmalar Enstitüsü burada rapor edilen araştırmanın çoğuna sponsor olmuştur.

Kaynaklar

1. Futuyma D (2001) *Evolution, science, and society. Am Nat* 158 (Suppl 4):S1-S46.
2. Stearns SC, Hoekstra RF (2005) *Evolution: An introduction (Oxford Univ Press, Oxford), 2nd Ed.*
3. Futuyma DJ (2005) *Evolution (Sinauer, Sunderland, MA).*
4. Felsenstein J (2004) *Inferring Phylogenies (Sinauer, Sunderland, MA).*
5. Williams GC (1966) *Adaptation and Natural Selection: A Critique of Some Current Evolutionary Thought (Princeton Univ Press, Princeton).*

6. Wright S (1932) *The roles of mutation, inbreeding, cross-breeding, and selection in evolution. Proceedings of the 6th International Congress of Genetics*, ed Jones DF (Genetics Society of America, Bethesda), pp 356–66.
7. Tinbergen N (1963) *On the aims and methods of ethology. Zeitschrift Tierpsychol* 20:410–63.
8. Mayr E (1974) *Teleological and teleonomic: A new analysis. Boston Stud Philo Sci* 14:91–117.
9. Williams GC (1957) *Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. Evolution (Lawrence, Kans)* 11:398–411.
10. Kirkwood T, Austad S (2000) *Why do we age? Nature* 408:233–38.
11. Fisher RA (1930) *The Genetical Theory of Natural Selection (Clarendon, Oxford)*.
12. Williams GC (1975) *Sex and Evolution (Princeton Univ Press, Princeton)*.
13. Stearns SC (1987) *The Evolution of Sex and Its Consequences (Birkhäuser, Boston)*.
14. Hurst LD (1995) *Selfish genetic elements and their role in evolution: The evolution of sex and some of what that entails. Philos Trans R Soc London Ser B* 349:321–332.
15. Greaves MF (2000) *Cancer: The Evolutionary Legacy (Oxford Univ Press, Oxford)*.
16. Low BS (2000) *Why Sex Matters (Princeton Univ Press, Princeton)*.
17. Stearns SC (1992) *The Evolution of Life Histories (Oxford Univ Press, Oxford)*.
18. Hill K, Hurtado A (1991) *The evolution of premature reproductive senescence and menopause in human females. Hum Nat* 2:313–50.
19. Hamilton WD (1964) *The genetical evolution of social behavior I and II. J Theor Biol* 7:1–52.
20. Hammerstein P (2003) *Genetic and Cultural Evolution of Cooperation (MIT Press, Cambridge, MA)*.
21. Kruger DJ, Nesse RM (2006) *An evolutionary life-history framework for understanding sex differences in human mortality rates. Hum Nat* 17:74–97.
22. Pollard T (2008) *Western Diseases: An Evolutionary Perspective (Cambridge Univ Press, Cambridge, UK)*.
23. Nesse RM (1990) *Evolutionary explanations of emotions. Hum Nat* 1:261–89.
24. Nesse RM (2005) *Natural selection and the regulation of defenses: A signal detection analysis of the smoke detector principle. Evol Hum Behav* 26:88–105.
25. Trevathan WR, McKenna JJ, Smith EO, eds (2007) *Evolutionary Medicine (Oxford Univ Press, New York), 2nd Ed.*
26. Nesse RM, Stearns SC (2008) *The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health. Evol Appl* 1:28–48.
27. Stearns SC, Koella JK, eds (2007) *Evolution in Health and Disease (Oxford Univ Press, Oxford), 2nd Ed.*
28. Gluckman PD, Beedle A, Hanson MA (2009) *Principles of Evolutionary Medicine (Oxford Univ Press, Oxford)*.
29. McVean G, Spencer CC (2006) *Scanning the human genome for signals of selection. Curr Opin Genet Dev* 16:624–29.
30. Sabeti PC, et al. (2006) *Positive natural selection in the human lineage. Science* 312:1614–20.
31. Li H, et al. (2008) *Ethnic-related selection for an ADH class I variant within East Asia. PLoS ONE* 3:e1881.
32. Crespi B, Badcock C (2007) *Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. Behav Brain Sci* 31:241–61.
33. Baer CF, Miyamoto MM, Denver DR (2007) *Mutation rate variation in multicellular eukaryotes: Causes and consequences. Nat Rev Genet* 8:619–31.
34. Muller HJ (1950) *Our load of mutations. Am J Hum Genet* 2:111–176.
35. Weiss KM (2008) *Tilting at quixotic trait loci (QTL): An evolutionary perspective on genetic causation. Genetics* 179:1741–1756.
36. Proctor RN (1988) *Racial Hygiene: Medicine Under the Nazis (Harvard Univ Press, Cambridge, MA)*.
37. Zampieri F (2009) *Medicine, evolution, and natural selection: An historical overview. Q Rev Biol* 84:1–23.
38. Alters B, Nelson C (2002) *Perspective: Teaching evolution in higher education. Evolution (Lawrence, Kans)* 56:1891–1901.
39. Ewald PW (1994) *Evolution of Infectious Disease (Oxford Univ Press, Oxford)*.
40. Nesse RM, Williams GC (1994) *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine (Times Books, New York)*.
41. Stearns SC, Ebert D (2001) *Evolution in health and disease. Q Rev Biol* 76:417–32.
42. MacCallum CJ (2007) *Does medicine without evolution make sense? PLoS Biol* 5:e112.
43. AAMC-HHMI Scientific Foundation for Future Physicians Committee (2009) *Scientific Foundations for Future Physicians (American Association of Medical Colleges and Howard Hughes Medical Institute, Washington, DC)*.
44. Nesse RM, Schiffman JD (2003) *Evolutionary biology in the medical school curriculum. BioScience* 53:585–587.
45. Downie JR (2004) *Evolution in health and disease: The role of evolutionary biology in the medical curriculum. Biosci Ed Elect J* 4:1–18.
46. Nesse RM, Williams GC (1997) *Evolutionary biology in the medical curriculum: What every physician should know. BioScience* 47:664–66.
47. Childs B, Wiener C, Valle D (2005) *A science of the individual: Implications for a medical school curriculum. Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:313–30.
48. Harris EE, Malyango AA (2005) *Evolutionary explanations in medical and health profession courses: Are you answering your students' "why" questions? BMC Med Educ*, 10.1186/1472-6920-5-16.
49. Perlman RL (2005) *Why disease persists: An evolutionary nosology. Med Health Care Philos* 8:343–50.
50. Nesse RM (2005) *Maladaptation and natural selection. Q Rev Biol* 80:62–70.
51. Valle D, Eyre-Walker A (2009) •••Proc Natl Acad Sci USA••• .
52. Houle D (2009) *Numbering the hairs on our heads: The shared challenge and promise of phenomics. Proc Natl Acad Sci USA* 107 (Suppl):1793–99.
53. Williams GC (1996) *Adaptation and Natural Selection: A Critique of Some Current Evolutionary Thought (Princeton Univ Press, Princeton)*.
54. Dawkins R (1989) *The Selfish Gene (Oxford Univ Press, Oxford)*.
55. Charlton BG (1997) *A syllabus for evolutionary medicine. J R Soc Med* 90:397–99.
56. Avise JC, Ayala FJ (2009) *In the light of evolution III: Two centuries of Darwin. Proc Natl Acad Sci USA* 106 (Suppl 1):9933–38.
57. Held LI (2009) *Quirks of Human Anatomy: An Evo-Devo Look at the Human Body (Cambridge Univ Press, Cambridge)*.
58. Pessoa L (2008) *On the relationship between emotion and cognition. Nat Rev Neurosci* 9:148–58.
59. Mysterud I (1998) *The history, status, and teaching of Darwinian medicine in Norway. Norsk Epidemiol* 8:101–108.
60. Elton S, O'Higgins P (2008) *Is there a place for evolutionary medicine in UK medical education? Medicine and Evolution: Current Applications, Future Prospects*, eds Elton S, O'Higgins P (CRC, Boca Raton, FL), Vol 48, pp 257–69.
61. Nesse RM (2007) *Evolution and medicine: How new applications advance research and practice. Henry Stewart Talks*, ed Nesse RM (Henry Stewart, Inc., London) Available at www.hstalks.com/main/browse_talks.php?father_id=20&c=252.