

Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler

Esra BATTALOĞLU, A. Nazlı BAŞAK

Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

'But one thing is clear: To understand the whole, one must study the whole' (Kacser H, 1986)

Nörogenetik çalışmaların hedefi nörolojik hastalıklara neden olan gen ve risk faktörlerinin tanımlanması, moleküler mekanizmaların aydınlatılması, ve bunun sonucunda erken tanı ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlanmasıdır. Son yıllarda kullanılmaya başlanılan tüm-genom çaplı araştırmalar geniş hasta ve kontrol gruplarının kısa sürede ve yüksek çözünürlükte analiz edilmesini mümkün kılarak nörogenetik çalışmalara ivme kazandırmış, kalıtsal hastalıklara genetik bakışı farklılaştırmış ve yeni kavramlar yüklemiştir. Bu yazının amacı, moleküler genetik alanında gelişen teknolojilerin sağladığı bilgiler ışığında farklılaşan nörogenetik kavramlara klinisyenleri yakınlaştırmak ve bu bilgi birikiminin uygulamaya yönelmesine katkıda bulunmaktır.

Kompleks Kalıtım: Genler, Çevre ve Yaşlanma Arasında Karmaşık Bir İlişki

İnsan Genom Projesi ve onu takip eden teknolojiler 2000'li yıllarda genetikteki tüm paradigmaları değiştirdi ve hastalık tanımında yeni bir dönem açtı. Bugün biliyoruz ki, sadece tek gene bağlı Mendel tipi hastalıklar değil, toplumun çok daha büyük bir kısmını etkileyen tüm yaygın hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, obezite, astım, nörolojik ve mental bozukluklar vb. gibi) DNA yapımıza bağlıdır. Bu hastalıklara tek bir genin masif katkısı yerine, birçok genin küçük oranlarda katkısı vardır. Bir de buna çevresel faktörler ve ilerleyen yaş eklenince bu tür hastalıkların kalıtımına kompleks kalıtım, türüne de kompleks ya da poligenik hastalık adı verilir. Bireylerin genetik yapısı, dış görünüş gibi gözle görülür özellikleri-

nin yanında, hastalıklara yatkınlığını, hastalık sürecini ve tedaviye/ilaçlara yanıtını belirler. Genetiğin hastalıklara katkısını anlamak, hastalık mekanizmalarını çözme, dolayısıyla tedavi yolundaki en önemli aşamadır.¹⁻⁵

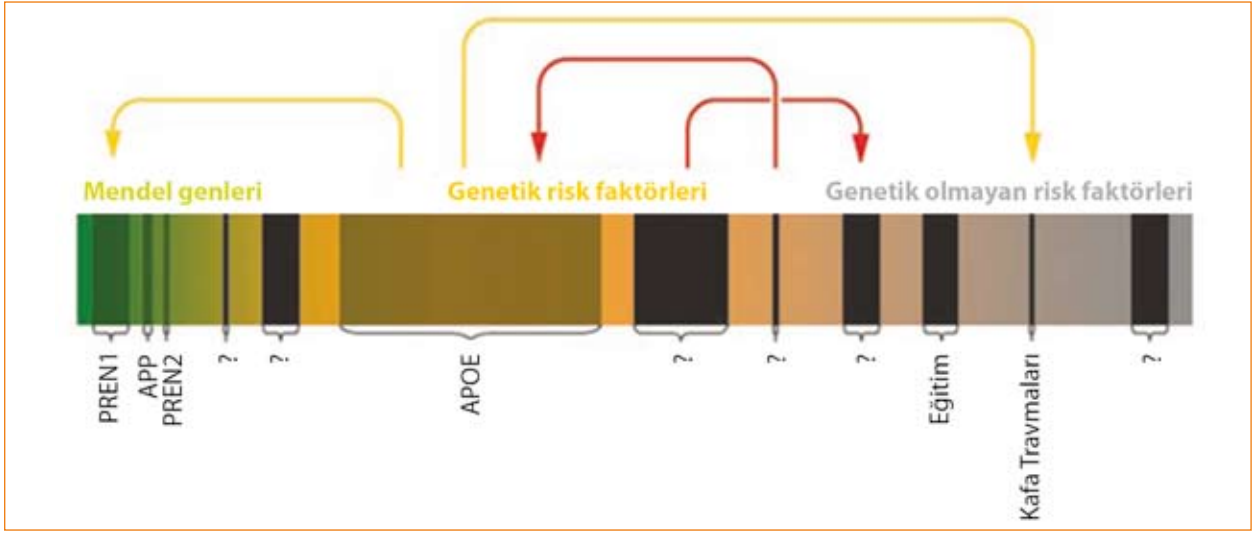
Hastalık ya da herhangi bir fenotip genelde iki türde kalıtılır

Mendel türü (simpleks/monogenik) kalıtım: Tek gen/tek fenotip gözlenir, hastalığa neden olan mutasyonların penetransı yüksektir. Duchenne kas distrofisi, fenilketonüri, kistik fibrozis, talasemi, orak hücreli anemi, hemofili, Huntington gibi hastalıklar bu tür kalıtıma örnektir.

Kompleks (poligenik) kalıtım: Birçok genin etkileşimi söz konusudur, mutasyonlardan ziyade polimorfik farklılıklar görülür ve bunların penetransları düşüktür. Ayrıca çevresel faktörler ve yaşlanma da kompleks kalıtımda etkilidir. Bu gruba, aklımıza gelen neredeyse tüm hastalıklar girer: kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kanser, diyabet II, obezite, romatoid-artrit, osteoporoz, mental bozukluklar ve enfeksiyon hastalıkları gibi.

Her ne kadar kompleks hastalık denildiği zaman kompleks kalıtım düşünülse de, kompleks hastalıklarda da Mendel türü kalıtım görülebilir, yani bu hastalıkların ailevi türleri de vardır. Kompleks hastalıkların ailevi türü nadir ve genelde erken başlangıçlıdır. İkinci türü, yani görünüşte genetik olmayan ise, yaygın ve geç başlangıçlıdır. İşte bu türün çok yakın zamana kadar genetik komponenti olduğu bilinmezdi.

Mendel türü ailevi kalıtım, kompleks hastalıkların çok az bir kısmını oluşturur (%5-10), ama görülen mutasyonlar ve etkin olan mekanizmalar kompleks türlerinin



Şekil 1: Mendel türü mutasyonlar, hastalık yatkınlığına neden olan genetik risk faktörleri ve genetik olmayan risk faktörleri aynı spektrumun farklı bölgelerini oluştururlar ve birbirleri ile etkileşim içindedirler.⁶

genetiğini anlamaya ışık tutmaları açısından önemlidir. Örneğin Alzheimer hastalığında APP, PS1, PS2 genleri, Parkinson'da parkin, alfa-sinüklein, PINK1 genleri, ALS'de SOD1, Alsin, TDP-43, FUS genleri, meme kanserinde BRCA1, BRCA2 genleri gibi. Bütün bu genlerin tanımlanması yukarıdaki hastalıkların kompleks türlerinin deşifre edilmesine bir oranda yardımcı olmasına rağmen, kompleks hastalıkların genetiğinin çözülmesi beklenenden çok daha karmaşık oldu. Bu zorluğun nedenleri arasında hastalıkta etkin olan faktörlerin zayıf genetik etkileri, düşük penetransları, yüksek fenotipik çeşitlilikleri, geç-başlangıçlı diğer hastalıklarla aynı anda görülen komorbidite, detaylı aile ağaçlarının yokluğu ve hastalığa-özü biyomarkörlerin eksikliği sayılabilir. Bunlara ek olarak, modellenmesi zor olan gen-gen ilişkileri ve ölçülmesi güç olan çevresel katkılardan dolayı da kompleks hastalıklara neden olan yatkınlık genlerinin tanımlanması öngörüldüğünden daha zordur (Şekil 1).

Kompleks hastalıkların temelinde bireyler arasındaki çeşitlilik yatar

İnsanı insan yapan DNA özellikleri arasındaki benzerlik, bireyler arasında %99,9'tur; dolayısıyla bireyleri farklı yapan DNA'nın sadece %0,1'lik küçük bir kısmıdır (3 milyar DNA yapı taşının 3 milyonu). Kompleks hastalığın temelinde bireyler arasındaki bu çeşitlilik yatar.

Yaygın (kompleks) hastalıklar, genom üzerinde yaygın olarak görülen DNA değişiklikleri (polimorfizm) ile karakterizedir. Bu tür kalıtım en uygun şekilde *Yaygın Hastalık-Yaygın DNA Değişiklikleri* hipotezi (*Common Disease-Common Variant Hypothesis*) ile açıklanır. DNA polimorfizmleri tek başlarına hastalık oluşturmak için yeterli değildir, ancak hastalık riskini artırarak, kümülatif etki ile hastalık oluştururlar. Bununla birlikte her farklılığın hastalığa etki oranı değişkendir (Şekil 2).

Genom'daki çeşitlilik: DNA farklılıkları

Polimorfizmlerin hem koruyucu etkileri, hem de çevresel faktörler ve yaş ile tetiklenebilen olumsuz etkileri

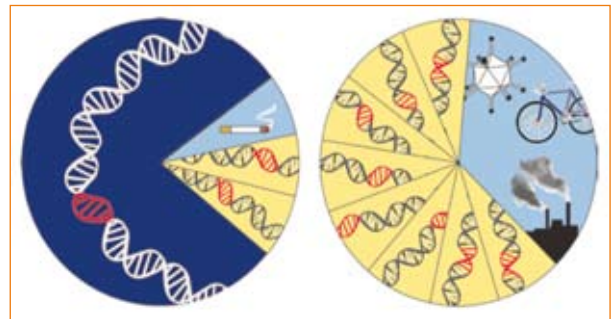
vardır; bunlar kritik ortamda ortaya çıkabilir. Ayrıca bu polimorfizmlerin fenotip oluşumunda kümülatif ya da epistatik (bağımsız) etkileri vardır.

Bireyler arasındaki genom çeşitliliğinin iki ana türü vardır; bunlar *Tek Nükleotid Polimorfizmleri* (Single Nucleotide Polymorphisms: SNP) ve *Kopya Sayısı Farklılıkları* (Copy Number Variations: CNV) olarak adlandırılır.

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP)

SNP'ler genom dizisindeki tek nükleotid (A, T, C, G) değişimleridir. Örneğin, özgün bir pozisyonda bulunan adenin bazının timine dönüşmesi gibi.

SNP'ler benzer koşullarda neden bazı bireylerin daha sağlıklı iken, diğerlerinin hastalığa yatkın olmasına, aynı hastalığın farklı bireyler arasında neden farklı şekilde seyrettiğine, ayrıca bazı bireylerin tedaviye olumlu yanıt verirken, diğerlerinin vermemesine büyük oranda açıklık getirir. Dış görünüşümüz birbirimizden nasıl farklıysa, yukarıdaki olaylara yanıtımız da o derece farklıdır. Bu fark da DNA'larımız arasındaki %0,1'lik yapısal değişiklikten kaynaklanır, bu %0,1'lik farkın büyük kısmını SNP'ler oluşturur. Bu farklılıklar bireyler üzerinde



Şekil 2: Mendel türü kalıtımda tek gende olan bozukluk hastalık nedenidir; diğer genler ve çevresel faktörler ancak hastalık başlangıç yaşına ve seyrine olumlu ya da olumsuz etki ederler. Kompleks hastalık oluşumunda birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisi vardır.⁷

çeşitli etkiler yaratır. Örneğin, fenotipi etkileyen bazı farklılıklar zararsızken, diğer bazıları ise diyabet, kanser, kalp hastalığı, Alzheimer, otizm, şizofreni gibi hastalıklara neden olabilir. SNP'ler genlerin içinde veya gene yakın bir bölgede bulunabilirler. Genomun çok küçük bir bölümü gen kodladığı için, SNP'lerin büyük kısmı gen kodlamayan bölgelerdedir. İnsan genomunda 15-30 milyon SNP olduğu varsayılmaktadır ve günümüzde 13 milyona yakını tanımlanmıştır. SNP'leri mutasyondan ayıran farklılıklar: i. bir değişimin SNP olarak tanımlanabilmesi için, geniş bir toplumun en az %1'inin DNA dizisinde görülmelidir; ii. SNP'lerin penetransları düşük olmalarına rağmen yaygındır ve tek başlarına hastalığa yol açmazlar, iii. mutasyonlar nadir görülmelerine rağmen penetransları yüksektir, tek başlarına hastalık nedenidirler.

Kopya sayısı farklılıkları (CNV)

Son yıllarda tanımlanan CNV'ler insan genetik çeşitliliğine yeni bir boyut getirmiştir. Bir hücrede, biri anneden biri babadan olmak üzere iki eş DNA kopyası olmasına rağmen, DNA'nın bazı bölgelerinin kopya sayısında farklılıklar olduğu anlaşılmıştır. Bunlar delesyon ve duplikasyonlardır. Yakın zamana kadar varlıkları bilinmeyen CNV'ler, 1 kilobazdan 10'larca megabaza uzayabilen DNA bölgeleridir ve tüm genoma dağılmış halde bulunurlar; bireyden bireye çok farklılık gösterirler (<http://projects.tcag.ca/variation/>). Tek nükleotid değişiminden oluşan SNP'lerden farklı olarak, CNV'ler, boyutları dolayısıyla, genom yapısında SNP'lerden daha fazla nükleotidi kapsarlar, dolayısıyla hastalık oluşumunda en az SNP'ler kadar etkilidirler. CNV türü mutasyon günümüzde, hem Mendel tipi, hem kompleks hastalıklarda artarak görülmektedir. Bu kantitatif yapısal varyantlar genelde bir çok geni ve bu genlerin anlatımını düzenleyen bölgeleri etkilerken, genomun bazı bölgelerinde belirgin fenotipe yol açmayabilir ve bazen de gen dozajını ve anlatımını olumsuz etkileyebilirler. Bu etkileşim sonucunda, tek başlarına ya da başka genetik ve çevresel faktörlerle birlikte hastalık nedeni olurlar. Bugün 3000'i aşkın CNV tanımlanmıştır. CNV'lerin insan genomunun heterojen yapısına katkıları çok büyüktür; bir bireyde ortalama 50 kb boyutunda 100 CNV bulunduğu tahmin edilmektedir; DNA'nın yapısını çözümlleyen James Watson'ın genomunda 23 yeni CNV belirlenmiştir.

Genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)

Linkage Analizi, yani aile düzeyinde uygulanan bağlantı analizi, ancak etkisi güçlü olan mutasyonların neden olduğu tek-gene bağlı hastalıkları tanımlar, dolayısıyla etkileri zayıf olan ve birçok genin neden olduğu kompleks hastalıklar için yetersiz kalır. İnsan genetiğinde 21.yy'ın devrimi olarak nitelendirilen GWAS, yüksek sayıda (>1000) hasta/kontrol örneği kullanarak, 1 milyon SNP ve CNV'yi eşzamanlı olarak test eder, ve bu ölçekle etkisi küçük olan genleri de tanımlayabilir. GWAS yöntemiyle son iki yılda 250'yi aşkın genetik lokusun poligenik hastalıklarla ilişkisi tanımlanmıştır.⁸⁻¹¹

İnsan Genom Projesi, HapMap Projesi, CNV, Bireysel Genom Analizi, 1000 Genom Projesi, Genotip-Doku Ekspresyonu Projesi gibi çalışmalar sonucunda gen arama artık gen-merkezli değil, genom-çapında yürütülmektedir. Bu kapsamda genoma dağılmış 1 milyon SNP ve CNV, paralel olarak genotiplenebilmekte ve hastalık ile ilişkilendirilebilmektedir.

Genomun doğru bölgelerine mi bakıyoruz: ncRNA?

Moleküler biyolojinin santral dogma'sına göre, protein sentezi DNA'dan RNA'ya bilgi aktarımı ve RNA'nın proteine translasyonu sonucu oluşur. Bir insanda 24.000 gen bulunmaktadır, bu genler genomun sadece %2'sini oluşturur. Geri kalan DNA bölgelerinin işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte, bunların yarısının RNA'ya kopyalandığı, fakat protein senteziyle sonuçlanmadığı bilinmektedir. Protein kodlayan DNA'nın anlatımını düzenlediği bilinen bu tür RNA'lara kodlamayan RNA (ncRNA) denir. Bir canlının karmaşıklığı gen sayısı ile değil, ncRNA miktarı ile doğru orantılıdır. Protein kodlayan genler gibi ncRNA'lar da bireyler arasında farklılıklar gösterir; bu farklılıkların Glioma, Prader-Willi Sendromu, Frajil X ve nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı son zamanlarda gösterilmiştir.

Tek gene bağlı Mendel türü hastalıklara neden olan mutasyonlar, yukarıda da belirtildiği gibi, tüm genomun sadece %2'si tarafından kodlanır. Tek gene bağlı olan etkiler nadirdir, ama ağır bir fenotipe neden olurlar. Yaygın kompleks hastalıklara temel teşkil eden kalıtım, ncRNA türü 'gen'lerin dizilerindeki çeşitlilikten kaynaklanabilir, dolayısıyla da kompleks hastalıklar için, Mendel türü hastalıklarda taranan gen bölgeleri içinde mutasyonlardan daha zayıf etkili polimorfizmler aramak belki de doğru değildir. GWA çalışmalarının hipotezden bağımsız ve önyargısız olması, kodlayıcı bölgelere ya da ncRNA'ya sınırlı kalmaması ve tüm genomu hedef alması bu çalışmanın önemli bir avantajıdır. Uzun zamandır gen aramada tek başına kullanılan SNP'lerden sonra insanda etkin bir çeşitlilik kaynağı olan yapısal farklılıkların (CNV'lerin) keşfi de, GWA'nın bu önyargısız yaklaşımı ile olmuştur.

Mikroarray teknolojisi

Mikroarray teknolojisi, yaklaşık bir cm karelik yüzeye (mikroskop lamı olabilir) sabitlenen kısa DNA problemleri ile bireylerden alınan ve enzimle parçalanarak çoğaltılmış ve işaretlenmiş genomik DNA örneklerinin hibridizasyonu temeline dayanmaktadır. Komplementer DNA dizilerinin birbirlerini tanıyarak yapışmaları sonucu oluşan ışımaya özel sistemler ve yazılımlar ile görüntülenmektedir. Bu teknoloji ile SNP analizi, CNV analizi, gen anlatım profili belirlenmesi, ve DNA dizilemesi gibi genomik yöntemler gerçekleştirilebilmektedir. Örneğin son geliştirilen mikroarray platformlarında 1.800.000 SNP/CNV'nin ilişkilendirme ve bağlantı analizlerinde kullanılması mümkündür. Bu analiz belirli bir kalıtsal hastalıktan sorumlu gen ve risk bölgelerinin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (Şekil 3).

Kopya sayısı farklılıkları'nın neden olduğu hastalıklar

Kopya sayısı farklılıkları (CNV), yukarıda da anlatıldığı gibi, uzunluğu bir kilobaz ile birkaç megabaz arası değişebilen duplekasyon ve delesyonlara denir. Söz konusu duplekasyon ve delesyonlar birçok geni içerebilmekte ve kritik genlerin anlatım düzeylerini etkileyerek kalıtsal hastalıklara neden olabilmektedir.

Kopya sayısı farklılığının Hereditör Motor ve Duysal Nöropati (HMSN/CMT) nedeni olduğu 1991 yılından beri bilinmektedir (12). Demiyelizan tipte CMT hastalarının yaklaşık %70'inde 17. kromozomun p11.2 bölgesinde PMP22 genini içeren 1.5 Mb'lık bölgenin çiftlenmesi (duplekasyonu) hastalıktan sorumludur. CNV'lerin genetik varyasyona nasıl neden olduğu henüz tam olarak bilinmese de, alfa-sinüklein gen kopya sayısının artmasının Parkinson hastalığına neden olabileceği rapor edilmiştir.^{13,14} Erken başlangıçlı Alzheimer hastalarında ise APP gen bölgesini içeren duplekasyon belirlenmiştir.¹⁵ Bu bilgilere rağmen kopya sayısı farklılıklarının kalıtsal hastalıklara neden olabileceği gerçeği yıllarca gözardı edilmiştir. Bunun başlıca nedeni kopya sayısı farklılıklarının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden kaynaklanan sorunlardır. İlk olarak tümör hücrelerindeki duplekasyon ve delesyonların yakalanması amacıyla kullanılan Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu (Comparative genome hybridization-CGH) yöntemi mikroarray teknolojisinin gelişimi sonucu son yıllarda nörolojik hastalıklara neden olabilecek CNV'lerin belirlenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Array CGH olarak bilinen bu teknik ile gerçekleştirilen çalışmalar henüz rapor edilmektedir.

Bu çalışmalarda ortaya çıkan bulgulardan biri CNV'lerin farklı klinik özellikler ile beraber seyredabiliyor olmasıdır. Örneğin Jacquemont *et al.*, 2006 yılında yayımladıkları çalışmalarında otizm hastalarında dismorfik yüz özellikleri ile beraber seyreden 1.4 -10 Mb arası değişen altı yeni kromozomal düzenleme belirlemiştir. Hastada dismorfik özellikler ve nörolojik semptomların varlığında array-CGH'in genetik testlerde kullanılmasını önermektedirler (16). Bir başka çalışmada ise 427 otizm hastası ve 500 kontrol incelenmiştir. CNV'ler ailevi olgulardan ziyade izole hastalarda belirlenmiş ve hastaların % 6.3'ünün yeni CNV taşıdığı gösterilmiştir.¹⁷ Christian ve arkadaşlarının 2008 yılında gerçekleştirdiği çalışmada ise 397 ASD hastasında yedi yeni ve 44 kalıtsal CNV belirlenmiştir.¹⁸



Şekil 3: Mikroarray chipleri posta pulu büyüklüğünde bir platform üzerine kısa ve tek zincirli DNA dizilerinin (SNP içeren proplar) uygulanmasıyla elde edilir.

Geniş bir ALS grubunda (406 sporadik ALS hastası ve 404 kontrol) gerçekleştirilen array CGH çalışmasında ise 155 geni kapsayan delesyonlar bildirildi. Bu genler, oksidatif fosforilasyon, aktin iskeletinin düzenlenmesi, sitokin-reseptör etkileşiminde rol almaktadır. Bu bulgular ışığında sporadik ALS patolojisinde birden fazla gen delesyonunun etkili olabileceği savlanmıştır.¹⁹ Tüm bu çalışmalardan önemli olabilecek bir çıkarım sinirgelişim yollarında etkin genlerin ender mutasyonlarının hastalığın etiolojisine katkıda bulunabileceğidir. İşte bu nedenle de SNP'lerin yanısıra CNV'ler de artık genomtemelli ilişkilendirme çalışmalarına dahil edilmekte ve yaygın hastalık-yaygın farklılık hipotezinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

RNA anlatım profillerinin incelenmesi de yeni hipotezler geliştirilmesine ve test edilmesine yol açmaktadır. Rett Sendromundan sorumlu MECP2 geninin global transkripsiyon regülatörü olması nedeniyle birçok genin anlatımını etkileyebileceği ve Rett semptomlarına neden olabileceği savlanmaktadır. Ancak RNA anlatım profillerinin karşılaştırılması MECP2 mutasyonlarının Rett hastalarında sadece birkaç genin anlatımını farklılaştırdığını göstermiştir.²⁰ Hastalık mekanizmasının beklendiği gibi olmadığına ve alternatif hipotezler geliştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Huntington Hastalığı (HD) hayvan modellerinde ve normal bireylerde gen anlatım profilleri karşılaştırılarak ilaç ve periferik biyomarkörlerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.^{21,22} SCA1 hayvan modeli ile yapılan çalışmalarda ise nörodejenerasyon öncesi gen anlatım farklılıkları incelenerek hastalığın moleküler biyolojisinin aydınlatılması beklenmektedir.²³ Frajl X Sendromu için de hastalıktan sorumlu FMRP kompleksi ile etkileşen RNA ve gen ürünlerinin tanımlanması amacıyla mikroarrayler kullanılmaktadır.²⁴ Bu çalışmaların hastalığa neden olan mekanizmaları aydınlatması, biyomarkör, ilaç ve tedavi yöntemleri geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir.

MikroRNA genleri

Son 15 yılda genomik biliminde çığır açan diğer bir gelişme ise başlıca görevi translasyonu susturmak olan mikroRNA genlerinin (miR) tanımlanmasıdır. İnsan genomunda bilinen genlerin %1'ini kapsayan miR genleri genomda transkripsiyonu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler kadar yer tutarlar. Bu genlerin ürünleri (miRNA) hedef mRNA'larda transkripsiyon sonrası susturma (*post-transcriptional silencing*) mekanizması ile translasyonun ince ayarına olanak sağlarlar. Anlatımları farklı beyin bölgelerinde ve farklı gelişim evrelerinde çeşitlilik gösterir. Nörona özel gen anlatımının düzenlenmesi, mRNA kırılması, nöronal hücre hattı özelleşmesi, nörogenez ve sinaptogenez gibi süreçlerde rolleri bulunmaktadır.

MiR genlerinin nükleotid dizilerinin yakın akraba türlerde üst düzeyde korunduğu bilindiği için miR gen mutasyonlarının henüz nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmemiş olması şaşırtıcı değildir. Ancak nörolojik hastalıklardan sorumlu olduğu bilinen genlerde miRNA bağlanma nok-

alarında polimorfizmler rapor edilmektedir. Sözkonusu polimorfizmlerin miRNA'ların mRNA'lara bağlanmasını engellediği ve mRNA'ların aşırı anlatımına neden olduğu savı kabul görmektedir. Bu polimorfizmlerden ilki Tourette Sendromu için risk faktörü olarak bilinen SLITRK1 mRNA'sında belirlenmiş ve miR-189'un bu mRNA'lara bağlanmasını etkilediği gösterilmiştir.²⁵

Son yıllarda miRNA hedef gen dizisindeki mutasyonların fenotipi etkileyebileceği yönünde raporlar ardarda gelmektedir; Hereditör Spastik Paraparezi hastalarında REEP1 geninde miRNA'ların bağlandığı 3' bölgesinde SNP'ler belirlenmesi,²⁶ Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen FGF20 geninde bulunan bir SNP'in orta beyine özgün miR-433'ün aktivitesini düşürdüğü ve FGF20 ve alpha-sinüklein fazla anlatımına neden olduğunun gösterilmesi²⁷ bu bulgulardan başlıcalarıdır. Bu hastalıkların genetik tanısında genlerin protein kodlayan dizileri dışında miRNA bağlanma bölgelerinin de araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

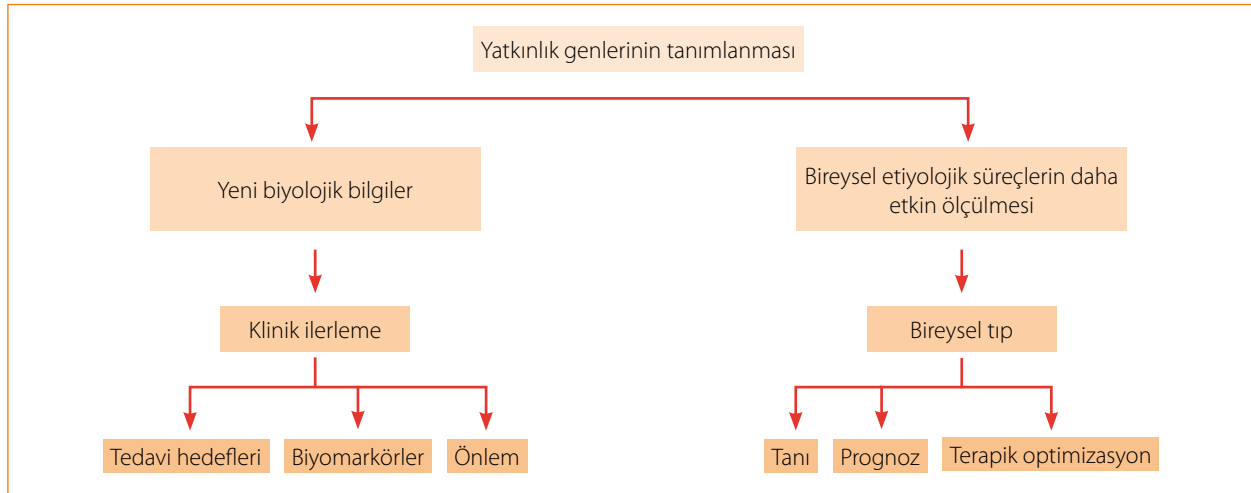
miRNA düzeylerindeki değişimler de nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Sporadik Alzheimer hastalarında miR-29 anlatımının azalması veya ortadan kalkmasının BACE1/ β -sekretaz anlatımının artmasına neden olduğu ve miR-298 ve miR-328'in doğrudan BACE1 mRNA'sı 3'UTR bölgesi ile etkileştiği gösterilmiştir.²⁸ miR-20a ailesinin Alzheimer hastalığı (AD) risk

faktörlerinden APP anlatımını düzenlediği ve miR-106b anlatımının sporadik AD hastalarının beyin dokusunda azaldığı belirlenmiştir.²⁹

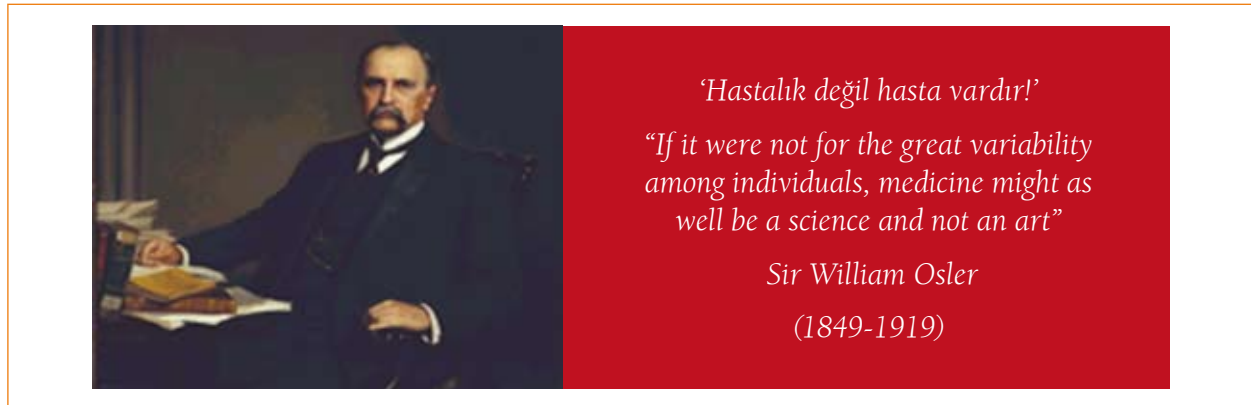
MikroRNA'lar ile aynı susturma mekanizmasını kullanan ve hücre dışından verilen çift sarmal RNA molekülleri ise özellikle baskın mutasyonların sıklıkla görüldüğü nörolojik hastalıkların tedavisi için yeni bir modeldir. RNA müdahalesi (RNA interference-RNAi) olarak bilinen mekanizma ve bu mekanizmanın nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılması amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar bu yazıda ele alınamayacak kadar geniş kapsamlıdır. Kuşkusuz, miRNA'lar ve diğer kısa ve kodlamayan RNA'ların hücre içi hastalık mekanizmalarına katkısının aydınlatılması ve kompleks nörodejeneratif hastalıklardaki rollerinin belirlenmesi bu hastalıklar için yeni nesil RNA-temelli erken tedavinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Özgün risk profili, hastalık prognozu, bireysel tedavi

Genom teknolojileri insan genetiğindeki bilgi birikimimizi her geçen gün ikiye katlamaktadır; ama bu bilgiler hem çok yoğun, hem de işlenmemiş durumdadır. Bu bilgiler nasıl değerlendirilecek? Klinik uygulamada işe yarayacak mı? Sonuçların tanı ve tedaviye katkısı olacak mı? Evet ise, ne zaman? Burada klinisyenlere düşen görev nedir?



Şekil 4: Temel bilim ve genom teknolojileri ile desteklenen 21. yy tıbbi artık sanat değil, bilimdir!



Şekil 5: Temel bilim ve genom teknolojileri ile desteklenen 21. yy tıbbi artık sanat değil, bilimdir!

Genlerin örtüşen işlevlerini, birbirleri ile ilişkilerini ve biyokimyasal yolları yorumlamak daha güçlü biyoinformatik yöntemleri ve ancak sistem biyolojisi yaklaşımları ile mümkün olacaktır. Bunların entegrasyonu, yeni hipotezler ve açıklanacak yeni moleküler mekanizmalar ile bugünkü karmaşık tablonun netleşmesini sağlayacaktır.

Biyolojideki buluşların kliniğe anında aktarılma diye bir garantisi yoktur!

Kolesterol molekülünün kimyasal yapısının açıklanması ile statinlerin bulunması arasında bir yüzyıl ve üç Nobel ödülü vardır. *Translational research* dediğimiz bu tür bir çalışma, hem temel bilim, hem değişik klinik düzeylerde multi-disipliner araştırma, laboratuvarlar ve klinisyenler arasında mükemmel bir koordinasyon ve çok büyük ve pahalı bir teknoloji gerektirir, yani hem güç, hem uzun solukludur: Genler ve dahil oldukları biyolojik yollar ile ilgili bilginiz ne kadar tam olursa, genom biyolojisi ile hasta/tedavi arasındaki mesafe o kadar kısalmaktadır. Ancak bu aşamalar sonrasında bireysel riskler hesaplanabilecek, erken tanı ve tedavi mümkün olacaktır (Şekil 4).^{10,30} En basit şekilde bile bu bilgi, çok karmaşık ve kapsamlıdır. Klinisyenlerin, temel ve kompleks genetik ilkeleri, teknolojiyi ve risk hesaplamalarını anlamaları, bu karmaşık bilgiyi hastalarına anlamlı bir şekilde aktarmaları açısından gereklidir (Şekil 5).

Teşekkür

Bu makalenin derlenmesine yardımcı olan Kadir Özkan, Pınar Deniz, Gönenç Çobanoğlu, Suna Lahut, Arman Aksoy, Sena Ağım, Özgün Uyan ve Gülçin Vardar'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Manolio TA, Collins FS. Genes, Environment, Health, and Disease: Facing up to Complexity. *Hum Hered.* 2007; 63(2):63-66.
2. Manolio TA, Collins FS. The HapMap and Genome-Wide Association Studies in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 443-456.
3. Goldstein DB. Common Genetic Variation and Human Traits. *N Engl J Med.* 2009; 360(17): 1696-1698.
4. Manolio TA. Cohort studies and the genetics of complex disease. *Nature Genetics.* 2009; 41(1): 5-6.
5. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature Reviews.* 2009; 461: 747-753.
6. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *JCI* 2005; 115: 1449-1457.
7. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap Harvest of Insights into the Genetics of Common Disease. *JCI.* 2008;118(5):1590-1605.
8. Lander ES, Schork NJ. Genetic Dissection of Complex Traits. *Science.* 1994; 265(5181): 2037-2048.
9. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science.* 2008; 322: 881-888.
10. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature Review Genetics.* 2008; 9: 356-369.

11. Hardy J, Singleton A. Genomewide Association Studies and Human Disease. *N Engl J Med.* 2009; 360(17): 1759-1768.
12. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell.* 1991; 66:219-232.
13. Singleton AB, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302: 841.
14. Farrer M, et al. Comparison of kindreds with Parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 174-179.
15. Rovelet-Lecrux A, et al. APP locus duplication in a Finnish family with dementia and intracerebral haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 1158-1159.
16. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet.* 2006; 43(11): 843-849.
17. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(2): 477-88.
18. Christian SL, Brune CW, Sudi J, et al. Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. *Jr. Biol Psychiatry.* 2008; 63(12): 1111-1117.
19. Blauw HM, Veldink JH, van Es MA, et al. Copy-number variation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide screen. *Lancet Neurol.* 2008; 7(4): 319-326.
20. Tudor M, Akbarian S, Chen RZ, Jaenisch R. Transcriptional profiling of a mouse model for Rett syndrome reveals subtle transcriptional changes in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(24): 15536-15541.
21. Sipione S, Rigamonti D, Valenza M, et al. Early transcriptional profiles in huntingtin-inducible striatal cells by microarray analyses. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(17): 1953-1965.
22. Morton AJ, Hunt MJ, Hodges AK, et al. A combination drug therapy improves cognition and reverses gene expression changes in a mouse model of Huntington's disease. *Eur J Neurosci.* 2005; 21(4): 855-870.
23. Serra HG, Byam CE, Lande JD, et al. Gene profiling links SCA1 pathophysiology to glutamate signaling in Purkinje cells of transgenic mice. *Hum Mol Genet.* 2004; 13(20): 2535-2543.
24. Brown V, Jin P, Ceman S, et al. Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell.* 2001; 107(4): 477-487.
25. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science.* 2005; 310(5746): 317-320.
26. Beetz C, Schüle R, Deconinck T, et al. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain.* 2008; 131(Pt 4): 1078-1086.
27. Wang G, van der Walt JM, Mayhew G, et al. Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(2): 283-289.
28. Boissonneault V, Plante I, Rivest S, Provost P. MicroRNA-298 and microRNA-328 regulate expression of mouse beta-amyloid precursor protein-converting enzyme 1. *J Biol Chem.* 2009; 284(4): 1971-1981.
29. Hébert SS, Horré K, Nicola L, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis.* 2009; 33(3):422-428.
30. Hirschhorn JN. Genomewide association studies - Illuminating biologic pathways. *N Engl J Med.* 2009; 360(17):1699-1700.