

THOMPSON & THOMPSON

TIBBİ GENETİK

SEKİZİNCİ
BASKI



Nussbaum

McInnes

Willard

Çeviri Editörü

Mehmet Alikasıfoğlu



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ

THOMPSON & THOMPSON

TIBBİ
GENETİK

THOMPSON & THOMPSON

TIBBİ

GENETİK

SEKİZİNCİ
BASKI

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG

Holly Smith Chair of Medicine and Science
Professor of Medicine, Neurology, Pediatrics and Pathology
Department of Medicine and Institute for Human Genetics
University of California San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG

Alva Chair in Human Genetics
Canada Research Chair in Neurogenetics
Professor of Human Genetics and Biochemistry
Director, Lady Davis Institute
Jewish General Hospital
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Huntington F. Willard, PhD

President and Director
The Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts
and
Professor of Human Genetics
University of Chicago
Chicago, Illinois

Klinik Vaka Güncellemeleri:

Ada Hamosh, MD, MPH

Professor of Pediatrics
McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine
Scientific Director, OMIM
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Çeviri Editörü

Mehmet Alikaşifoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Çeviri Editörü Yardımcıları

Gülen Eda Ütine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Pelin Özlem Şimşek Kiper

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Ekim Taşkiran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

© 2019 Elsevier Limited

Thompson & Thompson Tıbbi Genetik Sekizinci Baskı

978-975-277-770-5

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG, Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG ve Huntington F. Willard, PhD tarafından hazırlanan "Thompson & Thompson Genetics in Medicine Eighth Edition" kitabının bu Türkçe yayını, Elsevier Limited tarafından üstlenilmiş ve Elsevier Inc. ile anlaşmalı olarak yayınlanmıştır.

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek elektronik ve mekanik hiçbir işlem yapılamaz.

THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE EIGHTH EDITION

Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-1-4377-0696-3



**Previous editions copyrighted © 2007, 2004, 2001, 1991, 1986, 1980, 1973, 1966
by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.**

This translated edition of the Thompson & Thompson Genetics in Medicine Eighth Edition by Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG, Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG and Huntington F. Willard, PhD is undertaken by Elsevier Limited and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Çeviri Güneş Tıp Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacıların, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem, bileşik veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine dayanmaları gerekmektedir. Tıp bilimindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, özellikle teşhis ve ilaç dozajlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Yasalar ölçüsünde Elsevier, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar, tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

GENEL DAĞITIM **GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ**

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



www.guneskitabevi.com
www.mea.elsevierhealth.com

Neredeyse 50 yıl önce basılan Tıbbi Genetik kitabının ilk baskısının önsözünde James ve Margaret Thompson aşağıdakileri yazmıştır:

Genetik, klinik öncesi tıp eğitiminde temel bilimlerin esasıdır ve genetiğin klinikte, halk sağlığında ve tıbbi araştırmalarda önemli uygulama alanları vardır. Bu kitap, tıp öğrencilerine, tıbbi uygulamalar sırasında kullanacakları genetik prensipleri tanıtmak ve onlara bu alanda hızla büyüyen geniş literatürü takip etmeleri için gereken temel bilgileri vermek amacıyla yazılmıştır. Eğer onların daha kıdemli meslektaşları da kitabı faydalı bulursa, memnuniyetimiz ikiye katlanacaktır.

Bu sözlerde bugün için, hatta o zamandan da daha doğru olan, insan genomu ve genetikle ilgili bilgilerimizin tıp uygulamaları ve halk sağlığı çalışmalarının önemli bir parçası haline gelmesidir. Tıbbi Genetik'in sekizinci baskısı olan bu yeni basımı, insan genetiği, tıbbi genetik ve genomun temel ilkelerinin doğru bir şekilde sunulmasıyla önceki yedi baskının hedefleri yerine getirmeyi amaçlar. Tıptan alınan açıklayıcı örnekleri kullanarak, insan hastalıklarında faaliyet gösteren genleri ve mekanizmaların üzerinde durmaya devam ediyoruz.

Kitabın son baskısından bu yana çok şey değişti. İnsan Genom Projesi'nden köken alan gelişimin hızlı ilerleyişi bizlere, tüm insan genleri, onların dizileri, dünya çapında insan varyasyon veri bankası ve hastalıklarla ilişkisi hakkında geniş ve büyümeye devam eden oldukça detaylı bir katalog sağladı. Genomik bilgi, insan genetik araştırmalarını ve tıbbi genetik uygulamalarını değiştirecek yeni ve güçlü araçların üretilmesini tetikledi. Bu nedenle biz de kitabın kapsamını, Tıbbi Genetik'e kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti ve hassas tıp kavramlarını, genomun genetik varyasyonun hastalığa yatkınlık ve tedavi yanıtına katkılarının tanımlanmasında nasıl kullanılabileceğine dair örnekleri arttırarak genişletmeye devam ettik.

Bu kitap bir genetik hastalıklar incelemesi veya insan genetiği ve genomu üzerine bir ansiklopedi değildir. Yazarlar Tıbbi Genetik'in sekizinci baskısı ile öğrencilere bu alandaki devamlı eğitim programlarına bir temel oluştururken tıbbi genetik ve genomik alanlarına dair anlayışlarına bir çerçeve sunmayı istemişlerdir. Klinik Vaka Çalışmaları - ilk olarak altıncı baskıda hastalıkların kalıtımı, patogenezi, tanısı, izlemi ve danışmanlığında yer alan genel prensiplerini göstermek üzere eklenmiş olan-bu kitabın önemli bir özelliği olmaya devam etmektedir. Bizler daha çok yaygın kompleks hastalıklar ekleyerek vaka örneklerini genişletmiş olduk. 'Klinik Vaka'ların öğretici değerini arttırmak amacıyla okuyucuları metin içinde geçen kavramlarla ilişkili olarak Klinik Vaka Çalışmaları'ndaki ilgili vakaya yönlendirmek üzere metin içerisinde vaka numarası (yeşil ile belirtilen) verilmeye devam edildi.

Herhangi bir tıp veya genetik danışma öğrencisi, genetik veya genomikte çalışma yapan lisansüstü öğrencisi, klinik tıbbın herhangi bir alanındaki asistan veya uzman, hemşirelik veya fizik tedavi gibi tıpla ilgili konularda çalışan kişinin bu kitabı, insan sağlığı ve hastalıkları konusunda gerekli insan genetiği veya genomunun temellerinin sunulduğu tam fakat çok geniş kapsamlı (veya yorucu) olmayan bir kitap olarak bulacaktır.

Robert L. Nussbaum, MD
Roderick R. McInnes, MD, PhD
Huntington F. Willard, PhD

Yazarlar, fikirleri, önerileri ve eleştirileri ile Tıbbi Genetik'in sekizinci baskısını geliştiren pek çok çalışma arkadaşlarına minnet ve şükranlarını iletmek ister. Özellikle moleküler dismorfoloji ve gelişimsel genetik hakkındaki bilgi birikimi ve deneyimini Bölüm 14'ün yazılması için paylaşan Anthony Wynshaw-Boris'e ve Klinik Vaka Çalışmaları bölümündeki idaresi ve özverisi için Ada Hamosh'a minnettarız.

Ayrıca McGill Üniversitesi Lady Davis Enstitüsü'nden Mark Blostein, Isabelle Carrier, Eduardo Diez, Voula Giannopoulos, Kostas Pantopoulos ve Prem Ponka'ya, Washington Üniversitesi'nden Katie Bungartz, Peter Byers'a, Philippe Campeau of the Ste Justine Université Hastanesi Araştırma Merkezi'ne, Toronto Sick Children Hastanesi'nden Ronald Cohn, Chris Pearson, Peter Ray, Johanna Rommens ve Stephen Scherer'e, Philadelphia Beverly Davidson Çocuk Hastanesi Johns Hopkins Tıp Fakültesi'nden Gary Cutting ve Ada Hamosh'a, Howard Hughes Tıp Enstitüsü ve Johns Hopkins Tıp Fakültesi'nden Harold C. Dietz'e, Howard Hughes Tıp Enstitüsü ve Washington Üniversitesi'nden Evan Eichler'a, Duke Üniversitesi Tıp Merkezi'nden Geoffrey Ginsburg'a, Oxford Üniversitesi Weatherall Moleküler Tıp Enstitüsü'nden Douglas R. Higgs ve William G. Wood'a, Howard Hughes Tıp Enstitüsü ve Philadelphia Çocuk Hastanesi'nden Katherine A. High'a,

Ottawa Üniversitesi Kalp Enstitüsü'nden Ruth Macpherson'a, California San Francisco Üniversitesi'nden Mary Norton'a, Geisinger Sağlık Sistemi'nden Crista Lese Martin'e, Emory Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden M. Katharine Rudd ve Lora Bean'e, McGill Üniversitesi'nden Eric Shoubridge'e, Toronto Üniversitesi ve Cambridge Tıp Araştırma Enstitüsü'nden Peter St. George-Hyslop'a, British Columbia Üniversitesi'nden Paula Waters'a, Robin Williamson'a, South Carolina Tıp Üniversitesi'nden Dayna Wolff'a, Howard Hughes Tıp Enstitüsü ve Baylor College Tıp'tan Huda Zoghbi'ye teşekkür ederiz.

Elsevier'deki ısrarcı, kararlı ve destekleyici editörlerimiz Joan Ryan, Mary Pohlman ve Meghan Ziegler'e en derin teşekkürlerimizi iletiriz. En önemlisi, Tıbbi Genetik'in sekizinci baskısını oluştururken harcadığımız saatlere karşı gösterdikleri sabır ve anlayışları için ailelerimize bir kez daha teşekkür ederiz.

Son olarak ve en içtenlikle, eşi James S. Thompson ile neredeyse 50 yıl önce ortaya çıkardıkları bu kitabı devam ettirme olanağını bize sağladığı için Dr. Margaret Thompson'a en derin minnettarlığımızı sunarız. Kitabının bu en son revizyonunu tamamladıktan çok kısa bir süre sonra, 94 yaşında Peggy'i kaybettik. Genellikle "Thompson and Thompson" olarak bilinen bu kitap, onların kariyerinin mirası ve tıbbi genetiğe olan tutkuları olarak yaşayacaktır.

BÖLÜM 1

Giriş 1

- Genetik ve Genomiğin Doğuşu ve Gelişimi, 1*
- Tıpta Genetik ve Genomik, 1*
- Gelecek, 2*

BÖLÜM 2

İnsan Genomuna Giriş 3

- İnsan Genomu ve Kalıtımın Kromozomal Temeli, 3*
- İnsan Genomunda Varyasyon, 11*
- Genomun Aktarımı, 11*
- İnsan Gametogenezi ve Döllenme, 18*
- Mitoz ve Mayozun Tıbbi Önemi, 20*

BÖLÜM 3

İnsan Genomu: Gen Yapısı ve İşlevi 21

- İnsan Genomunun Bilgi İçeriği, 21*
- Santral Dogma: DNA $\Rightarrow$ RNA $\Rightarrow$ Protein, 22*
- Gen Organizasyonu ve Yapısı, 24*
- Gen İfadesinin Temelleri, 27*
- Eylem Halinde Gen İfadesi, 29*
- Gen İfadesinin Epigenetik ve Epigenomik Boyutu, 33*
- Genomik ve Epigenomik Sinyallerin Tamamlanması Olarak Gen İfadesi, 35*
- Gen İfadesinde Alelik Dengesizlik, 36*
- Gen İfadesi Varyasyonu ve Tıp ile İlgisi, 41*

BÖLÜM 4

İnsan Genetik Çeşitliliği: Mutasyon ve Polimorfizm 43

- Genetik Varyasyonun Doğası, 43*
- DNA'daki Kalıtsal Varyasyon ve Polimorfizm, 45*
- Farklı Mutasyon Tiplerinin Kaynağı ve Frekansı, 48*
- Mutasyon Tipleri ve Sonuçları, 52*
- Bireysel Genomlardaki Varyasyonlar, 54*
- Mutasyon ve Polimorfizmin Etkisi, 55*

BÖLÜM 5

Klinik Sitogenetik ve Genom Analiz

Prensipileri 57

- Sitogenetik ve Genom Analizine Giriş, 57*
- Kromozom Anomalileri, 64*
- Kanserde Kromozom ve Genom Analizi, 73*

BÖLÜM 6

Hastalıkların Kromozomal ve

Genomik Temeli: Otozomal ve

Cinsiyet Kromozom Hastalıkları 75

- Anormalliklerin Oluş Mekanizmaları, 75*
- Anöploidi, 75*
- Uniparental Dizomi, 79*
- Genomik Bozukluklar: Mikrodelesyon ve Mikroduplikasyon Sendromları, 80*
- İdiyopatik Kromozom Anormallikleri, 82*
- Ailesel Anormalliklerin Segregasyonu, 83*
- Genomik İmprinting ile İlişkili Bozukluklar, 85*
- Cinsiyet Kromozomları ve Cinsiyet Kromozom Anormallikleri, 87*
- Cinsiyet Gelişim Bozuklukları, 97*
- Nörogelişimsel Bozukluklar ve Zihinsel Yetersizlik, 102*

BÖLÜM 7

Tek Gen Kalıtım Şekilleri 107

- Genel Bakış ve Kavramlar, 107*
- Soyağaçları, 108*
- Mendel Kalıtımı, 110*
- Mendel Kalıtımında Otozomal Geçişler, 111*
- X'e Bağlı Kalıtım, 118*
- Psödootozomal Kalıtım, 122*
- Mozaisizm, 123*
- Kalıtım Şekilleri Üzerinde Parent-Of-Origin Etkileri, 124*
- Dinamik Mutasyonlar: Kararsız Tekrar Genişlemeleri, 124*
- Mitokondriyal Genomdaki Mutasyonların Neden Olduğu Hastalıkların Maternal Kalıtımı, 128*
- Genotip ve Fenotip Korelasyonu, 130*
- Tıbbi Pratikte Aile Öyküsünün Önemi 130*

BÖLÜM 8

Yaygın Multifaktöriyel Hastalıkların
Karmaşık Kalıtımı 133

Niteliksel ve Niceliksel Özellikler, 133

Ailesel Yığılım ve Korelasyon, 135

Genlerin ve Çevrenin Karmaşık Hastalıklara

Göreceli Katkılarının Belirlenmesi, 137

Genetik Katkı ile Oluşan Yaygın

Multifaktöriyel Hastalık Örnekleri, 141

Özgül Genetik ve Çevresel Faktörlerin

Bilindiği Multifaktöriyel Hastalık

Örnekleri, 145

Kompleks Kalıtım Gösteren Multifaktöriyel

Hastalıkların Zorluğu, 152

BÖLÜM 9

Toplumlarda Genetik Çeşitlilik 155

Toplumlarda Genotipler ve Fenotipler, 155

Hardy-Weinberg Denklemini Bozan

Faktörler, 158

Çeşitli Genetik Hastalıkların Sıklığında Etnik

Farklılıklar, 163

Genetik ve Atalar, 166

BÖLÜM 10

İnsan Hastalıklarının Genetik Temelinin
Belirlenmesi 171

Bağlantı ve İlişkilendirme Çalışmaları için

Genetik Temel, 171

İnsan Hastalık Genlerinin Haritalanması, 178

Gen Haritalamadan Gen

Tanımlanmasına, 186

Genom Dizilemesiyle Hastalıktan Sorumlu

Genlerin Bulunması, 189

BÖLÜM 11

Genetik Hastalığın Moleküler Temeli 195

Protein İşlevinde Mutasyonun Etkisi, 195

Mutasyonlar Biyolojik Olarak Normal

Proteinlerin Oluşumunu Nasıl

Bozarlar, 197

Genetik Hastalıkta Genotip ve Fenotip

Arasındaki İlişki, 197

Hemoglobinler, 198

Hemoglobinopatiler, 201

BÖLÜM 12

Genetik Hastalıkların Moleküler,
Biyokimyasal ve Hücresel Temeli 215

Farklı Protein Sınıflarındaki Mutasyonlarla

Oluşan Hastalıklar, 215

Enzimlerle İlgili Hastalıklar, 216

Reseptör Proteinlerindeki Bozukluklar, 226

Transport Bozuklukları, 230

Yapısal Proteinlerin Bozuklukları, 233

Nörodejeneratif Hastalıklar, 242

Tamamlayıcı Yorumlar, 254

BÖLÜM 13

Genetik Hastalıkların Tedavisi 257

Genetik Hastalıklarda Tedavinin Güncel

Durumu, 257

Genetik Hastalıkların Tedavisinde

Özel Durumlar, 259

Metabolizmanın Değiştirilmesi ile

Tedavi, 260

Etkilenen Gen veya Protein Fonksiyonunu

Arttırma Tedavisi, 263

Gen Tedavisi, 275

Hassas Tıp: Mendelyan Hastalıkların

Tedavisinin Bugünü ve Geleceği, 280

BÖLÜM 14

Gelişimsel Genetik ve

Doğum Defektleri, 283

Tıpta Gelişimsel Biyoloji, 283

Gelişimsel Biyolojiye Giriş, 287

Gelişimde Genler ve Çevre, 289

Gelişimsel Biyolojinin Temel

Kavramları, 290

Gelişimde Hücresel ve Moleküler

Mekanizmalar, 300

Embriyogenesizdeki Gelişimsel

Mekanizmaların Etkileşimi, 306

Bitiriş Yorumları, 307

BÖLÜM 15

Kanserde Genetik ve Genomiks 309

Neoplazi, 309

Kanserin Genetik Temeli, 309

Ailelerde Kanser, 314

Ailesel Kanser, 323

Sporadik Kanser, 325

Kanserde Sitogenetik Değişiklikler, 327

*Kanser Tedavisinin Bireyselleştirilmesinde
Genomik Uygulamalar, 327
Kanser ve Çevre, 330*

BÖLÜM 16

Risk Değerlendirmesi ve

Genetik Danışma 333

*Risk Değerlendirmesinde Aile Öyküsü, 333
Klinik Pratikte Genetik Danışma, 334
Tekrar Etme Risklerinin
Belirlenmesi, 336
Ampirik Tekrar Etme Riskleri, 342
Moleküler ve Genom-Tabanlı Tanı
Yöntemleri, 344*

BÖLÜM 17

Prenetal Tanı ve Tarama 349

*Prenatal Tanı Yöntemleri, 350
İnvazif Testlerle Prenatal Tanı
Endikasyonları, 355
Prenatal Tarama, 356
Laboratuvar Çalışmaları, 361
Prenatal Tanı ve Taramada
Genetik Danışma, 365*

BÖLÜM 18

Genomik Bilimin Tıpta Uygulanması ve

Kişiselleştirilmiş Sağlık Hizmeti 369

*Toplumlarda Genetik Tarama, 369
Farmakogenomiks, 372*

*Kompleks Bir Özellik Olarak
Farmakogenomiks, 375
Hastalığa Olan Genetik Yatkınlığın
Taranması, 375
Kişiselleştirilmiş Genomik Tıp, 380*

BÖLÜM 19

Genetik ve Genomikte Etik ve
Sosyal Konular 383

*Biyomedikal Etik Prensipleri, 383
Tıbbi Genetikte Etik İkilemler, 383
Genetik Bilginin Gizliliği, 386
Tıbbi Genetikteki Eugenic ve Dysgenic
Etkiler, 388
Tıpta Genetik, 390*

VAKALAR

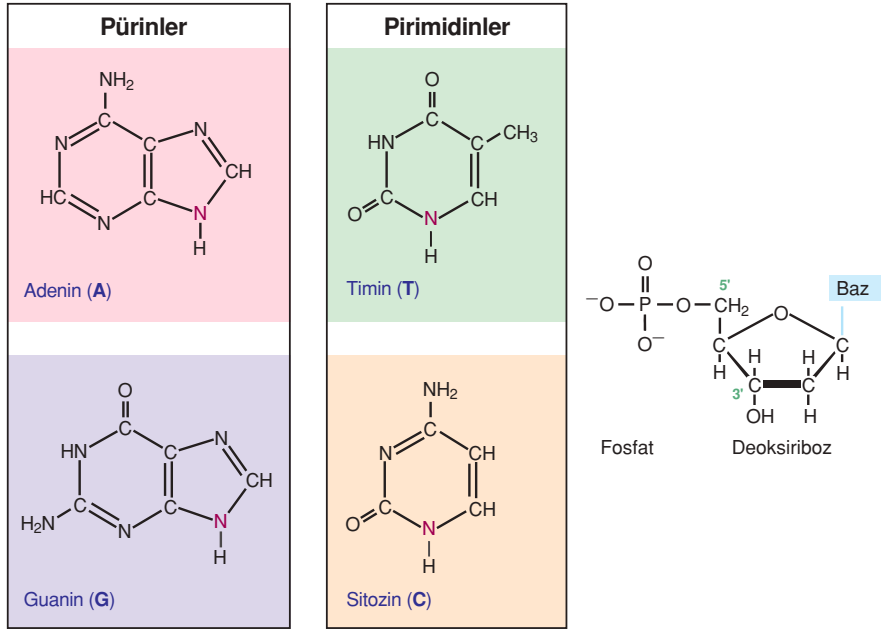
Klinik Vaka Örneklerinde
Genetiğin İlkeleri 391

Sözlük 489

Kaynaklar ve Teşekkürler 509

Soruların Cevapları 515

İndeks 533



Şekil 2-2 DNA'nın dört bazı ve DNA'daki bir nükleotidin genel yapısı. Dört bazın her biri ilgili nükleotidi oluşturmak için deoksiriboz (*mor* ile gösterilen nitrojen üzerinden) ve fosfat grubu ile bağlanır.

İNSAN GENOMUNDAKİ GENLER

Gen nedir? Ve kaç adet genimiz vardır? Bu soruları yanıtlamak görüldüğünden daha zordur.

Gen kelimesi ilk olarak 1908 yılında ortaya atılmış ve 150 yıl önce kalıtılabilir “unit characters” kavramının temel özelliklerinin Mendel tarafından tanımlanmasından bu yana birçok farklı bağlamda kullanılmıştır. Hekimlere göre (ve Mendel ve diğer erken dönem genetikçilere göre de) gen, organizma üzerinde görülür etkisine ve nesilden nesle istatistiksel olarak belirli aktarımına bağlı tanımlanabilir. Tıbbi genetikçilere göre gen, klinik olarak gözlenebilen, karakteristik bir klinik bozukluğa sebep olan gözlemlenebilir bir varyant olarak kabul edilir ve günümüzde bu gibi yaklaşık 5000 durum tanımlanmıştır (bakınız bölüm 7).

İnsan Genom Projesi insan genlerini tanımlamak adına sadece klinik yaklaşım ve aile çalışmalarından DNA dizi analizine dayalı, daha sistematik bir temel sağlamış oldu; aslında bu durum 1980’lerin sonunda bu projenin başlatılmış olmasının başlıca gerekçelerinden biriydi. Ancak 2003 yılında tamamlanan dizileme ürününe rağmen, bir dizinin bir genin varlığına veya kimliğine işaret eden özelliklerini ayırt etme kabiliyetimizin oldukça zayıf olduğu ortaya çıkmıştır. İnsan genom dizisinin ortaya çıkarılması ve onun varyasyonunun hem hastalık hem de sağlık durumunda insan biyolojisine ilişkilendirilmesi biyomedikal araştırma alanında halen zorlu bir iş olmaya devam etmektedir.

İnsan genomunun nihai kataloğuna ulaşılması zor bir hedef olmasına rağmen, genel olarak iki farklı gen tipi ortaya çıkmıştır, ürünü protein olanlar ve ürünü işlevsel RNA olanlar.

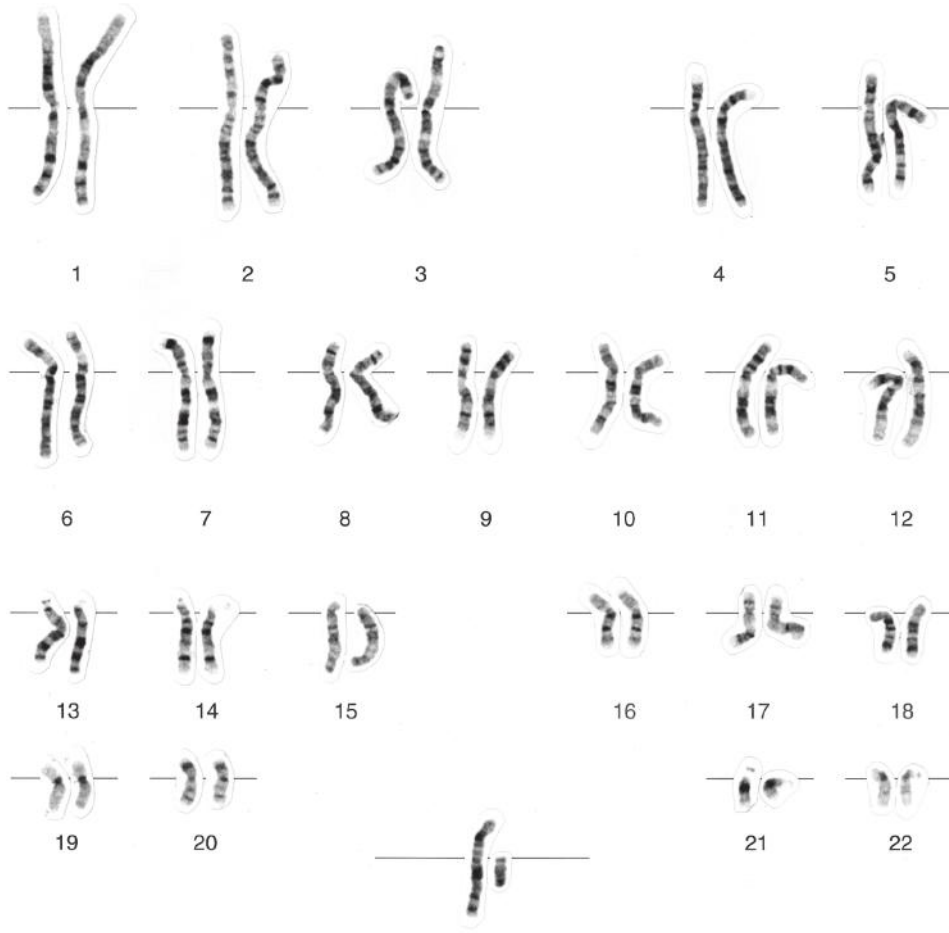
- **Protein kodlayan genlerin** sayısının - Bölüm 3’te tartışılacak olan genom özellikleri tarafından fark edilen - 20.000 ile 25.000 arasında olduğu varsayılmaktadır. Bu kitapta, bu sayı yaklaşık 20.000 olarak kullanılmıştır ve okuyucu bunun hem kesin olmayan hem de belki var olandan daha az olarak tahmin edilmiş bir sayı olduğunu akılda tutmalıdır.
- Ancak buna ek olarak, birçok genin en son ürününün protein değil, DNA dizisinden transkribe olan RNA olabileceği on yıllardır bilinmektedir. Bunun gibi RNA genlerinin (protein kodlayan genlerden ayrılması için **kodlamayan genler** olarak adlandırılmıştır) birçok farklı tipi bulunmaktadır ve insan genomunda en az başka bir 20.000 ile 25.000 arası kodlamayan RNA geni olduğu varsayılmaktadır.

Hepsi bir araya getirildiğinde - terimle kastedilen ne olduğuna bağlı olarak - insan genomundaki toplam gen sayısı yaklaşık 20.000 ile 50.000 arasındadır. Ancak okuyucu bunun değişen tanımlara, teknolojik imkan ve analitik değerlendirmelerdeki ilerlemeye, informatik ve dijital tıptaki gelişmeye ve daha bütüncül genom anotasyonuna bağlı olmak üzere hala devam etmekte olan bir hedef olduğunu anlamalıdır.

DNA Yapısı: Kısa Bir Derleme

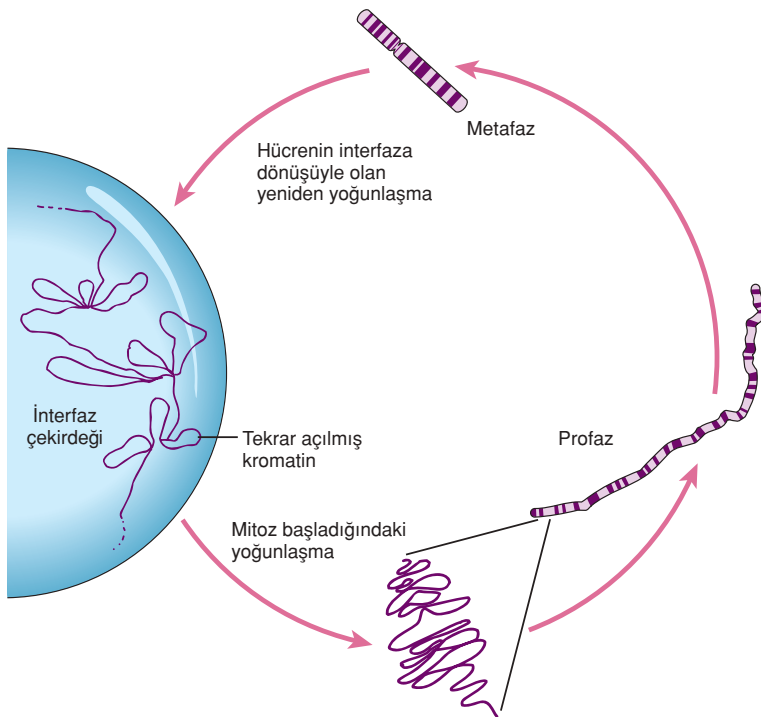
İnsan genomu ve kromozomlarının organizasyonu detaylıca değerlendirilmeden önce, genomu oluşturan DNA’nın doğasının yeniden gözden geçirilmesi gereklidir. Polimerik nükleik asit makromolekül olan DNA, 3 tip üniteden

meydana gelmektedir; beş-karbon şekeri, deoksiriboz; azot içeren baz ve bir fosfat grubu (Şekil 2-2). Bu bazlar iki çeşittir, **pürinler** ve **pirimidinler**. DNA’da iki pürin bazı, **adenin** (A) ve **guanin** (G) ve iki pirimidin bazı, **timin** (T) ve **sitozin** (C) vardır. Her biri bir baz, bir fosfat ve bir yarım şekerden

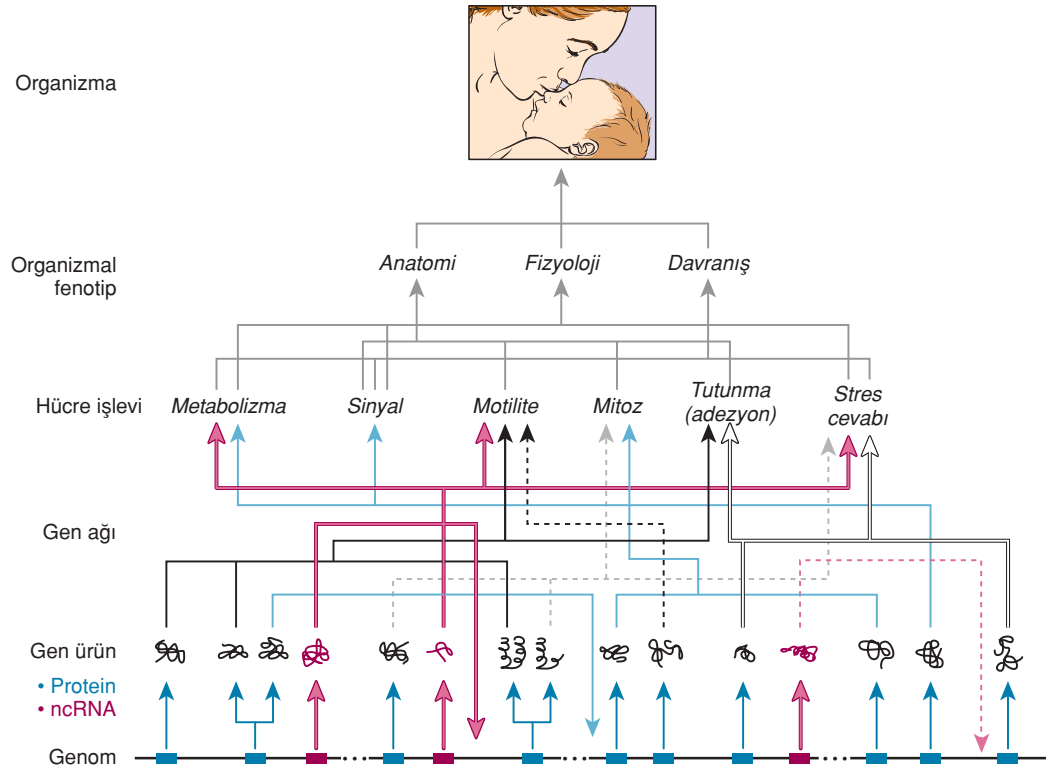


CİNSİYET KROMOZOMLARI

Şekil 2-11 Giemsa bantlama (G-bantlama) ile insan erkek karyotipi. Kromozomlar mitozun prometafaz evresindedir ve standart sınıflandırmaya uygun olarak uzunluklarına göre 1'den 22'ye numaralandırılmış ve X ve Y kromozomu ayrı gösterilmiş olarak düzenlenmiştir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 2-12 Kromozom hücre döngüsü boyunca kromozomun paketlenme ve açılma döngüsü.



Şekil 3-1 Genetik bilginin genomdan gen ürününe oradan gen ağlarına aktarılması ve nihayetinde hücresel fonksiyona ve fenotipe. Genom hem protein kodlayan (mavi) hem de kodlamayan (ncRNA) genlerini (kırmızı) içerir. Genomdaki pek çok gen, birçok farklı ürün yaratabilmek için alternatif kodlama bilgisi kullanır. Hem küçük hem de uzun ncRNA'lar gen regülasyonuna katılır. Pek çok protein koordineli ve kombinasyonel anlamda hücresel sinyallere cevap veren, böylece organizma fenotipinin altında yatan hücresel işlev çeşitliliğini artıran çoklu gen ağlarına katılır.

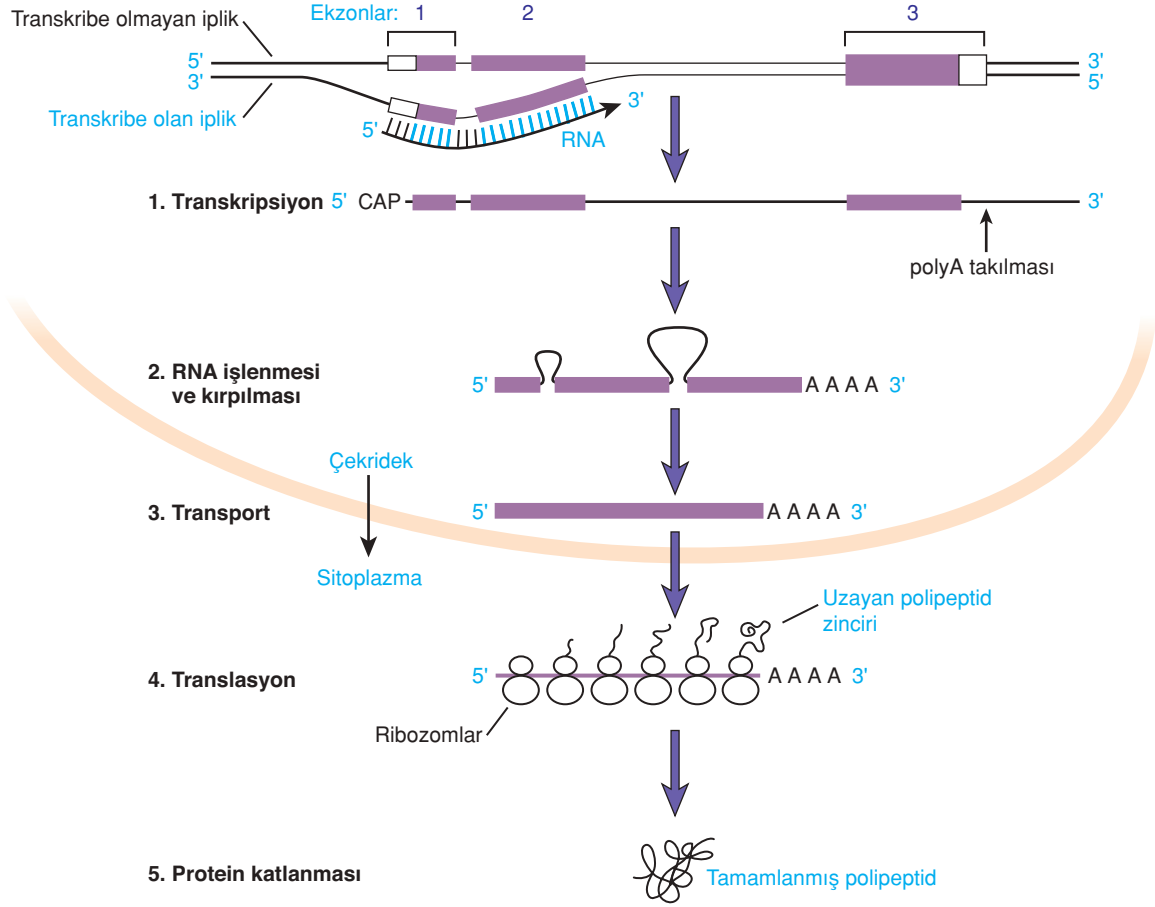
Genler, genom boyunca yerleşmiştir ama belirli kromozomların belirli bölgelerinde kümelenme eğilimindedir ve diğer bölgelerde veya diğer kromozomlarda nispeten daha seyrek bulunabilirler. Örneğin, kromozom 11 yaklaşık 135 milyon-bç (megabazçifti [Mb]) uzunluğundadır ve yaklaşık 1300 protein kodlayan gen içeriği ile nispeten gen zenginidir (bakınız Şekil 3-7). Bu genler kromozom üzerinde rastgele dağılmamıştır ve yerleşimleri her 10 kb'de bir gen olacak kadar yoğunlukta olan iki kromozomal bölgede yoğunlaşmıştır (Şekil 3-2). Bu bölümün ilerleyen kısımlarda bahsedilecek olan bazı genler, ilişkili oldukları genler ile bazı ailelere üyedir. Diğer bölgeler gen fakiridir ve gen çölü (gene desert) olarak adlandırılan pek çok milyon baz çiftlik veya hiç bir bilinen protein kodlayan gen barındırmayan bölgeler bulunur. Burada iki uyarı vardır: ilki, gen tanımlama ve genom anotasyon süreci halen devam eden zorlu bir aşamadır; önceki varsayımların hala güçlü olmasına rağmen klinik olarak ilişkili genleri de içeren sanal olarak varlığı kesin olan genler hala saptanamamış veya genlerle ilişkili olduğunu bilmediğimiz çeşitli karakteristik özellikler sergilemektedir. Ve ikincisi, Bölüm 2'de de bahsedildiği gibi, bazı genler protein kodlamaz; ürünleri hücrede pek çok işlevi hala keşfedilme-

miş çok çeşitli rol oynayan fonksiyonel RNA molekülleridir (**kodlamayan RNA'lar** veya ncRNA; bakınız Şekil 3-1).

Otozomlarda yerleşmiş olan genlerin her birinin biri aneden kalıtılan kromozom üzerinde diğeri de babadan kalıtılan kromozom üzerinde bulunan iki kopyası vardır. Otozomal genlerin büyük bir çoğunluğu, iki kopyayı da ifade eder ve ürün ortaya çıkarır. Ancak, genomda bu genel kurala uymayan sayısı artmakta olan gen vardır ve en uç haliyle iki homologdan sadece birinden ifade gelmesi durumu dahil olmak üzere, iki kopyadan karakteristik olarak farklı seviyede ifade gelir. Bu örnekler **alelik dengesizlik** olarak isimlendirilir ve bölüm 6 ve 7'de de tartışılacağı üzere, bu bölümün ilerleyen kısımlarında daha detaylı incelenecektir.

SANTRAL DOĞMA: DNA → RNA → PROTEİN

Genom Şekil 3-1'de gösterilen bu kadar işlevsel kompleksite ve çeşitliliği nasıl özgüleştirir? Önceki bölümde de gördüğümüz üzere, genetik bilgi çekirdek içerisindeki kromozomlardaki DNA'dadır. Ancak, genomda kodlanmış bilginin işlenmesi sitoplazmada gerçekleşen çeşitli hücresel işlevleri



Şekil 3-5 Üç ekzonlu ve iki intronlu hipotetik bir gen için DNA'dan RNA'ya ve proteine bilgi akışı. Ekzonlar içerisinde mor renk kodlayan diziyi belirtir. Basamaklar transkripsiyonu, RNA işlenmesini ve kırılmasını, RNA'nın çekirdekten sitoplazmaya taşınmasını ve translasyonu içerir.

olarak korunmuşken bazılarının evrimde günümüze biraz daha yakın kökende olduğu görülmüştür. Bazı miRNA'ların farklı dokularda farklı hedef RNA kombinasyonları ile her birinin yüzlerce mRNA'yı azaltarak düzenlediği gösterilmiştir; kombine edildiğinde, miRNA'ların genomdaki protein kodlayan genlerin en az %30'unun aktivitesini kontrol ettiği tahmin edilmektedir.

Bu alanın, genom biyolojisinin hızlı ilerleyen bir alanı olmasına rağmen, pek çok ncRNA genlerindeki mutasyonlar kanser, gelişimsel hastalıklar ve çok çeşitli erken ve erişkin dönem hastalıkları dahil olmak üzere pek çok insan hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (bakınız Kutu).

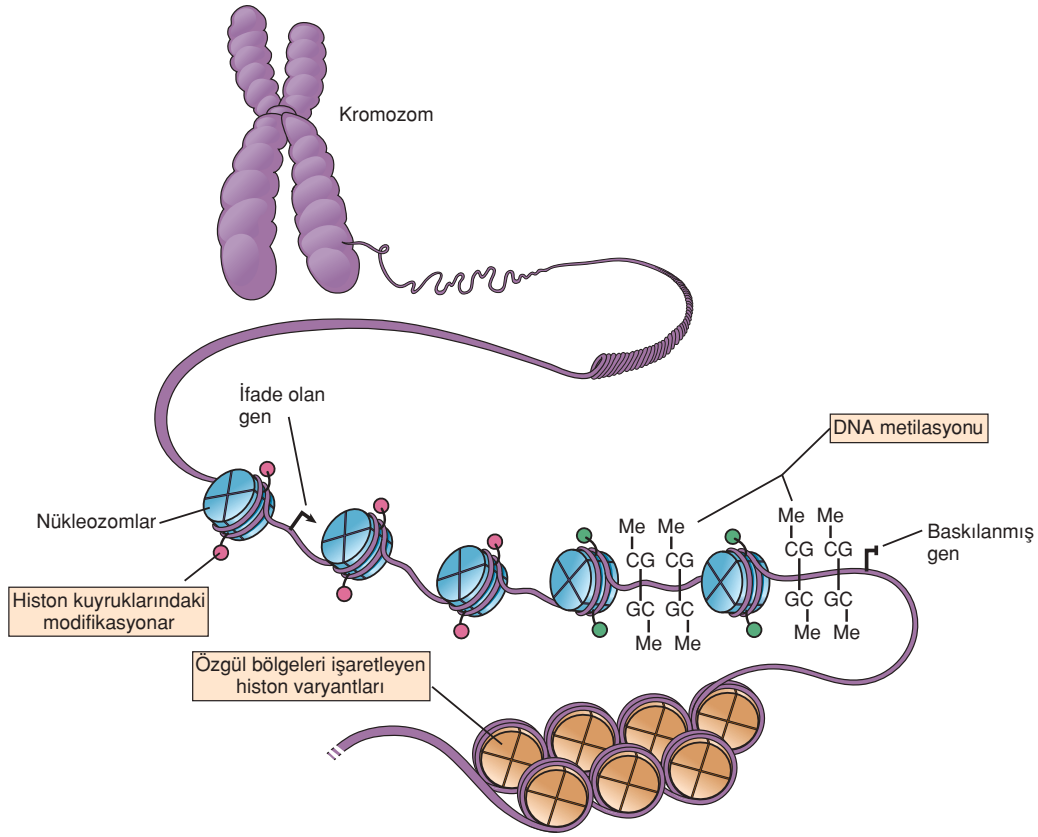
GEN İFADESİNİN TEMELLERİ

Protein kodlayan genler için, gendeki bilginin polipeptidlere aktarılması bir çok aşamayı içerir (Şekil 3-5). Bir genin transkripsiyonunun başlatılması promotor ve diğer regülatör elemanların yanı sıra özgül bölgelerdeki özgül diziler ile iletişime geçen ve gen ifadesinin mekansal zamansal modelini belirleyen **transkripsiyon faktörlerinin** etkisi ile olur.

Genin transkripsiyonu kodlayan dizinin hemen önünde bulunan ve kromozom boyunca herhangi bir yerden yüzlerce veya binlerce baz çifti devam eden intronlar ve ekzonlar boyunca kodlayan dizinin sonuna kadar devam eden 5' ama translasyon olmayan bölgenin (5' UTR olarak adlandırılır) başlangıcında bulunan kromozomal DNA'daki transkripsiyonel 'başlangıç' bölgesinde başlatılır. Primer RNA transkriptinin 5' ve 3' uçlarının modifikasyonundan sonra intron bölgeler çıkarılır ve ekzonlar birleştirilir, buna **RNA kırılması** adı verilir. Kırılmadan sonra elde edilen mRNA (genin kodlayan kısmı ile eş doğrusal olmuş olan merkezi bölgeyi içeren) çekirdekten kodlanacak olan polipeptidin amino asit dizisine translate edileceği sitoplazmaya taşınır. Bu karışık yolağın her basamağı hataya açıktır ve her bir basamakla ilişkili mutasyonlar çok sayıda kalıtsal hastalık ile ilişkilendirilmiştir (bakınız Bölüm 11 ve 12).

Transkripsiyon

Protein kodlayan genlerin RNA polimeraz II (pek çok RNA polimeraz sınıfından bir tanesi) tarafından transkribe edilmesi, son RNA ürününün 5' ucundaki 5'UTR noktasında-

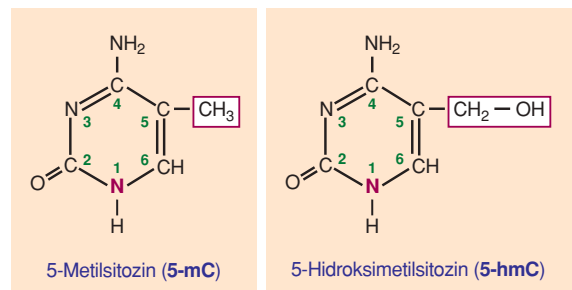


Şekil 3-8 Kromatin ve üç temel epigenetik mekanizmanın şematize edilmiş hali: gen baskılanması ile ilişkili olan CpG dinükleotidlerinde DNA metilasyonu; gen ifadesi veya baskılanması ile ilişkili olan histon kuyruklarında pek çok modifikasyon (farklı renklerle gösterilmiştir) ve kromozom stabilitesi veya genom bütünlüğü için gerekli olan özgül işlevler ile ilişkili olan, genomun özgül bölgelerini belirleyen pek çok histon varyantı. Ölçekli değildir.

için gerçekleşir. Detayların hala tam olarak anlaşılamamasına rağmen, bu yeniden programlama basamaklarının, DNA demetilasyonunun orta evresinde olduğu gibi, 5-mC'nin 5-hidroksimetilsitozin'e (5-hmC; bakınız Şekil 3-9) enzimatik dönüşümünü içerdiği açıktır. Hepsi bir arada, 5-mC seviyesi erişkin dokuları arasında stabilken (sitozinlerin yaklaşık %5'i), 5-hmC seviyesi daha düşük ve daha çeşitlidir (sitozinlerin %0,1'i ile %1'i). İlginç bir şekilde, 5-hmC'nin genomda yaygın bulunmasına rağmen özgül promotor ve enhancerların regülasyonundaki rolünü ortaya koyan şekilde, regülatör bölgelerde en yüksek seviyede bulunur.

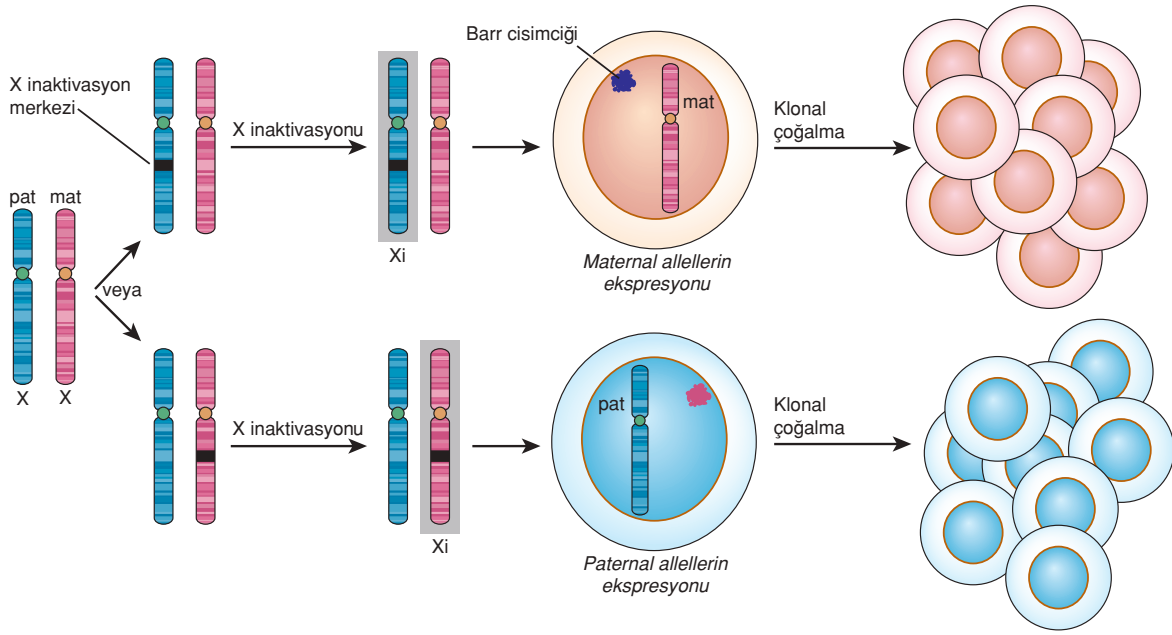
Histon Modifikasyonları

Epigenetik sinyallerin ikinci bir sınıfı herhangi bir kor histon tipindeki, H2A, H2AB, H3 ve H4 geniş çaplı modifikasyondan oluşur (bakınız Bölüm 2). Bu gibi modifikasyonlar histon metilasyonu, fosforilasyon, asetilasyon ve genellikle kor nükleozomun kendisinden uzanan histonun N-terminal 'kuyruk'una yerleşmiş olan özgül amino asit bölgelerindeki



Şekil 3-9 Modifiye DNA bazları, 5-metilsitozin ve 5-hidroksimetilsitozin. Şekil 2-2'deki sitozin yapısı ile kıyaslayınız. Eklenen metil ve hidroksimetil grupları mor kutucuk ile gösterilmiştir. Primidin halkarındaki atomlar 5-karbonu göstermek için 1'den 6'ya kadar numaralandırılmıştır.

diğerlerini içerir. Bu epigenetik modifikasyonların kromatin sıkışması veya erişilebilirliğini etkileyerek gen ifadesini değiştirdiği ve -sinyalin doğasına bağlı olarak- protein komplekslerine sinyal ileterek o bölgedeki gen ifadesini ak-



Şekil 3-13 Erken dişi gelişimi sırasında rastgele X kromozom inaktivasyonu. Dişi embriyonun rahme düşmesinden çok kısa bir süre sonra, paternal ve maternal kalıtılan X kromozomu (sırasıyla pat ve mat) aktiftir. Embriyogenezin ilk haftalarında X inaktivasyon merkezini (siyah kutu) de içeren bir dizi olaylar serisi geçirerek ilerideki inaktif olacak X, rastgele olarak seçilir. Bu X daha sonra o hücredeki ve onun yavrularında inaktif X olur (gölgeleme ile belirtilen Xi) ve interfaz nükleisindeki Barr cisimciğini oluşturur. Sonuçta oluşan dişi embriyo böylece iki tane epigenetik olarak belirlenen hücre tipi için klonal mozaik olur: biri maternal X'ten (pembe hücreler) gelen alelleri ifade ederken, diğeri paternal X'ten (mavi hücreler) gelen alelleri ifade eder. İki hücre tipinin oranı tamamen rastgele olarak belirlenir, ancak normal dişiler arasında ve X'e bağlı hastalık aleli taşıyan dişi taşıyıcılar arasında çeşitlidir (bakınız Bölüm 6 ve 7).

miştir (bakınız Bölüm 2). Bu genler hem dişilerde (iki X'e bağlı kopya) ve erkeklerde (bir X'e bağlı ve bir Y'ye bağlı kopya) iki kopya olarak bulunur ve böylece X inaktivasyonuna gitmez; beklediği üzere, bu genler pek çok otozomal gende görüldüğü gibi, dengeli alelik ifade gösterir.

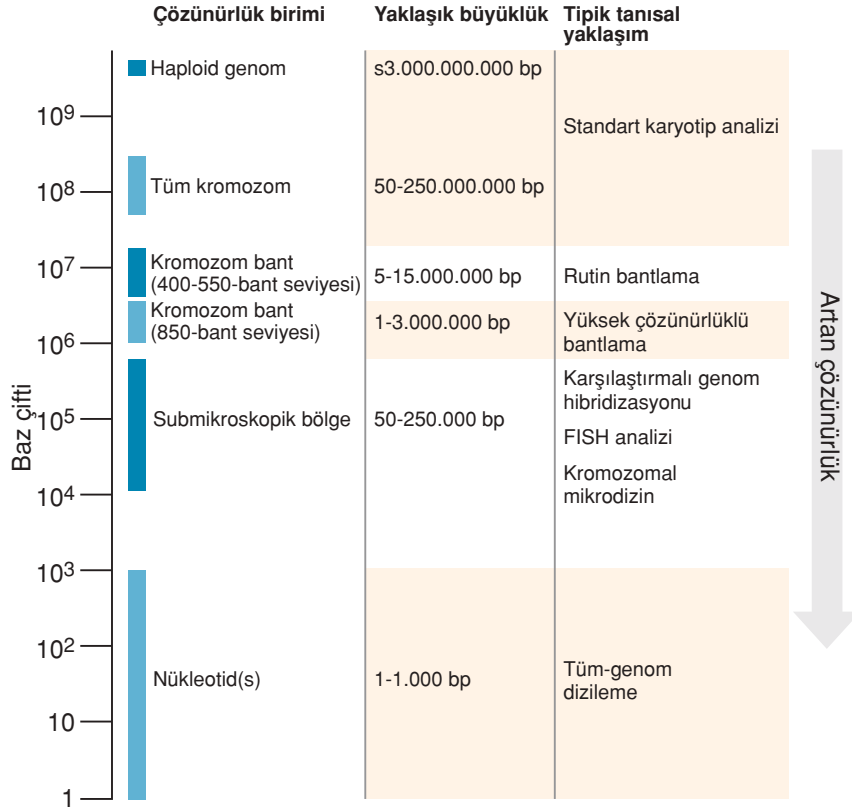
X İnaktivasyon Merkezi ve XIST Geni. X inaktivasyonu dişi embriyonik gelişiminin çok erken evresinde gerçekleşir ve embriyodaki herhangi bir hücrede hangi X'in inaktif X olacağının kararı, **X inaktivasyon merkezi** adı verilen karmaşık bir lokusun kontrolünde, tamamen rastgele olarak verilir. Bu bölge, X inaktivasyonu için oldukça kritik bir ana regülatör lokus olduğu belirlenen, sıra dışı bir ncRNA geni olan **XIST**'i içerir. **XIST**, (inaktif X [Xi]-specific (özgül) transkript için bir kısaltma) sadece inaktif X üzerindeki alelden ifade olma gibi oldukça özgül bir özelliğe sahiptir; hem erkek hem de dişi hücrelerindeki aktif X'te transkripsiyonel olarak sessizdir. **XIST**'in eylem hali henüz tam olarak bilinmese de, yokluğunda X inaktivasyonu gerçekleşemez.

XIST'in ürünü, çekirdek içerisinde inaktif X kromozomu ile yakın ilişkide kalan uzun bir ncRNA'dır.

X kromozom inaktivasyonunun ek özellikleri ve sonuçları, yapısal olarak X kromozomuna veya anormal X kromozom sayısına sahip bireyler bağlamında Bölüm 6'da ve X'e bağlı hastalık için deleterious mutant alel taşıyan dişiler pençeresinden ise Bölüm 7' de tartışılacaktır.

GEN İFADESİ VARYASYONU VE TIP İLE İLGİSİ

İnsan genomundaki genlerin ifadesinin regülasyonu uygun gen dozajı (kromozom replikasyonu ve segregasyonu mekanizmaları ile kontrol edilir), gen yapısı, kromatin paketlenmesi ve epigenetik regülasyon, transkripsiyon, RNA kırılması ve protein kodlayan loci için, mRNA stabilitesi, translayon, protein işlenmesi ve protein yıkımı da dahil olmak üzere, farklı seviyelerdeki kontrollörler arasındaki karmaşık ilişkisini içerir. Bazı genler için, belirli bir genin yapı-



Şekil 5-1 Kromozom ve genom analizinde çözünürlük spektrumu. Kromozom ve genom analizinde rutin olarak kullanılan çeşitli tanısal yaklaşımların tipik çözünürlük ve etkinlik aralığı. Detaylar ve spesifik örnekler için metine bakınız. FISH, Floresan In Situ Hibridizasyon.

Yine de sadece ilik biyopsisi adı verilen nispeten girişimsel bir işlem ile elde edilebilmektedir. Bu işlemin esas kullanım alanı şüpheli hematolojik malignansilerin tanısıdır. Amniyon sıvısından (amniyosit) veya koryon villüs biyopsisinden elde edilen **fetal hücreler** de başarılı bir şekilde kültürde çoğaltılıp sitogenetik, genomik, biyokimyasal veya moleküler analizde kullanılabilirler. Koryon villüs hücreleri biyopsi sonrasında, kültür gereksinimi olmadan doğrudan analiz edilebilirler. Maternal plazmada az miktarda **cell-free fetal DNA**'nın (**hücre içermeyen fetal DNA**) bulunması ve bunun tüm genom dizilemede kullanılabilmesi oldukça dikkat çekicidir (daha fazla tartışma için Bölüm 17'ye bkz.).

Tüm genom dizileme de dahil olmak üzere genomun moleküler analizi iyi kalite DNA elde edilebildiği sürece uygun olan herhangi bir klinik materyal kullanılarak gerçekleştirilebilir. Hücrelerin bölünmesine ihtiyaç yoktur. Böylece periferik kandan olduğu gibi doku ve tümör örneklerinden de DNA çalışılması mümkündür. Belirli bir tanı veya araştırma kapsamında hangi yaklaşımın en uygun olduğu konusu, kromozom ve genom analiz çözünürlüğü, duyarlılığı ve kolaylığı artış gösterdikçe hızlı bir şekilde gelişmeye devam eden bir konudur (Kutu'ya bkz.).

Kromozomların Belirlenmesi

İnsan genomunda bulunan 24 çeşit kromozom bazı özel boyama teknikleriyle sitolojik seviyede belirlenebilir. Bunlar arasında en sık kullanılanı olan Giemsa Bantlama (**G bantlama**) 1970'lerin ilk dönemlerinde geliştirilmiş ve araştırma ve klinik tanıda ilk olarak en yaygın şekilde kullanılan tüm genom analitik aracı olmuştur (bkz. Şekil 2-1 ve 2-10). Bu yöntem gerek konstitüsyonel (postnatal veya prenatal) gerek edinilmiş (kanseri) hastalıkların klinik tanıları kapsamında yapısal ve sayısal genomik anormalliklerin saptanmasında ve karakterize edilmesinde altın standart yöntem olmuştur.

G-bantlama ve diğer boyama işlemleri ile uluslararası olarak kabul edilmiş bir kromozom sınıflandırma sistemi kullanılarak her bir kromozom ve bu kromozomların varyantları veya anormallikleri tanımlanabilmektedir. Şekil 5-2'de metafaz sırasında normal bir insan kromozom setinin tamamının bantlama örüntüsü, kromozomların belirlenmesinde kullanılan ve açık ve koyu renkli bantların değişen bir örüntü sergilediği bir ideogram ile görülmektedir. Herbir kromozom üzerindeki bantların örüntüsü detayları Şekil 5-3'te birkaç kromozom üzerinde gösterildiği gibi her bir kol üzerinde sentromerden telomere doğru numaralandırılır.

tür varyantlar genel popülasyonda bile artan bir sayıda düğüme edilmekte ve katalog haline getirilmektedir. Bölüm 4'te de görüldüğü gibi bunların çoğu muhtemelen *benign kopya sayısı varyantlarıdır*. Bu değişikliklerin mevcudiyeti her bir bireyin genomunun benzersiz doğasının altını çizmekte ve “normal” ve muhtemel patojenik karyotipin değerlendirilmesi sırasındaki tanısal meydan okumayı vurgulamaktadır.

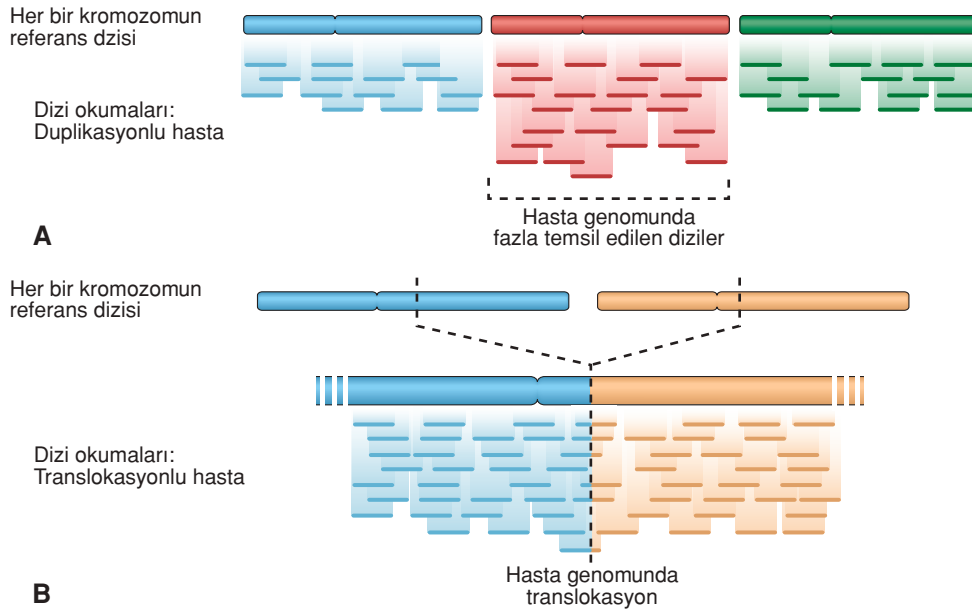
Tüm Genom Dizileme ile Genom Analizi

Kromozom ve genomik hastalıkların tespit edilmesinde, sitogenetik analiz ve mikrodizin analizi ile aynı spektrumda, fakat uç bir noktada bulunan, klinik testlerin nihayi çözümlükleri hastanın genomunun tamamının dizilenmesi olurdu. Aslında tüm genom dizileme tekniğinin etkinliği arttıkça ve maliyeti düştükçe klinikte hasta örneklerinin dizilenmesi giderek artan bir şekilde daha pratik hale gelmektedir (bkz. Şekil 5-1).

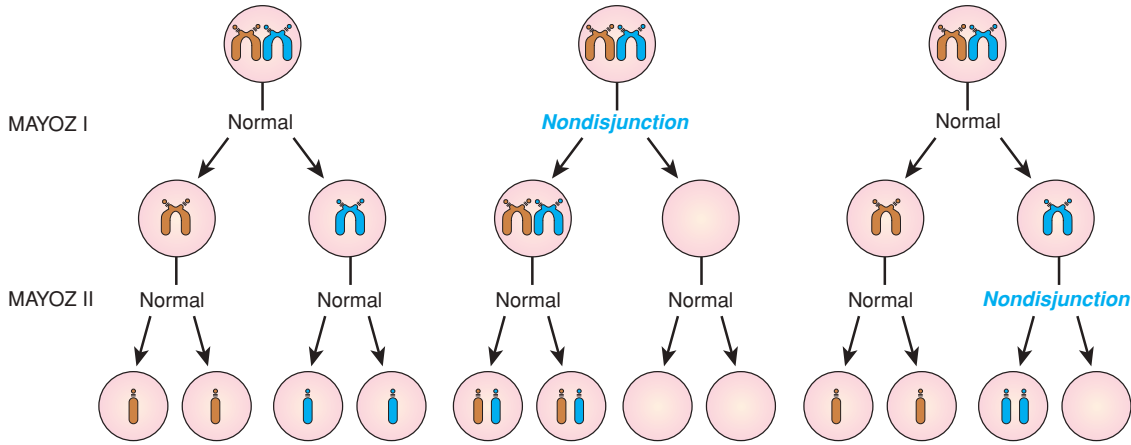
Bu tür bir yaklaşımın altında yatan prensip; kişinin genomunda bulunan herhangi belirli bir segmentin sayı ve bileşimi genomdan türetilen DNA dizilerinde yansıtılacağı için dosdoğrudur. Günümüz teknolojisinin rutin bir şekilde elde ettiği diziler bir kromozomun veya bir genin büyüklüğü ile karşılaştırıldığında genellikle kısa (yaklaşık 50-500 baz

çifti) olsa da belirli bir kromozom veya kromozom segmentinden kaynaklanan bu dizilerin anormal şekilde düşük veya yüksek bir şekilde temsil edilmesi o kromozomda sayısal veya yapısal anormalliklerin meydana gelmesini muhtemel kılacaktır. Bütün bir kromozomun sayısal anormalliklerinin tespit edilmesinde genomun tamamının dizilenmesi genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte ilgilenilen belirli bir kromozom üzerinde sıralanan sınırlı sayıdaki diziler bu dizilerin beklenen sayıda olup olmadıklarını (örneğin, bir otozom için diploid genom başına iki kopya) veya anlamlı bir şekilde fazla veya az temsil edilip edilmediklerini ortaya çıkarmalıdır (Şekil 5-7). Bu kavram fetal kromozom dengelessizliklerinin prenatal tanısında bugün uygulanmaktadır (bkz. Bölüm 17).

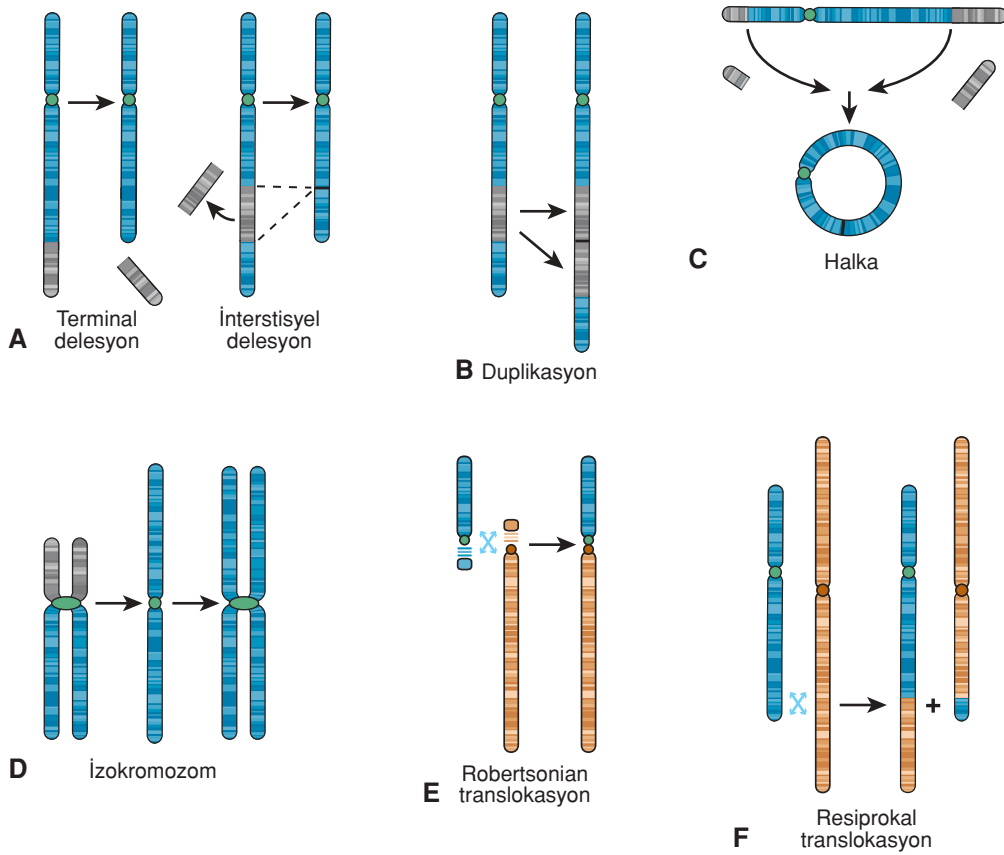
Bununla birlikte, genomda DNA kayıp veya kazanımının hiç olmadığı, dengeli yeniden düzenlemelerin saptanması için daha eksiksiz bir genom dizisi gereklidir. Burada, referans insan genom dizisine mükemmel şekilde hizalanan diziler yerine, referans sırasındaki (aynı kromozomda veya farklı kromozomlarda olsun) iki *farklı ve normalde bitişik olmayan* bölgelere hizalanan nadir seriler bulunur (bkz. Şekil 5-7). Bu yaklaşım, bazı kanserlerde ve normalde farklı kromozomlarda bulunan dizilerin yan yana yerleştirilmesini içeren translokasyonlar nedeniyle çeşitli doğum defektleri



Şekil 5-7 Tüm genom dizi analizi ile sayısal ve yapısal kromozom anormalliklerinin saptanmasında kullanılan stratejiler. Burada sadece az sayıda okuma şematik olarak gösterilmişse de pratikte anöploidi veya yapısal bir kromozom anormallığının teşhis edilmesi sırasında istatistiksel olarak anlamlı bir destek sağlamak için pratikte milyonlarca dizi okumaları analiz edilir ve referans genom ile hizalandırılır. **A**, Üç ayrı kromozom için hasta genom dizi okumalarının referans dizi ile hizalanması. *Kırmızı* kromozom dizilerinin fazla temsil edilmesi hastanın bu kromozom için anöploid olduğu anlamına gelir. **B**, İki kromozom için hasta genom dizi okumalarının referans dizi ile hizalanması sonucunda *her iki* kromozomdan da ardışık dizileri içeren okumalar elde edilmiştir. Bu durum hastanın genomunda *noktalı çizgilerle* gösterilmiş pozisyonlarda *mavi* ve *turuncu* kromozomları içeren bir translokasyon olduğuna işaret eder.



Şekil 5-10 Mayoz I (ortada) ve Mayoz II (sağda) gerçekleşen *nondisjunction* olayının farklı sonuçları ve normal disjunction (solda) ile karşılaştırılması. Hatanın mayoz I'de meydana gelmesi durumunda ya gametlerde kromozom 21 çiftinin her iki üyesinin temsilcileri bulunur ya da kromozom 21 hep birlikte yoktur. *Nondisjunction* olayının mayoz II'de meydana gelmesi durumunda anormal gametler bir parental kromozom 21'in iki kopyasını (diğer ebeveyninden kopya yoktur) içerir veya kromozom 21 içermezler.



Şekil 5-11 Metinde tarif edilen kromozomların yapısal yeniden düzenlemeleri A, Terminal ve interstisyel delesyonlar, her biri tipik olarak kaybolan asentrik bir parça meydana getirir. B, Kısmi trizomiye yol açan kromozomal segmentinin duplikasyonu, C, İki asentrik parçalı halka kromozom D, Bir kromozomun uzun kolunun izokromozomunun meydana gelmesi. E, Sıklıkla psödodisentrik kromozom oluşumuna neden olan iki akrosentrik kromozom arasında Robertsonian translokasyon. Robertsonian translokasyonlar nonresiprokaldır, akrosentrik kromozomların kısa kolları kaybedilir. F, Translokasyona uğrayan segmentler arasında resiprokal değiş tokuşun gerçekleştiği iki kromozom arasında translokasyon.



Şekil 6-2 Down sendromu fenotipi. A, Küçük çocuk. Burun köprüsü düzdür; kulaklar düşük- yerleşimli olup katlantılarda karakteristik bir görünüm vardır; gözlerde karakteristik epikantal katlantı ve yukarı eğimli palpebral aralık, açık ağız ve sarkan dil görünümü vardır. B, İris sınırı etrafında Brushfield lekeleri vardır (ok). *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

Down sendromunda endişe yaratan başlıca neden zihinsel yetersizliktir. Erken bebeklik döneminde gelişimde gecikme farkedilmeyebilir, bununla beraber özellikle birinci yılın sonunda gecikme oldukça açık hale gelir. Zihinsel yetersizliğin derecesi hastalar arasında hafif-orta arasında değişkenlik gösterse de Down sendromlu çocukların çoğu interaktif, kendine güvenen kişiler haline gelmekte ve birçoğu yerel okullara devam edebilmektedirler.

Down sendromlu bireylerin fenotipinde yüksek derecede değişkenlik vardır; hemen hemen tüm hastalarda spesifik anomaliler saptanırken bazı bulgular vakaların sadece bir grubunda görülür. Doğuştan kalp hastalığı, canlı doğan Down sendromlu bebeklerin en az üçte birinde bulunur. Duodenal atrezi ve trakeoözofageal fistül gibi bazı malformasyonlar Down sendromunda diğer bozukluklara göre çok daha yaygındır.

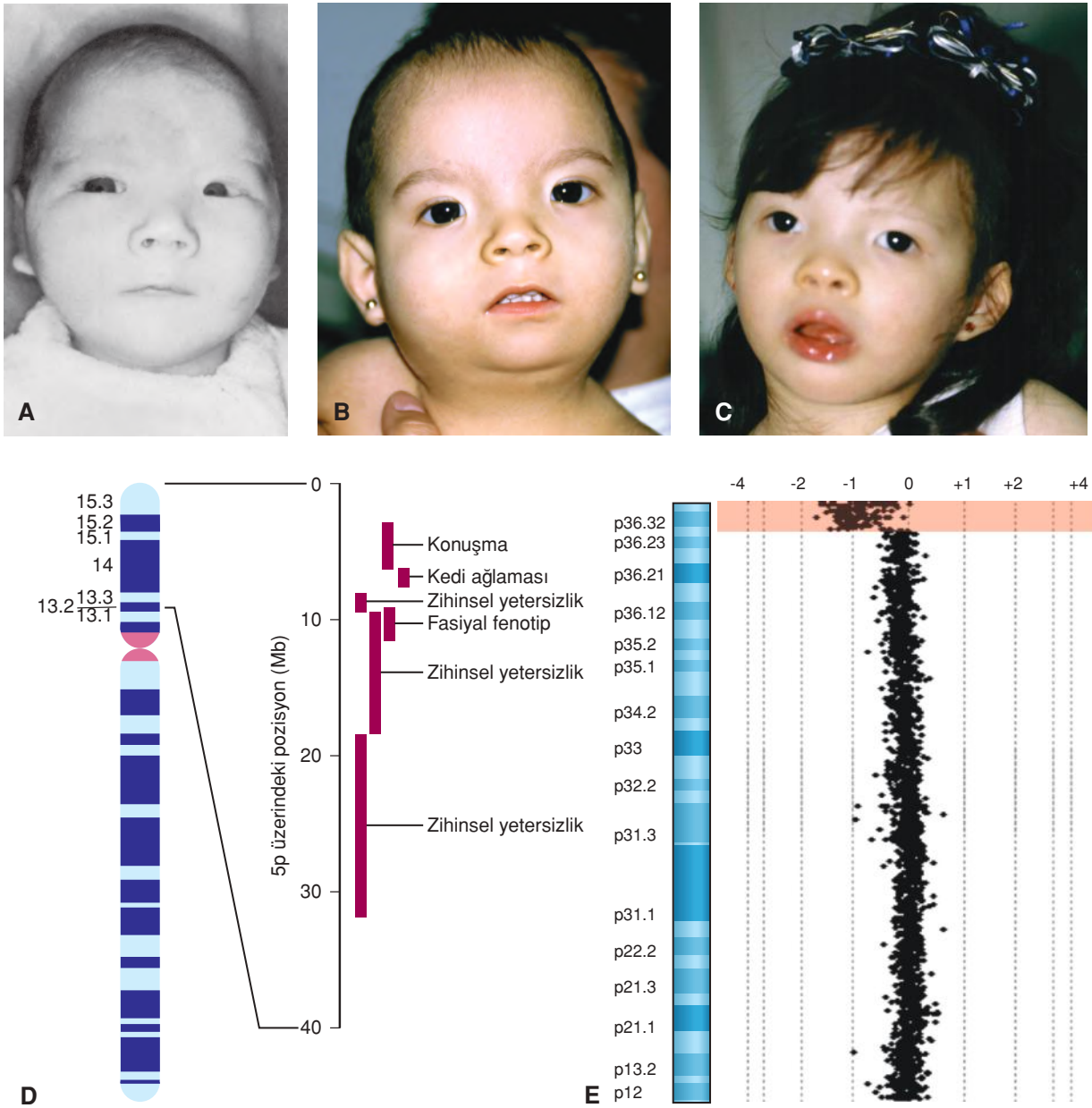
Trizomi 21'li gebeliklerin sadece yaklaşık %20-25'i doğumdan sonra hayatta kalabilirler (bkz. Tablo 5-2). Down sendromlu gebelikler arasında hayatta kalmaları en az muhtemel olanlar konjenital kalp hastalıkları olanlardır. Kalp hastalığı olan canlı doğan Down sendromlu bebeklerin yaklaşık dörtte biri ilk doğum gününden önce ölürler. Yenidoğan döneminde hayatta kalan Down sendromlu hastalarda lösemi riskinde on beş kat artış vardır. Alzheimer hastalığı-

nın karakteristik nöropatolojik bulgularıyla (kortikal atrofi, ventriküler dilatasyon ve nörofibriler düğümler) ilişkili pre-matüre demans hastalığı Alzheimer hastalığının genel popülasyondaki tipik başlangıç yaşından birkaç on yıl önce Down sendromlu hastaların hemen hemen tümünde görülür.

Genel bir ilke olarak klinik bulguların birlikteliği, bu bulguların değişkenliği, gen dengesizliği açısından muhtemel sonuçları, belirli gen ürünlerinin rölatif çokluğu, bu gen ürünlerinin hem gelişimin erken dönemlerinde hem de yaşam boyu belirli dokularda ve hücre tiplerinde çeşitli kritik yollar üzerindeki etkileri, belirli bir hastanın genomunda hem trizomik kromozomdaki genler hem de ailelerinden miras kalan diğer genler için belirli allellerin bulunduğunu düşünmek önemlidir.

Down Sendromunda Kromozomlar

Down sendromunun klinik tanısı genelde herhangi bir zorluk oluşturmaz. Bununla birlikte, karyotip analizi klinik tanının doğrulanmasında ve genetik danışma için temel oluşturulmasında gereklidir. Down sendromundan sorumlu spesifik anormal karyotip genellikle hastanın fenotipi üzerinde çok az bir etkiye sahip olsa da, tekrar etme riskinin belirlenmesinde gereklidir.

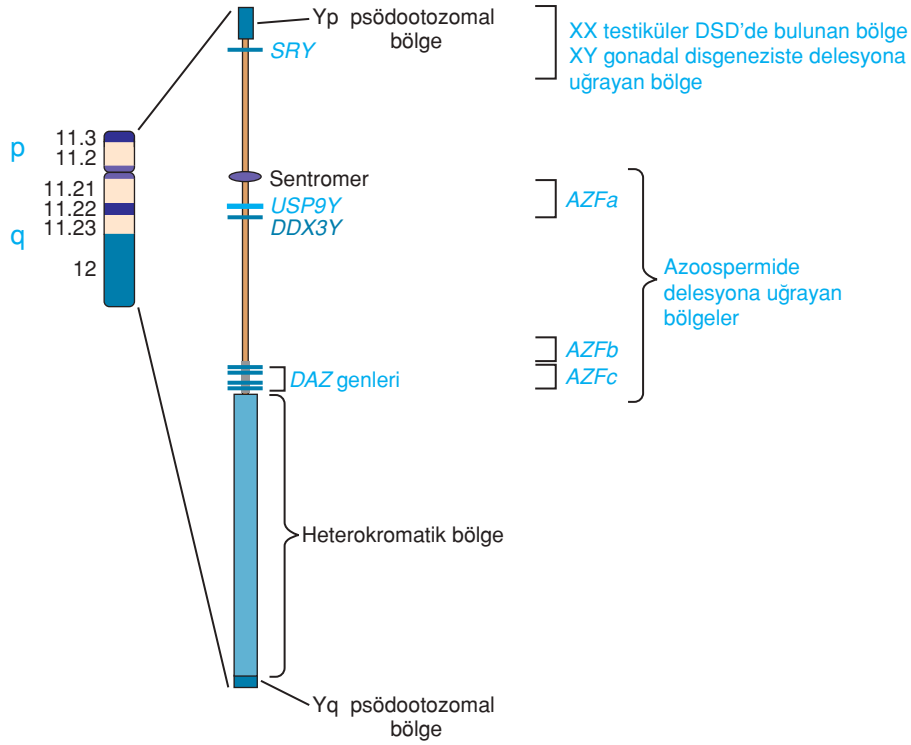


Şekil 6-6 İdiopatik delesyon sendromları. A-C, Kromozom 5p'nin bir kısmının delesyonu sonucunda meydana gelen cri du chat sendromlu üç farklı çocuk. Birbiri ile ilişkisi olmayan bireyler arasında bile karakteristik yüz özellikleri arasında; hipertelorizm, epikantus ve retrognatia bulgularına dikkat ediniz. D, Bir grup del(5p) hastasının kromozomal mikrodizin analizi sonucuna dayanarak ortaya çıkarılan kromozom 5p'nin fenotipik karyotip haritası. E, Konvansiyonel karyotip analizi ile saptanmayan, 1p36.3 bandındaki yaklaşık 5 Mb'lik delesyonun kromozomal mikrodizin analizi ile gösterilmesi (kırmızı). *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

Örneğin, dengeli translokasyonların durumunda olaya dahil olan kromozomların mayoz bölünme sırasında *quadrivalent* bir yapı oluşturmaları nedeniyle belirli bir gamete aktarılacak olan kromozomların belirli kombinasyonları, segregasyonun kendisi normal olsa bile genomik bir dengesizliğe neden olabilir (bkz. Şekil 5-12).

Bu mekanizmayı ortaya çıkaran bir başka ailesel yapısal anomali tipi inversiyon kromozomlarını içermektedir. Bu durumda inversiyona uğramış olan kromozom ve onun

normal homologunun mayoz bölünme sırasındaki segregasyonu tipik olarak olaysızdır; bununla beraber özellikle perisentrik inversiyonlarda inversiyona uğramış segment içinde meydana gelen rekombinasyon olaylarının bir sonucu olarak dengesiz gametler meydana gelebilir (bkz. Şekil 5-13). Farklı inversiyon kromozomları anormal yavruların oluşumu açısından farklı riskler taşırlar. Bu durum inversiyon segmentinde bir rekombinasyon olayının meydana gelme olasılığı ve dengesiz bir gametin hayatta bağdaşır bir yavru



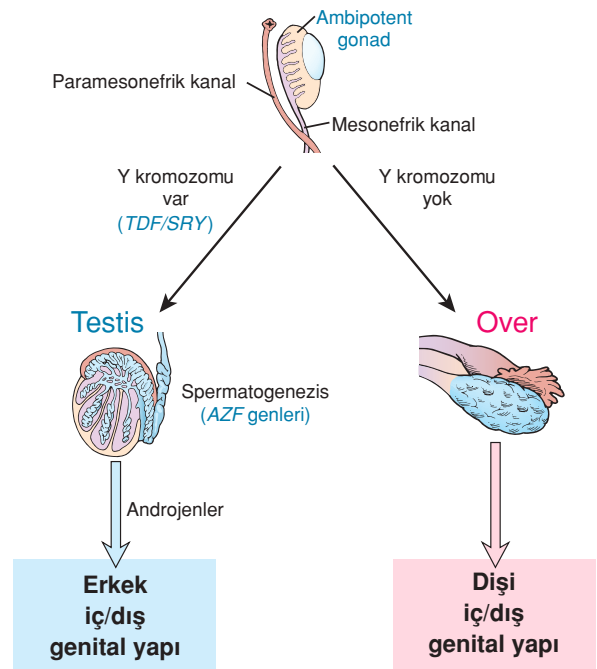
Şekil 6-9 Cinsiyet belirlenmesi ve cinsiyet gelişim bozukluklarında (DSD) Y kromozomu. Metin içinde tartışıldığı gibi cinsiyetin belirlenmesi, DSD'ler ve spermatogenez defektlerinde yer alan gen ve bölgeleri.

Üreme Sisteminin Embriyolojisi

Y kromozomunun erkek ve dişi üreme sistemlerinin embriyolojik gelişimi üzerindeki etkisi Şekil 6-10'da özetlenmiştir. Her iki cinsiyette de gelişimin altıncı haftasına gelindiğinde, *primordiyal germ* hücreleri, daha önceki ekstraembryonik konumlarından eşleştirilmiş genital sırtlara (*genital ridge*) göç ederler, burada primitif gonadların bir çiftini oluşturmak üzere cinsiyet kordonları ile çevrelenirler. Bu zamana kadar gelişmekte olan gonadın kromozom yapısı XX veya XY olmasından bağımsız bir şekilde belirsizdir.

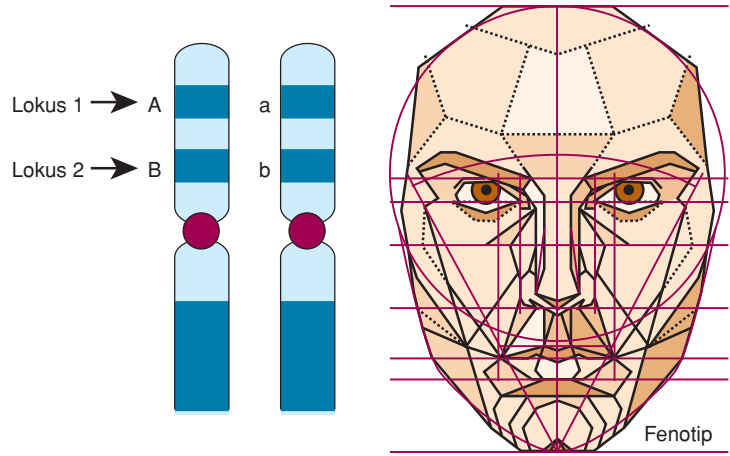
Over veya testis yönünde gelişim; Y kromozomu yokluğunda over, Y kromozomu varlığında testis olacak şekilde, hassas ve ince dengelenmiş yolaklardaki bir dizi genin koordineli bir şekilde çalışması ve eş güdümlü eylemiyle belirlenir. Normal koşullar altında, orijinal olarak *testis-determining* faktör (*TDF*) olarak adlandırılan belirli bir Y'ye bağlı genin, gelişimi erkek yolağına doğru yönlendirmesi gerçekleşmedikçe gelişim over yolağına doğru bir ilerleme gösterecektir.

Y kromozomunun olmaması durumunda, gebeliğin sekizinci haftası kadar erken bir dönemde başlayan ve birkaç hafta devam eden bir sürede, gonad over oluşturmak yönünde farklılaşmaya başlar; korteks genişler, medüller yapı gerile-



Şekil 6-10 Ambipotent gonaddan erkek ve dişi gonadlarının farklılaşması ve cinsiyetin belirlenmesinde gelişimsel olayların şeması. Tartışma için Metin'e bkz.

Şekil 7-1 Genotip ve fenotip kavramları. (Solda) Genotip, genomda kodlanan bilgidir. Bir çift homolog kromozomun diyagramı ve bu kromozom üzerinde lokus 1 ve lokus 2 olmak üzere iki lokus gösterilmiştir. Kişi her iki lokusta da heterozigottur. Lokus 1 üzerinde A ve a allelleri, lokus 2 üzerinde B ve b allelleri vardır. Lokus 1'in genotipi; Aa iken lokus 2'nin genotipi Bb'dir. Bu homolog kromozomlar üzerindeki 2 haplotip A-B ve a-b'dir. (Sağda) Fenotip, kişinin yüzünün morfometrik yönleriyle de gösterildiği üzere, genotipin fiziksel, klinik, hücrel veya biyokimyasal tezahürüdür.



sonrasında ve sadece %1'inin reproduktif dönemin sonunda bulgu vermesine rağmen *mendelian* hastalıkları erişkin dönemde de göz önünde bulundurmak önemlidir. Bugün fenotipik özellikleri arasında kalp hastalıkları, inme, kanser ve diyabetin de bulunduğu yaklaşık 200 kadar *mendelian* hastalık vardır. *Mendelian* hastalıklar toplumda yaygın hastalıkların gelişimine büyük oranda bir katkı sağlamasalar da, bu hastalıklar diğer aile bireyleri için taşıdıkları anlam, bazı genetik testlerin yapılabilir olması ve pek çoğu için detaylı yönetim seçeneklerinin bulunması nedenleriyle her bir hasta için büyük önem taşırlar.

Penetrans ve Ekspressivite

Bazı genetik durumlar için, hastalığa neden olan genotip, her zaman doğumda tam olarak anormal bir fenotip olarak ifade edilmeyebilir. Yine de klinik tecrübelerimiz, bazı hastalıkların hiç ifade edilmeyebileceğini veya bulgu ve semptomlar, klinik şiddet veya başlangıç yaşının aynı aile içinde, aynı hastalığa neden olan genotipi paylaşan aile bireylerinde bile değişkenlik gösterebileceğini bizlere öğretmiş durumdadır. Genetikçiler klinik ifadedeki bu tür farklılıkları tanımlamak için ayrı terimler kullanırlar.

Penetrans mutant bir allelin veya allellerin herhangi bir fenotipik ifadeye neden olma ihtimalidir. Bir fenotipin ifade edilme sıklığı %100'ün altında ise yani uygun genotipe rağmen ilgili fenotip *tam* olarak ifade edilmiyorsa bu durumda bu hastalığın **penetransının azalmış** veya **inkomplet** olduğu ifade edilmektedir. Penetrans ya vardır ya yoktur. Yatkınlık yaratan bir genotipin şiddetinden bağımsız olarak her hangi bir yaşta etkilediği insanların yüzdesi penetrans olarak tanımlanır.

Bazı hastalıkların penetransı yaşa bağlıdır. Bu durum, bu hastalıkların intraüterine gelişimden üreme yıllarının sonuna kadar değişen geniş bir zaman aralığında her hangi bir zaman meydana gelebileceği anlamına gelmektedir. Bazı hastalıklar prenatal dönemde ölümcüldür. Bazıları

ise prenatal dönemde tanınabilirler (örneğin ultrasonografi ile, bkz. Bölüm 17) ve yaşamla bağdaşır bir durumla uyumlu olabilirler. Bazı hastalıklar ise sadece doğumda fark edilebilirler (**konjenital**).^{*} Diğer hastalıkların tipik olarak veya istisnasız bir şekilde başlangıç yaşları çocukluk veya erişkin dönemindedir. Yine de bazen bu tür hastalıklarda bazen aynı aile içinde bile hastalığa neden olan aynı genotipe sahip iki kişide hastalık başlangıç yaşları çok farklı olabilmektedir.

Penetransın aksine **ekspressivite**, bir fenotipin varlığı veya yokluğunu değil bu fenotipin aynı hastalığa-neden olan genotipe sahip kişiler arasındaki *ifadesindeki* şiddetine verilen adlandırmadır. Aynı genotipe sahip kişilerde hastalığın şiddetinin farklı olması durumunda fenotipin **değişken ekspressiviteye** sahip olduğu ifade edilir. Aynı aile içinde aynı mutant genleri taşıyan kişilerde bile ortak bulgu ve semptomlar olabildiği gibi diğer hastalık bulguları hangi doku ve organların etkilendiğine bağlı olarak oldukça farklı olabilmektedir. Bu aileleri takip eden klinisyenlere meydan okuyan bir durum, herhangi bir aile üyesinde hafif ekspressiviteyi penetrans eksikliği olarak ya da hastanın hastalığa-neden olan genotipe sahip olmadığını düşünerek, çok hafif olabilecek bazı hastalık bulgularının, gözden kaçırılmasıdır.

SOYAĞAÇLARI

Tek gen hastalıkları aileler içinde sergiledikleri geçiş şekilleri göz önünde bulundurularak karakterize edilirler. Geçiş şeklinin tam olarak belirlenebilmesi için ilk basamak aile öyküsü hakkında bilgi sahibi olmak ve elde edilen detayla-

^{*}Genetik ve konjenital terimleri sıklıkla karıştırılır. Genetik bir bozukluğun genlerdeki değişikliklerden kaynaklandığını, konjenital bir bozukluğun ise basit bir şekilde, doğumda var olan bir bozukluk olduğunu ve genetik bir temelinin olabileceğini veya olmayabileceğini akılda tutunuz.

le karşılaştırıldığında hastalık başlangıcından ölüme kadar hızlandırılmış bir seyir söz konusudur.

İnkomplet Dominant Kalıtım

Bölüm 4'te giriş yapıldığı üzere **akondroplazi (Vaka 2)** *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) genindeki belirli mutasyonların neden olduğu, kısa ekstremiteli şiddetli boy kısalığı ve baş çevresinde büyüklük ile karakterize inkomplet dominant bir hastalıktır. Akondroplazi hastalarının çoğunda zeka normal olup bu kişiler fiziksel kapasiteleri dahilinde normal bir yaşam sürerler. Akondroplazide en sık görülen mutasyon için herterozigot olan iki kişi arasındaki eşleşmenin gösterildiği soyağacı Şekil 7-6B'de gösterilmiştir. Soyağacında III-3 ile gösterilen ve eksitus olan birey bu durum için homozigot ve klinik olarak her iki ebeveyndeki bulgulardan çok daha ağır bulgulara sahiptir. Bu nedenle doğumdan kısa bir süre sonra kaybedilmiştir.

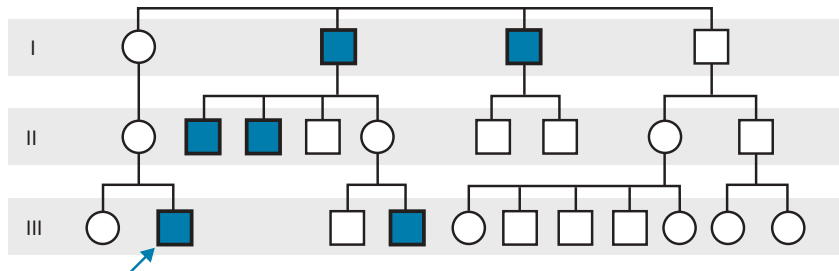
Otozomal Dominant Bir Hastalıkta Cinsiyet-Sınırlı Fenotip

Otozomal resesif hastalıklardan biri olan hemakromatozis için daha önce de tartışıldığı gibi, otozomal dominant fenotipler de 1:1 oranından anlamlı şekilde farklı olan cinsiyet oranları sergileyebilirler. Cinsiyet-sınırlı fenotiplerde defekt otozomal geçiş gösterse de sadece bir cinsiyette ifade edildiği için cinsiyet oranında oldukça aşırı uzaklaşma görülür. Buna bir örnek olarak **erkek-sınırlı erken püberte** verilebilir. Bu durum, etkilenmiş erkeklerde yaklaşık dört yaşlarında sekonder cinsiyet karakterleri gelişiminin ve adolesan büyüme atağının izlendiği otozomal dominant kalıtım gösteren bir durumdur (Şekil 7-7). Bazı ailelerde defektin, luteinleştirici hormon reseptörünü kodlayan *LCGR* gen mutasyonlarında olduğunun izi sürülmüştür. Bu mutasyonlar reseptörün sinyalizasyon hareketini, hormonun eksikliğinde bile aktive ederler. Bu defekt heterozigot kadınlarda bir etkiye neden olmaz.

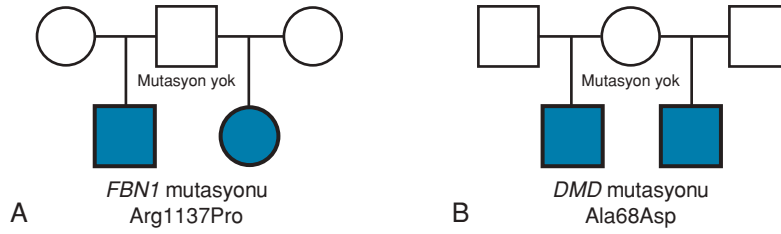
Hastalığın etkilenmemiş dişiler (nonpenetran taşıyıcı) aracılığıyla aktarılabilmesine rağmen, babadan doğrudan oğluna aktarılabilceği, X'e bağlı olmayıp otozomal bir hastalık olduğu Şekil 7-8'deki soyağacında gösterilmiştir. Etkilenmiş erkeklerin üreyemediği hastalıklarda yine de cinsiyet-sınırlı otozomal kalıtımı, X'e bağlı kalımdan ayırt edebilmek, kritik bir kanıt olan erkekten erkeğe geçişin olmaması koşulunun sağlanmadığı durumlarda her zaman kolay değildir. Böyle bir durumda, özellikle gen harılaması



Şekil 7-7 Sadece erkek cinsiyette ifade edilen erkek-sınırlı otozomal dominant erken püberte. Bu çocuk 4.75 yaşında iken boyu 120 cm'dir (yaşına göre 97. Persentilin üzerinde). Kas kütesine ve dış genitalyanın erken gelişimine dikkat ediniz. Epifizyeal füzyon erken bir yaşta gerçekleşir ve etkilenmiş kişiler nispeten erişkin olarak kısdırılır.



Şekil 7-8 Şekil 7-7'de gösterilmiş olan çocuğun ailesinde bulunan erkek-sınırlı erken püberteli geniş soyağacının bir kısmı gösterilmiştir. Bu otozomal dominant bozukluk, etkilenmiş erkekler veya etkilenmemiş taşıyıcı dişiler aracılığıyla aktarılabilir. Erkekten erkeğe geçiş kalıtımın X'e bağlı olmayıp dominant şekilde olduğunu gösterir. Özelliğin dişi taşıyıcılar aracılığıyla geçiş kalıtımın Y'ye bağlı olamayacağını gösterir. Ok proband'ı göstermektedir.



Şekil 7-18 Otozomal dominant bir hastalık olan Marfan sendromlu (Aile A) ve X'e bağlı bir hastalık olan Becker musküler distrofisi (Aile B) ile etkilenmiş iki kardeşin gösterildiği soy ağaçları. Aile A'da etkilenmiş çocuklarda, etkilenmemiş ve incelenen somatik dokulardaki DNA'da mutasyon taşımayan babalarından kalıttıkları aynı nokta mutasyonu vardır. Bu kişinin germline *FBN1* mutasyonu için mozaik olması gerekmektedir. Aile B'de etkilenmiş çocuklarda, etkilenmemiş ve incelenen somatik dokulardaki DNA'da mutasyon taşımayan annelerinden kalıttıkları aynı nokta mutasyonu vardır. Bu kişinin germline *DMD* mutasyonu için mozaik olması gerekmektedir.

mozaisizm varlığı, genetik uzmanları ve genetik danışmanların, otozomal dominant veya X'e bağlı fenotipi olan bir çocuğun ebeveynlerinin muayene ve gen testi sonuçlarının normal olmasının çocukta yeni bir mutasyon olduğu anlamına geldiği varsayımının potansiyel olarak yanlış olduğunun farkında olmaları gerektiği anlamına gelmektedir. Bu olasılığın risk değerlendirmesi üzerindeki etkisi Bölüm 16'da daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

KALITIM ŞEKİLLERİ ÜZERİNDE PARENT-OF-ORIGIN ETKİLERİ

Genomik Imprinting'in Neden Olduğu Olağan Dışı Kalıtım Şekilleri

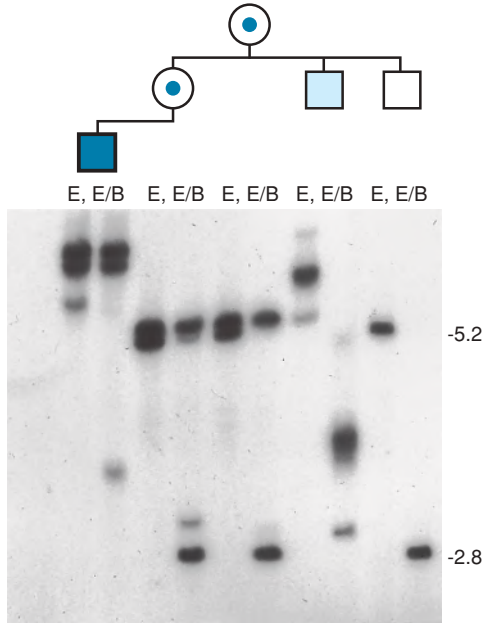
Mendel'in kalıtım kanunlarına göre, otozomal bir genin mutant bir alleli, her iki cinsiyetten birindeki ebeveyninden her iki cinsiyetten birindeki yavruya eşit olarak aktarılır. Benzer şekilde, bir dişiğin her iki cinsiyetten biri olan bir çocuğuna mutasyona uğramış X'e bağlı bir gen aktarması da eşit derecede muhtemeldir. Başlangıçta, ebeveynlerin cinsiyetlerinin, her bir ebeveynin ilettiği *gen ifadesi* üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığına pek dikkat edilmemiştir. Bununla birlikte, Bölüm 6'da tartışıldığı gibi, **Prader-Willi sendromu (Vaka 38)** ve **Angelman sendromu** gibi bazı genetik bozukluklarda, hastalık fenotipinin ifadesi, mutant alelin babadan mı yoksa anneden mi kalıtıldığına bağlı olmaktadır. Bu durum **genomik imprinting** olarak adlandırılır. *Genomik imprinting*'in en belirgin özelliği anormalliği aktaran ebeveynin cinsiyetinin, bu bozukluğun yavruda ifade edilip edilmeyeceğini belirlemesidir. Bu durum, hastalık ifadesinin, anormalliği *kalıtan* çocuğun cinsiyetine bağlı olduğu cinsiyet-sınırlı kalıttan son derece farklıdır (Bu bölümde daha önceden tartışılmıştır).

Imprinting soy ağaçlarında, bir bozukluğun, bir ebeveyninden iletilip diğer bir ebeveyninden iletilmeyerek dominant bir biçimde kalıtılmış gibi görünüp, olağan dışı kalıtım şekillerine neden olabilir. Örneğin, **kalıtsal paraganglioma (PGL)**, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik ganglionlarında birden fazla tümörün geliştiği bir grup

otozomal dominant bozukluktur. Paragangliomalı hastalar, ayrıca feokromositoma olarak bilinen, adrenal medulla veya sempatik ganglionlarda vertebral kolon boyunca görülen ve katekolamin üreten bir çeşit tümör geliştirebilirler. Şekil 7-19'da bir tür PGL ailesinin soyağacı gösterilmektedir. Burada çarpıcı olan bir gözlem söz konusudur. Bu hastalıkta hem erkekler hem de dişiler, mutasyonu annelerinden değil, babalarından kalıttıkları durumunda hasta olurlar. Mutasyonu annesinden kalıtan bir erkek heterozigot, yaşam boyunca bu hastalıktan etkilenmeyecek olsa da bu mutasyonu her bir çocuğuna aktarma riski %50 olacak ve ardından bu çocuklar hastalık geliştirme açısından yüksek risk altında bulunacaklardır.

DİNAMİK MUTASYONLAR: KARARSIZ TEKRAR GENİŞLEMELERİ

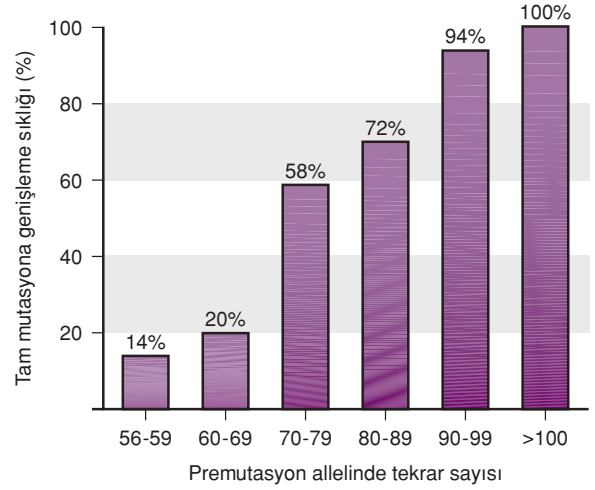
Bu bölümde şimdiye kadar sunulan bütün kalıtım tiplerinde, sorumlu mutasyonun bir kere meydana gelmesi durumunda, mutasyon bir nesilden diğer bir nesile istikrarlı bir şekilde aktarılır. Yani, bir ailenin tüm etkilenen üyeleri aynı kalıtsal mutasyonu paylaşırlar. Bunun aksine, nesilden nesile değişen, **dinamik mutasyonlara** bağlı hastalıklar gibi tamamen farklı genetik hastalık sınıfının da farkına varılmıştır (bkz. Bölüm 4). Bu durumlar, peş peşe dizili şekilde bulunan, üç veya daha fazla nükleotidin tekrar eden birimlerinden oluşan, etkilenen genin içinde bulunduğu DNA segmentinin dengesiz bir genişlemesi ile karakterizedir. Birçok böyle tekrar birimleri, CAG veya CCG gibi üç nükleotidden oluşurlar ve bu nedenle, tekrar CAGCAGCAGCAG veya CCGCCGCCG CCG şeklinde olacaktır. Genel olarak, bu hastalıklarla ilişkili genlerin hepsinin polimorfik olduğu *wild* tipte allelleri vardır. Yani, 4. bölümde de gördüğümüz gibi, normal popülasyonda değişken sayıda tekrar birimleri vardır. Gen nesilden nesile geçtiğinde, tekrarların sayısı artabilir ve **genişleyebilir**, bunun sonunda normal polimorfik aralığın çok ötesine geçerek gen ifadesinde ve işlevinde anormalliklere neden olabilir. Bu olağan dışı durumların keşfedilmesiyle, germline stabilitenin ortodoks kavramları



Şekil 7-22 Frajl X sendromunun segregasyon gösterdiği bir ailede aile bireylerine ait DNA ile yapılan southern blot analizi. En üst tarafta gösterilen ailede DNA örnekleri ya sadece endonükleaz *EcoRI* (E) ile veya *EcoRI* ve tanıma dizisindeki sitozinlerin metillenmesi durumunda kesmeyen bir endonükleaz olan *BssH2* (B) kombinasyonu ile parçalanmıştır. *EcoRI* parçalanması sonucunda normalde tekrar bölgesini içeren 5,2-kb'lik bir parça meydana gelir. Bununla beraber meydana gelen parçanın büyüklüğü, triplet tekrarın genişlemesi ile orantılı olacak şekilde artış gösterir. *BssH2* ve *EcoRI* (E/B) ile birlikte parçalanma sonucunda, *EcoRI* tarafından meydana getirilen 5,2-kb büyüklüğündeki parça, dişide aktif X kromozomunda olduğu gibi CGG tekrarlarının metillenmemiş olmaları veya tekrarların tam mutasyon aralığına (>200 tekrar) genişlemeye uğramamaları durumunda, tekrarları içeren 2,8-kb büyüklüğündeki bir parçaya indirgenecektir. *BssH2*, inaktif X veya tam olarak genişlemeye uğramış olan *FMR1* allelinden gelen 5,2-kb'lik parçayı kesemez. Etkilenmiş kişide 5,2 kb'den daha büyük geniş, genişlemeye uğramış CGG tekrarını içeren ve *BssH2* tarafından parçalanmaya büyük oranda metillenmiş olduğu için dirençli olan *EcoRI* parçası vardır. Annesinde *EcoRI* parçalanması sonucunda; probandin büyükannesinde, yani annesinde, olduğu gibi premutasyon taşıyıcısı olduğunu gösterir şekilde biri normal büyüklükte diğeri ise birkaç yüz baz çifti daha büyük olan iki parça meydana gelir. Çifte parçalanma sonrasında iki parça görülür; 2,8 kb büyüklüğünde normal parça ve birkaç yüz baz çifti daha büyük premutasyon alleli. Probandın iki amcası vardır; hafif şekilde etkilenmiş olanı (açık mavi ile gösterilmiştir) sadece kısmi şekilde metillenmiş (*BssH2* parçalanmasına dayanarak) ve genişlemeye uğramış (*EcoRI* parçalanmasına dayanarak) bir allele sahiptir. Diğer amca ise normal boyutlarda ve metillenmemiş allele sahip normal bir erkektir. Bkz. Kaynaklar ve Atıflar.

tanısında dikkate alınmayı gerektirecek bir sıklıktır. Frajl X sendromunun test edilmesi genom analizi, genetik danışma ve prenatal tanıdaki en sık endikasyonlardan bir tanesidir.

HD gibi, frajl X sendromu da dengesiz bir tekrar genişlemesinden kaynaklanır. Ancak bu durumda *FMR1* geninin 5' translayona uğramayan bölgesinde farklı bir üçlü tekrar CGG muazzam bir şekilde genişlemeye uğrar (Şekil 7-22). Normal tekrar sayısı 55'tir ve 200 üzerindeki tekrar sayısı



Şekil 7-23 Heterozigot kadın tarafından taşınan premutasyon allel uzunluğunun bir fonksiyonu olarak, oöogenezis sırasında *FMR1* genindeki premutasyon triplet tekrarın tam mutasyona genişleme sıklığı. Erkek çocuklarında Frajl X sendromu riski bu sıklığın yaklaşık olarak yarısıdır çünkü erkek çocuğun genişlemiş alleli kalıtma ihtimali %50'dir. Kız çocuklarında Frajl X sendromu riski bu sıklığın yaklaşık olarak dörtte biridir, çünkü kız çocuğun tam mutasyonu kalıtma ihtimali %50'dir ve kadında tam mutasyonun penetransı yaklaşık olarak %50'dir. Bkz. Kaynaklar ve Atıflar.

“tam” frajl X sendromu mutasyonu olan hastalarda bulunur. Bu sendrom *FMR1* gen ifadesinin eksikliğinden ve kodlanan proteinin üretilmemesinden kaynaklanır. Genişlemiş tekrar *FMR1* geninin promotorunda sitozinlerin aşırı metilasyonuna neden olur. Bölüm 3'te tartışıldığı gibi CpG adalarının DNA metilasyonu normal promotor işlevine engel olur ve genin susturulmasına yol açar.

Ellialtı ile 200 arasındaki üçlü tekrar sayıları, frajl X sendromunun ara premutasyon evresini oluşturur. Bu aralıktaki genişlemeler, anneden çocuğa aktarılma durumunda kararsızdır ve kadınlarda gametogenez sırasında (ancak neredeyse erkekte hiç olmaz) 200'den fazla kopya sayısına doğru tam genişlemeye artan bir eğilime sahiptir. Genişleme riski, artan premutasyon büyüklüğü ile dramatik bir şekilde artış gösterir (Şekil 7-23). Popülasyonda kadınlardaki genel premutasyon sıklığının 200'de birden yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Huntington Hastalığı ve Frajl X Hastalığı Soy Ağaçları Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar

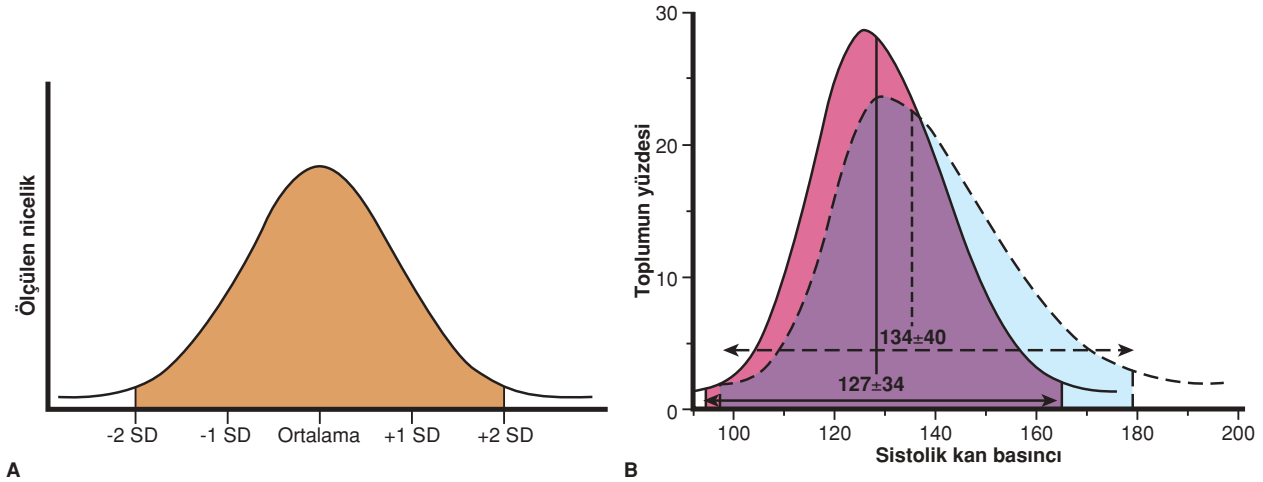
HD'nin frajl X sendromu ile karşılaştırılması, her iki hastalığın bazı benzer noktalarını ortaya çıkarmaktadır; aynı zamanda, dinamik mutasyonlara bağlı bozuklukların pek çok özelliğini gösteren farklılıkları da ortaya koymaktadır:

- Tam mutasyona geçiş riskini arttıran premutasyon genişlemeleri her iki hastalık için de bir kuraldır. Bunun yanı sıra antisipasyon her iki hastalıkta da sıkça görülür.

TABLO 8-1 Farklı Genetik Hastalık Tiplerinin Sıklıkları

Tip	Doğumda İnsidans (1000'de bir)	25 Yaşta Prevalans (1000'de bir)	Toplum Prevalansı (1000'de bir)
Genom ve kromozom mutasyonlarına bağlı hastalıklar	6	1,8	3,8
Tek gen mutasyonlarına bağlı hastalıklar	10	3,6	20
Multifaktöriyel kalıtmıli hastalıklar	≈50	≈50	≈600

Veriler: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone.



Şekil 8-1 A, Normal Gauss dağılımı, ortalama ve standart sapmalar gösterilmiştir. Birçok özellik için “normal” aralık, taralı bölgede gösterilen, ortalama ± 2 SD olarak düşünülür. B, Sistolik kan basıncının 40-45 yaş aralığındaki yaklaşık 3300 erkekte (kesiksiz çizgi) ve 50-55 yaş aralığındaki yaklaşık 2200 erkekte (kesikli çizgi) dağılımı. Ortalama ± 2 SD iki başlı oklar ile gösterilmiştir. Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.

olarak tanımlanır. Sıklıkla normal aralık **normal dağılım** kullanarak belirlenir, bir sonraki bölümde anlatılan bu dağılım toplumda özelliğin değerlerinin dağılımı için yaklaşık bir tahmindir. *Normal* teriminin burada iki farklı anlamda kullanıldığına dikkat ediniz. Fizyolojik bir miktarın toplumda “normal” bir dağılım gösterdiğini söylemek ve bir kişinin değerinin “normal” aralıkta olduğunu söylemek aynı kelimenin farklı kullanımlarıdır, biri istatistiksel bir terim ve diğeri tipik olarak gözlenen değerlere uygun olmanın bir ölçütüdür.

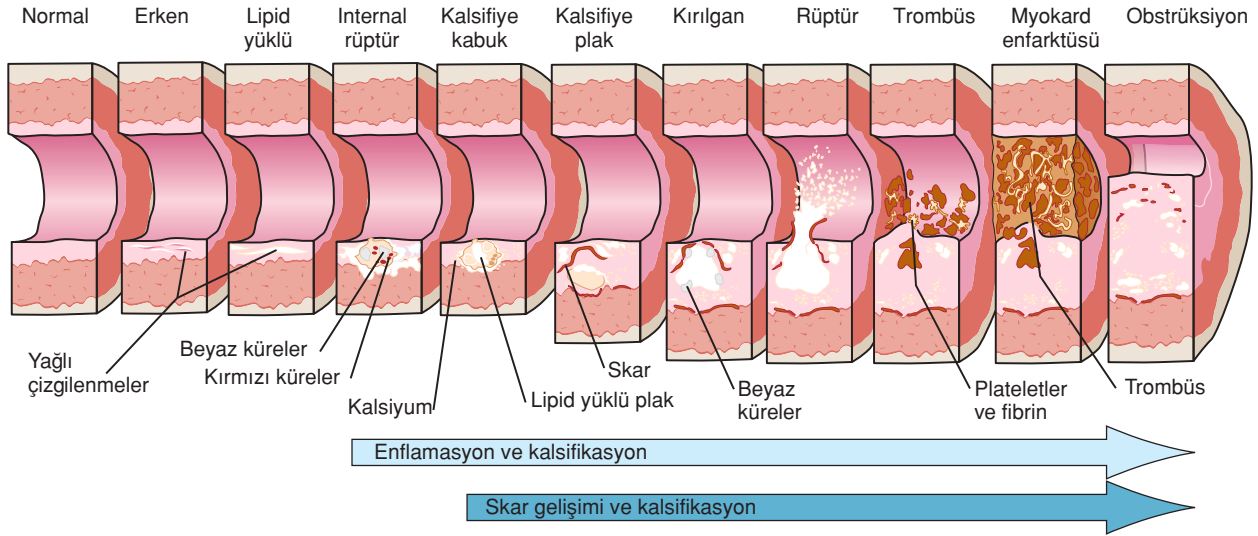
Normal Dağılım

Sistolik kan basıncı gibi fizyolojik değişkenlerde hep olduğu gibi, toplumda bir değişkenin belirli değerlerini (x eksen) almış bireylerin sayısını (veya oranını) (y eksen) gösteren bir grafik, **normal (gauss) dağılım** adıyla bilinen, çan şekilli tanıdık eğriyi oluşturur (Şekil 8-1A). Normal dağılım eğrisinin tepesi ve genişliği iki değerle gösterilir, sırasıyla, **ortalama** (μ) ve **varyans** (σ^2). Ortalama, değerlerin aritmetik ortalamasıdır ve daha fazla

kişiyi ait değerler ortalama etrafında bulunduğundan, eğri tepesi doğallıkla ortalama değer üzerindedir. Varyans (ya da karekökü, σ , **standart sapma**, kısaltması SD) değerlerin ortalamasının her iki tarafında ne kadar yayıldığına bir ölçütüdür ve dolayısıyla eğrinin genişliğini belirler.

Bir toplum örneğinde ölçülebilen herhangi bir fizyolojik özellik bir **niceliksel fenotiptir**, o örneklemede ortalama ve varyans hesaplanarak örneklemin çekildiği toplumdaki ortalamayı ve varyansı kestirmek için kullanılabilir. Örneğin Şekil 8-1B’de iki farklı yaş grubundan binlerce erkekte sistolik kan basıncı gösterilmiştir. Yaşı daha genç olanların sistolik kan basıncı neredeyse simetrik; daha yaşlı grupta ise eğride “sapma” (asimetri) görülmektedir, sistolik kan basıncının daha fazla bireyde ortalamasının üstünde olması, o yaş grubunda hipertansiyona bir eğilim olduğunu göstermektedir.

Normal dağılım normal aralığın sınırlarını belirlemede kılavuzluk yapar. Normal aralık genellikle, niceliksel bir özellik için toplumun yaklaşık %95’inde görülen değerler olarak tanımlanır. Basit istatistiksel teoriye



Şekil 8-6 Koroner arter hastalığına yol açan basamakları gösteren koroner arter kesitleri. Yolaktaki basamakların birinde veya tümünde etki gösteren genetik ve çevresel etkenler bu yaygın ve karmaşık hastalığın gelişimine katkıda bulunabilirler. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

KAH genellikle, başka genetik hastalıkları olan hastaların aile öyküsünde rastlantısal bir bulgudur. Yüksek tekrarlanma riski nedeniyle, hasta veya danışan akrabası için birincil genetik problem KAH olmadığında bile, doktorlar ve genetik danışmanlar KAH hastalarının birinci derece akrabalarının daha fazla incelenmesini, danışma ve tedavi verilmesini düşünebilirler. Böyle bir değerlendirme proband genç ve özellikle de kadın olduğunda açıkça gereklidir.

ÖZGÜL GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN BİLİNDİĞİ MULTİFAKTÖRİYEL HASTALIK ÖRNEKLERİ

Bu noktaya kadar, karmaşık bir özelliğe genetik katkının ne kadar olabileceğini değerlendirmekte kullanılan aile ve ikiz çalışmaları ile yapılan bazı epidemiyolojik yaklaşımları anlattık. Ancak, hastalık için kaç lokus bulunduğunu, hangi lokusların ve allellerin hastalıkla ilişkili olduğunu, belirli bir genotip ve çevresel etkiler kümesinin hastalığı ortaya çıkarmak ve belirli bir fizyolojik ölçümün değerlerini belirlemek üzere nasıl etkileştiğini anlamamızda, ailesel yığılım, hastalık konkordansı veya kalıtılabilirlik çalışmalarının işe yaramayacağını fark etmek önemlidir. Vakaların çoğunda tüm gösterebildiğimiz, biraz genetik katkı olduğudur. Ancak karmaşık kalıtım gösteren birkaç multifaktöriyel hastalık vardır ki, bunlar için hastalık yatkınlığını artıran genetik faktörler ve bazı vakalarda çevresel faktörler belirlenmeye başlamıştır. Bu bölümün sonraki kısmında, artan karmaşıklık dereceleri sergileyen birkaç örnek vereceğiz.

Mendelyen Hastalıklarda Modifiye Edici Genler

Bölüm 7’de anlatıldığı gibi, tek bir lokustaki allelik varyasyon birçok tek gen hastalığındaki fenotipik varyasyonu açıklayabilir. Ancak tek bir gendeki defektlerle ortaya çıktığı bilinen iyi tanımlanmış mendelyen hastalıklar için bile, başka gen lokuslarındaki varyasyon, fenotipin bazı yönlerini etkileyerek karmaşık kalıtım özellikleri oluşturabilir.

Kistik fibrozis (KF) hastalığında (Vaka 12), örneğin, bir hastada enzim replasmanı gerektiren pankreas yetmezliği olup olmadığı büyük ölçüde *CFTR* genindeki mutant allellerle açıklanabilir (bkz. Bölüm 12). Ancak diğer fenotipler için korelasyon tam değildir. Örnek olarak, KF hastalarında görülen pulmoner hastalığın derecesindeki değişkenlik allelik heterojenite ile açıklanamaz. Diğer genetik lokuslardaki bazı genotipler **genetik modifiye ediciler** olarak, yani, allelleri KF hastalarında pulmoner hastalığın şiddetini etkileyen genler olarak davranabilir. Örneğin, bir saniyenin sonundaki zorlu ekspiratuvar hacmi gösteren FEV₁ değeri KF hastalarında beklenen değer bir yüzdesi olarak ölçüldüğünde (KF-özgü FEV₁ yüzdesi), bu hastalarda pulmoner işlevlerin kötüleşmesini ölçmede yaygın kullanılan niceliksel bir özelliktir. Bu değer etkilenmiş MZ ve DZ ikiz çiftlerinde karşılaştırılmasıyla KF hastalarında akciğer hastalığının şiddetinin kalıtılabilirliği yaklaşık %50 olarak tahmin edilebilir. Bu değer özgü *CFTR* allel(ler)inden bağımsızdır (çünkü iki tür ikiz çifti de aynı KF mutasyonlarına sahiptir).

KF hastalığında pulmoner hastalığın şiddetini değiştiren alleller barındıran iki lokus bilinmektedir; *MBL2*

aldığı büyük topluluktan çok daha yüksek bir sıklığa sahip olacaktır.

Göç ve Gen Akışı

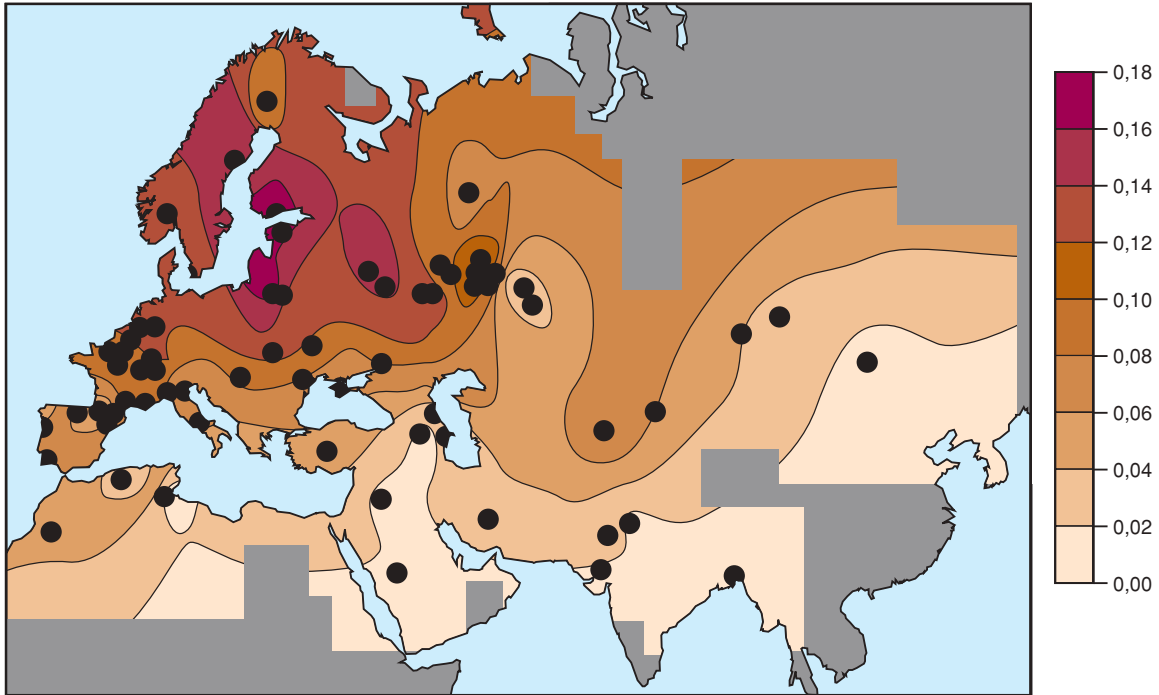
Göç allel sıklığını **gen akışı** süreciyle değiştirebilir, bu terim genlerin bir bariyerdan yavaş difüzyonunu anlatır. Gen akışı genellikle geniş bir toplumu ilgilendirir ve gen sıklıkları giderek değişir. Göç eden toplumun genleri ve kendi karakteristik allel sıklıkları giderek göç ettikleri toplumun gen havuzu içine karışır, bu sürece **genetik karışım** denir. Göç terimi burada, ırksal, etnik veya kültürel olabilen, coğrafi olmak zorunda olmayan ve bir bölgeden diğerine fiziksel hareketi gerektirmeyen geniş bir anlamda, bir üreme engelini geçmek anlamında kullanılmaktadır. Bazı karışım örnekleri insan tarihinde iyi bilinen ve iyi belgelenmiş olayları yansıtır (örn., 15-19. yüzyıllar arasında Afrika diasporası), ancak diğerleri yalnızca antik DNA örneklerindeki çeşitlilik üzerine genomik çalışmalardan çıkarılabilir (bkz. Kutu).

CCR5 sitokin reseptör genindeki 32-bp delesyon alleli Δ CCR5 örneğine dönersek, bu allelin sıklığı tüm

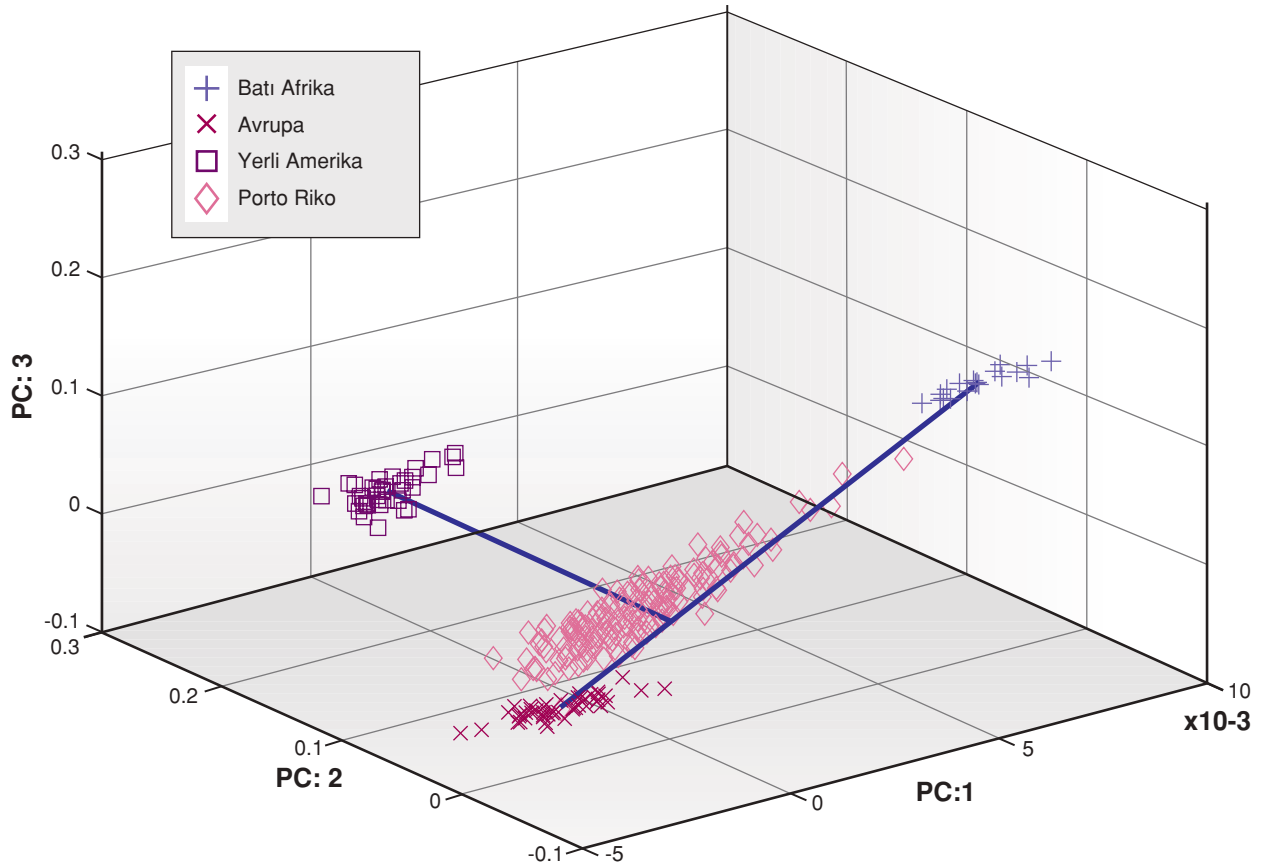
dünyada birçok toplumda çalışılmıştır. Δ CCR5 allelinin sıklığı %18'e kadar çıkan en yüksek oranda Kuzeybatı Avrupa'nın bazı bölgelerinde gözlenmiş, Avrupa'nın doğusuna ve güneyine doğru giderek azalarak Orta-doğu ve Hint yarımadasında yüzde birkaç kadar düşük bulunmuştur. Δ CCR5 alleli Afrika'da ve Uzak Doğu'da neredeyse hiç yoktur. Δ CCR5 allelinin günümüzdeki coğrafi dağılımının en iyi yorumu, mutasyonun Kuzey Avrupa'dan köken aldığı ve sonra pozitif seçilime ve uzun mesafeler boyunca gen akışına uğradığıdır (Şekil 9-1).

ÇEŞİTLİ GENETİK HASTALIKLARIN SIKLIĞINDA ETNİK FARKLILIKLAR

Hardy-Weinberg yasasının daha önceki tartışması, denge halindeyken, büyük, izole ve rastgele eşleşen bir toplumda allel sıklıklarının sabit kaldığı varsayılırken, genotip sıklıklarının allel sıklıklarıyla nasıl belirlendiğini ve kuşaktan kuşağa nasıl sabit kaldığını açıklamaktadır. Hardy-Weinberg kanununun değinmediği ancak



Şekil 9-1 Çeşitli Avrupa, Orta Doğu ve Hint Yarımadası coğrafi bölgelerinde Δ CCR5 allelinin sıklığı. Çeşitli allel sıklıkları sağdaki renk kodlarıyla gösterilmiştir. Siyah noktalar allel sıklıklarının örneklendiği yerleri göstermektedir; diğer sıklıklar daha sonra direk örnekleme yapıldığı bölgelere uyarlanmıştır. Gri bölgeler allel sıklıklarını tahmin etmek için yeterli veri olmayan bölgelerdir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 9-3 Karışık Porto Riko toplumunda ataların katkıları. 192 Porto Riko'lunun genomlarının Batı Afrika, Avrupa ve Yerli Amerika kontrol genomlarına olan benzerliğinin, *principal components* (PC) analizi olarak bilinen istatistiksel bir ölçüm kullanılarak yapılan üç boyutlu gösterimi. Üç eksenle gösterilen PC'ler incelenen toplumları ayırt edebilen atasal belirteç gruplarına karşılık gelmektedir. Batı Afrika, Avrupa ve Yerli Amerika genomları PC analiziyle üç ayrı lokalizasyonda kümelenmektedir. Analiz Porto Riko genomlarının heterojen olduğunu göstermektedir; bazı bireylerin genomları baskın olarak Avrupa kökenli iken, diğerlerinde Batı Afrika'dan daha fazla katkı ve Amerika'dan çok daha az katkı vardır. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

Amerikan genetik yapısı çok daha az temsil edilmektedir. Günümüzde düzinelerce şirket tüketicilere bu tür testleri sunmaktadır. Birçok kişide bilginin bilimsel, tıbbi veya antropolojik değerine dair anlaşmazlıklar olsa da bu testler ailelerinin tarihi ve soylarının göçü ile ilgilenenlerin dikkatini yaygın şekilde çekmiştir.

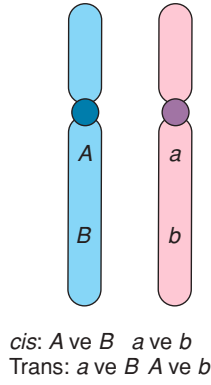
Toplum Genetiği ve Irk

Toplum genetiği genetik hastalıkların ve bunlardan sorumlu allellerin sıklıklarındaki farklılıkların, farklı bireyler ve etnik gruplar arasında nasıl ve neden oluştuğunu açıklamak için niceliksel yöntemler kullanır. Toplum genetiğinin *yapmadığı* ise “ırk” kavramı için biyolojik bir temel sağlamaktır.

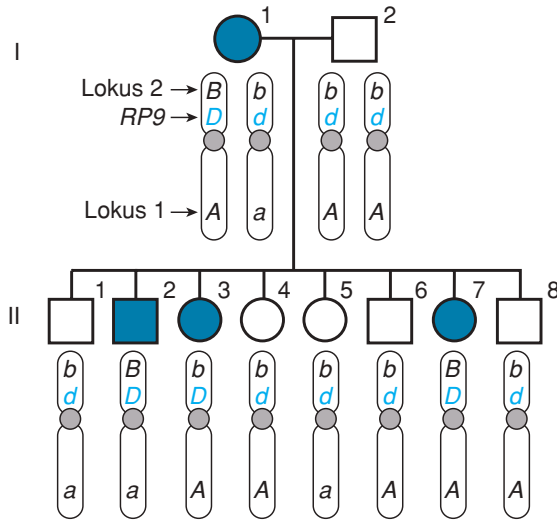
Bir bakımdan, ırk ayırımı hem “gerçek”tir, hem yaygın kullanılır (ve yanlış kullanılır); günlük yaşamlarında ırksal sınıflamaya tabi tutulan insanların sağlığı

üzerinde derin etkileri olabilen sosyal bir kurgudur. Hekimler hastalarının gereksinimlerini anlamak ve yanıtlamak için, sosyal ortamlarına dikkat etmek ve ırk kategorizasyonunun sağlık ve hastalık üzerine etkilerini de göz önüne almak durumundadırlar (bkz. Kutu).

Ancak bilimsel bakış açısından ırk bir hayal ürünüdür. Irk kategorileri insan türünü kişilerin fiziksel görünüşlerine (yani, deri rengi, saç dokusu ve yüz yapıları) ve doğup büyüldükleri topluluğun coğrafi, tarihsel, kültürel, dini ve dil özellikleriyle ilgili sosyal karakteristiklerine göre bölen, iyi tanımlanmamış kriterlerle oluşturulur. Bu ayırt edici özelliklerin bazıları, farklı kökenlerden bireylerin taşıdıkları allel farklılıkları yönünden bir temele sahip olabilirse de, diğerlerinin genetikte bir temeli yoktur veya çok azdır. Irk kategorizasyonu geçmişte tıpta geniş kullanım alanı bulmuş ve kişinin genetik yapısını ilgilendiren tahminlerde bulunmak



Şekil 10-5 A ve a allelleriyle B ve b allellerinin olası fazları.



Şekil 10-6 Retinitis pigmentozanın (RP) otozomal dominant bir formundan sorumlu genin belirteç lokus 1 yerine belirteç lokus 2 ile birlikte kalıtımı. Çocukların genotipine yalnızca annenin katkısı gösterilmiştir. Anne (I-1) bu dominant hastalıktan etkilenmiştir ve RP9 lokusunda heterozigottur (*Dd*), aynı zamanda lokus 1’de ve 2’de de heterozigottur. Mutant RP9 allelini (*D*) taşıdığı aynı kromozomda A ve B allellerini de taşımaktadır. Etkilenmemiş olan baba RP9 lokusunda homozigot normaldir (*dd*) ve iki belirteç lokusta AA ve bb allelleri bulunmaktadır; çocuğuna olan katkısı daha fazla incelenmemiştir. Etkilenmiş üç çocukta ikisi annelerinden lokus 2’de B allelini almışken, II-3 ise b allelini almıştır. Etkilenmemiş 5 çocuk da b allelini almışlardır. Dolayısıyla sekiz çocukta yedisi RP9 lokusu ve lokus 2 arasında nonrekombinantdır. Ancak, II-2, II-4, II-6 ve II-8 RP9 ve lokus 1 için rekombinantdır ve mayozda bu iki lokus arasında *crossing over* gerçekleşmiştir.

kapsayan bir soyağacını göstermektedir. Görüldüğü gibi I-1, lokus 1’deki her iki belirteç için (A ve a), lokus 2’deki her iki belirteç için (B ve b) ve aynı zamanda hastalık için heterozigottur (*D* dominant hastalık alleli ve *d* resesif normal allelidir). A-D-B allelleri bir haplotipi, a-d-b ise diğerini oluşturur. Eşinin üç lokusta da homozigot olduğunu ve sadece a, b ve d allellerini aktarabileceğini bildiğimiz için, çocukların annelerinden hangi allelleri

aldıklarını kolaylıkla belirleyebiliriz. Dolayısıyla hem annenin bu lokustaki RP nedeni olan allelinin ve normal allelinin kalıtımını izleyebiliriz, hem de ayrıca çocuklarında her iki belirteç lokusundaki allellerin izini sürebiliriz. Şekil 10-6’ya yakından bir bakışla her çocuğun annesinden rekombinan olan veya olmayan haplotipi aldığı belirlenebilir.

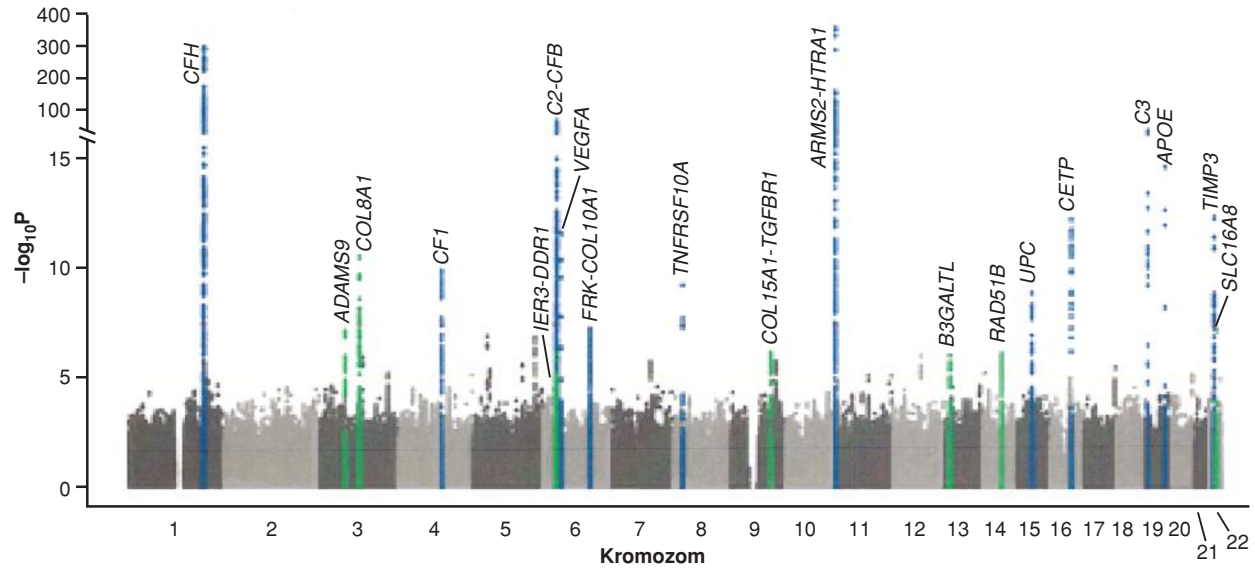
Ancak, eğer anne (I-1) lokus 2’de *bb* için homozigot olsaydı, çocukların tümü RP9 lokusunda mutant *D* ve normal *d* allelini almalarından bağımsız olarak, maternal *b* allelini alırlardı. Bu senaryoda anne lokus 2’de informatif olmadığından, rekombinasyon oluşup oluşmadığını belirlemek imkansızdır. Benzer olarak, Şekil 10-6’daki aile için verilen bilgi basitçe, I-1’in hem lokus 2’de *Bb* olarak, hem de RP’nin otozomal dominant bir formu için heterozigot olduğu ise, ancak faz bilinmiyorsa, hangi çocuklarının RP9 lokusu ve lokus 2 arasında rekombinan olduğu, hangilerinin olmadığı belirlenemez. Dolayısıyla kimin rekombinan olduğunun ve kimin olmadığına saptanabilmesi için, I-1’de lokus 2’deki B veya b allelinin, RP lokusundaki mutant *D* alleliyle aynı kromozomda olup olmadığı bilinmelidir (Şekil 10-6).

Bağlantı ve Rekombinasyon Sıklığı

Bağlantı terimi iki lokusun bağımsız karışmasından sapmaları anlatmak için kullanılır, diğer bir deyişle, bir kromozomda birbirine yakın lokuslardaki allellerin mayoz bölünmede bir bütün halinde birlikte aktarılma eğilimini anlatmak için kullanılır. Bağlantı analizi, iki lokusun bir kromozom üzerinde birbirlerine ne kadar yakın olduğunun bir ölçütü olarak rekombinasyon sıklığının belirlenmesine dayanır. Rekombinasyon sıklığı için (yüzde değil, oran olarak) sık kullanılan bir gösterim sembolü Yunan harfi tetadır (θ), θ sıfırdan 0,5’e kadar değişir (0: hiç rekombinasyon yok, 0,5: bağımsız karışma). Eğer iki lokus birbirine $\theta = 0$ olacak kadar yakınsa (Şekil 10-4B), tamamen bağlantılı oldukları söylenir; eğer $\theta = 0,5$ olacak kadar uzaklarsa (Şekil 10-4A), bağımsız karışırlardır ve **bağlantıda değildirler**. Bu iki uç arasında çeşitli bağlantı dereceleri bulunur.

Genetik Haritalar ve Fiziksel Haritalar

İki lokus arasındaki **harita uzaklığı** gerçek verilere — lokuslar arasındaki gözlenen rekombinasyonun, θ ’nın büyüklüğüne—dayanan *kuramsal* bir kavramdır. Harita uzaklığı **sentimorgan** (cM) adı verilen birimlerle ölçülür; mayoz bölünmelerin %1’inde, ortalama *bir crossover* gözlenen genetik uzaklık olarak tanımlanır. (Sentimorgan bir “morgan” biriminin 1/100’üdür, genetik rekombinasyonu ilk defa meyve sineği *Drosophila*’da gözleyen Thomas Hunt Morgan anısına bir adlandırmadır.) Dolayısıyla %1 rekombinasyon sıklığı (yani, $\theta = 0,01$) yaklaşık 1 cM kadar bir harita uzaklığına karşılık gelir. Bu bölümde daha önce tartıştığımız gibi, iki lokus



Şekil 10-11 Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için yapılan genom boyu assosiasyon çalışmalarında (GWAS) “Manhattan plot”. X-ekseninde 22 otozomun tümünde yerleşen yaklaşık 1 milyon tek nükleotid polimorfizm (SNP) alleli gösterilmiştir. Her *mavi* nokta (y -ekseninde $-\log_{10}(P)$) olarak gösterilen) istatistiksel anlamlılığı temsil ederek daha önceden bilinen bir assosiasyonu doğrular; *yeşil* noktalar yeni assosiasyonlar için istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Y-eksenindeki devamsızlık gereklidir çünkü bazı assosiasyonlar son derece küçük P değerlerine sahiptir ($<1 \times 10^{-16}$). *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

yaygın bir SNP ile LD halinde bulunan ve güçlü assosiasyon gösteren yaygın SNP’lerin belirlenmesine yol açmıştır. Bu keşif de daha sonra kompleman yolağında ve başka bir yerde hastalığa yatkınlık yaratan ya da hastalıktan koruyan başka SNP’lerin belirlenmesine yol açmıştır. Bu sonuçlar hep birlikte YMD’nin patogeneze önemli ipuçları sağlar ve kompleman yolağının yeni tedaviler için verimli bir hedef olabileceğini düşündürür. Eşit derecede ilginç olan bir nokta, işlevi bilinmeyen yeni bir gen olan ARMS2’nin GWAS ile belirlenmesi ve böylelikle YMD patogenezinde tamamen yeni bir araştırma alanı açılmasıdır.

GWAS ile Keşfedilen İlişkilerin Önemi

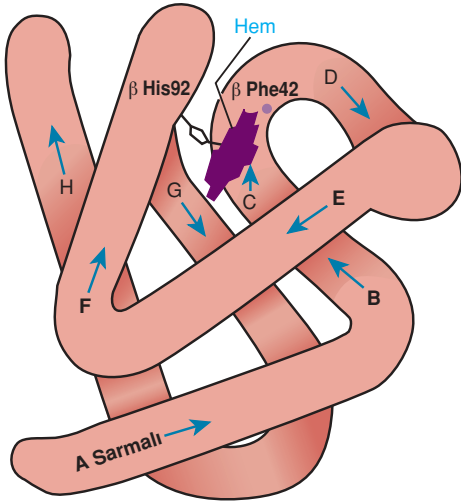
GWAS sonuçlarının ve insan genetiği çalışmaları için bir araç olarak değerlerinin yorumlanmasında, canlı bir tartışma sürmektedir. Bu tartışma temel olarak OR ve RR terimlerinin yanlış anlaşılmasından doğmaktadır. Uygun yürütülmüş birçok GWAS çalışmasının anlamlı assosiasyonlar ortaya koyduğu doğrudur, ancak bunlar çok alçakgönüllü etki büyüklüklerine sahiptir (YMD için az önce belirtilen OR 1,1 gibi). Gerçekte, giderek daha küçük OR ve RR gösteren istatistiksel olarak anlamlı genom boyu assosiasyonların belirlenmesini olanaklı kılan daha geniş örneklemeler kullanıldıkça, etki büyüklüğü daha az olan anlamlı assosiasyonlar saptanması yaygınlaşmıştır. Assosiasyonun OR veya RR ile ölçülen etki büyüklüğü, o varyantın işaret ettiği genin ve yolağın hastalık patogenezinde önem taşıması için çok küçük olduğundan, bu durum GWAS’ın değerinin

az olduğu düşüncesine yol açmıştır. Bu iki bakımdan yanlış bir mantıktır.

İlki, OR özgül bir allelin (örn., YMD için CFH Tyr402His alleli) karmaşık patogenetik yolaklardaki etkisinin bir ölçütüdür, CFH’nin bir bileşen olduğu alternatif kompleman yolağı gibi. Bu etkinin sıklığı o genin hastalık patogenezinde önemli olup olmayacağıyla değil, o allelin, yerleşik bulunduğu genin biyolojik işlevini nasıl değiştirdiğiyle belirlenir. Örneğin, **romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve Crohn hastalığı** gibi farklı otoimmün hastalıklardan etkilenmiş hastalar üzerindeki çalışmalarda, hastalıklarda aynı varyantlarla, ancak sadece bazılarıyla ortalama assosiasyonlar görülmüştür, bu da patogeneze çalışmalarında oldukça aydınlatıcı olabilecek biçimde, birbirlerinden ayrı ancak birbirleriyle ilgili bu hastalıklara yol açan ortak yolakların varlığını düşündürmektedir (bkz. Kutu).

İkincisi, varyantlardan birinin etki büyüklüğü küçük olsa bile, GWAS bu hastalıklardan birçoğunun gerçekten son derece poligenik olduğunu göstermiştir; hastalık yatkınlığına kendi başına çok az (OR 1,01 ile 1,1 arasında) katkıda bulunan, ancak toplamda, belirli ailelerde bu hastalıklarda gözlenen kümelenmenin büyük bir kısmından sorumlu binlerce varyantla, tahmin edilenden çok daha fazla poligeniktirler (bkz. Bölüm 8).

GWAS ile bulunan allellerin çoğu için ortalama etki büyüklüğü gözlemi doğru olsa da, bu gözlem GWAS’ın kritik ve belki de en temel bulgusunu kaçıır: *günümüze kadar çalışılan en yaygın karmaşık hastalıkların*



Şekil 11-2 Bir hemoglobin alt ünitesinin yapısı. Her bir alt ünite sekiz sarmal yapı barındırır, A-H. En çok korunmuş olan iki amino asit gösterilmiştir: His 92, hem demirinin kovalan bağlandığı histidin ve Phe42, hemdeki porfirin halkasının, katlanmış proteinin hem “cebi” içine doğru köşe oluşturduğu fenilalanin. β -globin molekülünde sırasıyla Phe42 ve His92 değişikliği görülen Hb Hammersmith ve Hb Hyde Park hakkındaki tartışmayı okuyunuz.

Örgütü’nün tahminlerine göre dünya nüfusunun en az %5’i klinikte önemli olan hemoglobin hastalıkları için genetik varyantlar taşımaktadır. Bu hastalıklar moleküler ve biyokimyasal patolojilerinin belki herhangi bir diğer genetik hastalık grubundan daha iyi anlaşılmış olması nedeniyle de ayrıca önemlidir. Hemoglobinopatiler derinlikle tartışılmadan önce, globin genlerinin ve hemoglobin biyolojisinin normal yönlerinin kısaca tanıtılması önemlidir.

Hemoglobinin Yapısı ve İşlevi

Hemoglobin omurgalılarıdaki kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyıcıdır. Her hemoglobin molekülünün dört alt ünitesi bulunur: iki α -globin ve iki β -globin (veya β -benzeri globin) zinciri. Her alt ünite bir polipeptid zinciri olan globin ile prostetik bir grup olan hem içerir; hem oksijene bağlanarak moleküle oksijen taşıma yeteneğini kazandıran demir içeren bir pigmenttir (Şekil 11-2). Erişkin insandaki temel hemoglobin olan Hb A, dört zincirin katlanıp birbirine eklenerek küresel bir tetramer oluşturduğu $\alpha_2\beta_2$ yapısındadır.

Evrin boyunca güçlü bir biçimde korunmuş proteinlerin tümünde olduğu gibi, globinlerin *tersiyer yapısı* da sabittir; hemen daima tüm globinlerde (zincir türüne bağlı olarak) yedi veya sekiz sarmal bölge bulunur (Şekil 11-2). Değişmez bir biçimde, bu tersiyer yapıyı bozan mutasyonların patolojik sonuçları vardır. Ek olarak, iyi korunmuş bir amino asiti değiştiren mutasyonlar ya da suyu molekülün içinden uzak tutan hidrofobik kabuğu oluşturan nonpolar amino asitlerden

birini değiştiren mutasyonlar, büyük olasılıkla bir hemoglobinopatiye yol açarlar (Şekil 11-2). Tüm proteinler gibi, globinin de duyarlı ve duyarsız bölgeleri vardır, ilkinde işlevi etkilemeden bir mutasyon bulunamazken, diğerindeki varyasyonlar daha rahat telafi edilirler.

Globin Genleri

$\alpha_2\beta_2$ yapısındaki Hb A’ya ek olarak, beş normal insan hemoglobini daha vardır; bunların her biri Hb A gibi, α veya α -benzeri iki zincir ile α dışı iki zincir içeren tetramerik yapıdadır (Şekil 11-3A). α veya α -benzeri zincir genleri kromozom 16 üzerinde ardışık bir düzende kümelenmişlerdir. Her homologda $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olarak gösterilen ve *birbirinin tamamen aynısı* olan iki α -globin geni olduğuna dikkat ediniz. Kromozom 11 üzerindeki β - ve β -benzeri globin genleri de yakın aile bireyleridir ve Bölüm 3’te anlatıldığı gibi ortak ata olan bir genden geldiği kuşkusuzdur (Şekil 11-3A). Bu yakın evrimsel ilişkiyi gösterir biçimde, β - ve δ -globinlerdeki 146 amino asitten yalnızca 10’u birbirinden farklıdır.

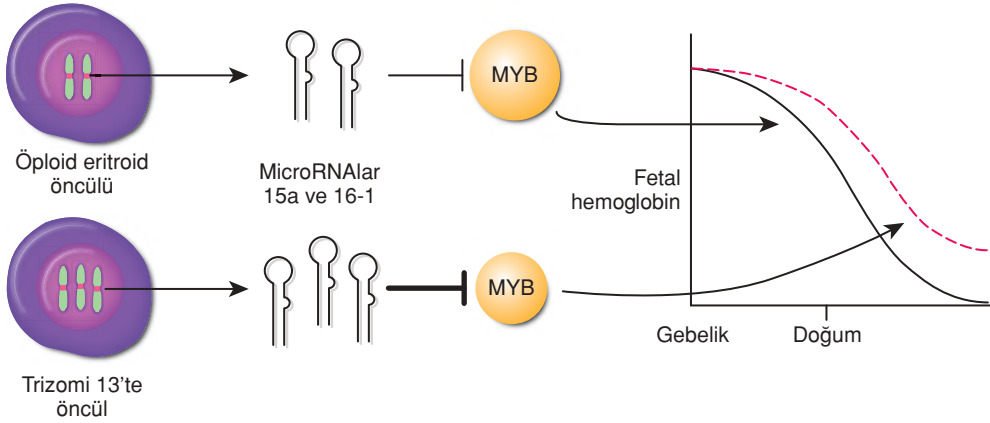
Globin Genlerinin Gelişimsel İfadesi ve Globin Değişimi

Çeşitli globin genlerinin ifadesi gelişim sırasında değişir, buna **globin değişimi** adı verilir (Şekil 11-3B). α - ve β -globin kümelerindeki genlerin aynı transkripsiyonel yönelimde düzenlenmeleri ve ilginç olarak her kümedeki genlerin, gelişim sırasında ifade edildikleri sırayla yerleşmeleri dikkat çekicidir. Globin sentezindeki değişikliklerle birliktedir (Şekil 11-3B). Dolayısıyla gestasyonun üçüncü haftasından sekizinci haftasına kadar yolk kesesinde üç embriyonik globin üretilir ama yaklaşık beşinci haftada hematopoezis yolk kesesinden fetal karaciğere doğru yer değiştirir. Fetal yaşam boyunca başlıca hemoglobin olan Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), doğumda toplam hemoglobinin yaklaşık %70’ini oluşturur. Ancak erişkinde Hb F, farklı bireylerde %1-5 arasında değişebilir de, toplam hemoglobinin yüzde birkaçından daha azını temsil eder.

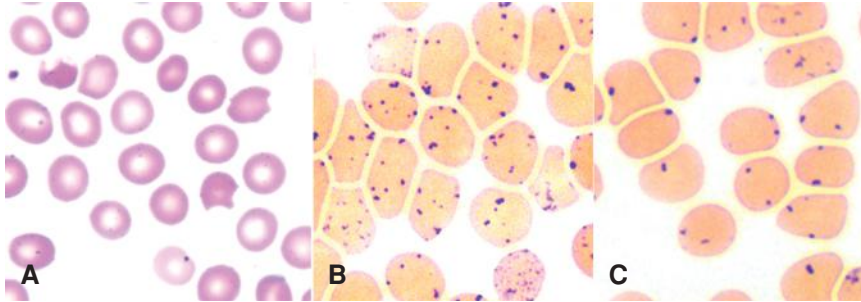
β -zinciri sentezi doğuma yakın dönemde belirgin hale gelir ve yaşamın 3. ayı civarında hemoglobinin hemen tamamı erişkin tip olan Hb A ($\alpha_2\beta_2$) olur (Şekil 11-3B). β -globin miktarını azaltan mutasyonlara bağlı hastalıklarda, örneğin β -talasemide (bkz. ilerideki tartışma), normalde erişkinlerde az miktarda üretilen γ -globin ve dolayısıyla Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) sentezini artırma stratejileri hastalığı iyileştirmede başarılı olmaktadır (bkz. Bölüm 13).

β -Globin Geni İfadesinin Gelişimsel Düzenlenmesi: Lokus Kontrol Bölgesi

Globin genlerinin ifadesini kontrol eden mekanizmaların aydınlatılması hem normal, hem patolojik biyolojik süreçler hakkında görüşler sağlamıştır. β -globin geni ifadesinin, *promoter* ve hemen komşu DNA’da yer alan iki *enhancer* tarafından kontrolü yalnızca kısmidir (bkz.



Şekil 11-7 Trizomi 13'te mikroRNA 15a ve 16-1 artışının fetal hemoglobin ifadesini nasıl yükseltebileceğini gösteren bir model. Normalde, bu mikroRNA'ların bazal düzeyi eritropoez sırasında MYB geni gibi hedeflerin ifadesini değiştirebilir. Trizomi 13 durumunda, bu mikroRNA'ların yüksek düzeyleri MYB ifadesinin daha fazla baskılanmasına yol açabilir, bu da fetal hemoglobinden erişime dönüşümün gecikmesine ve persistan fetal hemoglobin ifadesine neden olabilir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 11-8 β-talasemide β-zinciri eksikliğinin patolojik etkilerinden birinin görüntülenmesi: normal α zincirlerinin fazlası kırmızı kan hücresi içinde Heinz cisimcikleri oluşturacak şekilde çöker. Periferik kan yayması ve Heinz cisimciği preparatı. A-C, Periferik yayma (A) dalaktaki makrofajlar tarafından Heinz cisimciğinin çıkarılması sonucunda, kırmızı küre membranında yarım daire boşlukları bulunan "ısırık" hücrelerini göstermektedir. Heinz cisimciği preparatı (B) kontrolle karşılaştırıldığında (C) Heinz cisimciklerinin arttığı görülmektedir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

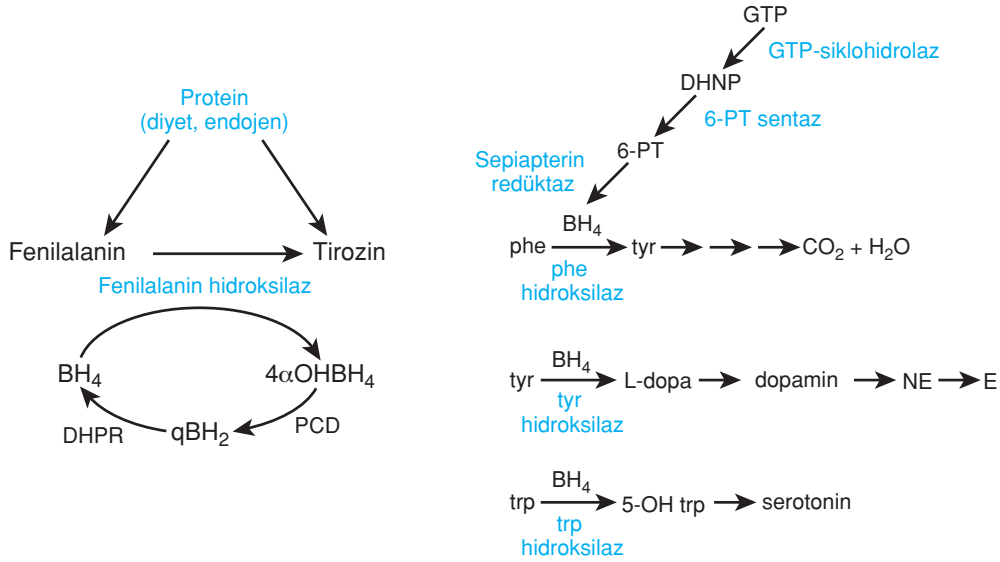
BCL11A, Erişkin Eritroid Hücrelerde γ-Globin Gen İfadesinin Sessizleştiricisi. Hb F düzeylerinin genetik modifiye edicilerinin, özellikle *BCL11A*'nın belirlenmesinin, büyük terapötik potansiyeli vardır. *BCL11A* geninin ürünü bir transkripsiyon faktörüdür ve normalde γ-globin ifadesini sessizleştirir, dolayısıyla postnatal yaşamda Hb F üretimini kapatır. Buna uygun olarak *BCA11A* etkinliğini postnatal yaşamda baskılayan ilaçlar Hb F ifadesini *artırarak*, dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen orak hücre ve β-talasemi hastalarına büyük yarar sağlayabilir (bkz. Bölüm 13). Günümüzde birçok laboratuvarında bu tip potansiyel ilaçları belirleyecek küçük molekül tarama programları üzerinde çalışılmaktadır.

Trizomi 13, MikroRNA'lar ve MYB, γ-Globin Gen İfadesinin Bir Diğer Sessizleştiricisi. MYB'nin γ-globin ifadesinin önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair GWAS bulgusu, beklenmedik bir yönden, trizomi 13 hastalarında gözlenen sürekli yüksek postnatal Hb F düzeylerinin temelini araştıran çalışmalardan destek

bulmuştur (bkz. Bölüm 6). İki miRNA, miR-15a ve miR-16-1, doğrudan MYB mRNA'sının 3'UTR bölgesini hedef alır ve böylece MYB ifadesini azaltır. Bu iki miRNA'nın genleri kromozom 13 üzerinde yerleşiktir; trizomi 13'teki fazladan kopyanın MYB ifadesini normal düzeyin altına indirdiği tahmin edilir; böylece γ-globin geninin normalde MYB proteini aracılığıyla düzenlenen postnatal baskılanması kısmen gevşetilerek Hb F artışına yol açar (Şekil 11-7).

Dengeli Olmayan Hemoglobinler. Dengeli olmayan hemoglobinler büyük ölçüde, olgun kırmızı kürelerde hemoglobin tetramerinin denatürasyonuna yol açan nokta mutasyonlarına bağlıdır. Denatüre globin tetramerleri çözünür değildir ve çökerek oluşturdukları inklüzyonlar (Heinz cisimleri) kırmızı küre membranının hasar görmesine katkıda bulunarak olgun kırmızı kürelerin vasküler ağaç içinde hemolizine yol açar (Şekil 11-8, β-talasemiye bağlı Heinz cismini göstermektedir).

Kararsız hemoglobin **Hb Hammersmith** zincirinde görülen amino asit değişikliği (β-zincir Phe42Ser; bkz.



Şekil 12-2 . Hiperfenilalaninemilerde etkilenen biyokimyasal yollar. BH₄, tetrahidrobiopterin; 4αOH BH₄, 4α-hidroksitetrahidrobiopterin; qBH₂, kinonoid dihidrobiopterin, hidroksilasyon reaksiyonlarında dihidropteridin redüktaz (DHPR) ile BH₄'e indirgenen oksitlenmiş ürün; PCD, pterin 4α-karbinolamin dehidrat; phe, fenilalanin; tyr, tirozin; trp, triptofan; GTP, guanozin trifosfat; DHNP, dihidroneopterin trifosfat; 6-PT, 6-piruviltetrahidropterin; L-dopa, L-dihidroksifenilalanin; NE, norepinefrin; E, epinefrin; 5-OH trp, 5-hidroksitriptofan.

TABLO 12-1 Hiperfenilalaninemilerde Lokus Heterojenitesi

Biyokimyasal Bozukluk	Insidans/10 ⁶ Doğum	Etkilenen Enzim	Tedavi
Fenilalanin Hidroksilaz Kodlayan Gendeki Mutasyonlar			
Klasik FKÜ	5-350 (topluma göre)	PAH	Düşük fenilalaninli diyet
Varyant FKÜ	Klasik FKÜ'den daha az	PAH	Düşük fenilalaninli diyet (FKÜ tedavisi için gerekenden daha az kısıtlanmış)*
FKÜ dışı hiperfenilalaninemi	15-75	PAH	Yok veya çok az kısıtlanmış düşük fenilalaninli diyet*
Tetrahidrobiopterin Metabolizması Enzimlerini Kodlayan Genlerdeki Mutasyonlar			
Bozulmuş BH ₄ geridönüşümü	<1	PCD DHPR	Düşük fenilalaninli diyet + L-dopa, 5-HT, karbidopa (+ DHPR hastaları için folinik asit)
Bozulmuş BH ₄ sentezi	<1	GTP-CH 6-PTS	Düşük fenilalaninli diyet + L-dopa, 5-HT, karbidopa ve farmakolojik dozlarda BH ₄

*BH₄ desteği her üç gruptan bazı hastalarda PAH aktivitesini artırabilir.

BH₄, Tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidropteridin redüktaz; GTP-CH, guanozin trifosfat siklohidrolaz; 5-HT, 5-hidroksitriptofan; PAH, fenilalanin hidroksilaz; PCD, pterin 4α-karbinolamin dehidrat; FKÜ, fenilketonüri; 6-PTS, 6-piruviltetrahidropterin sentaz.

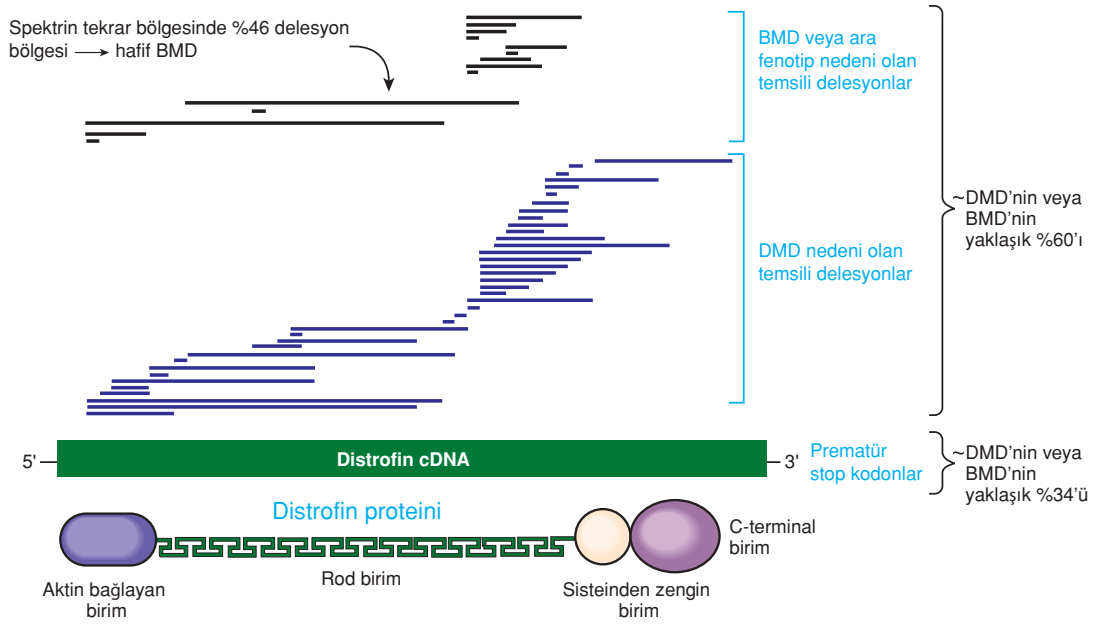
Aminoasidopatiler

Hiperfenilalaninemiler

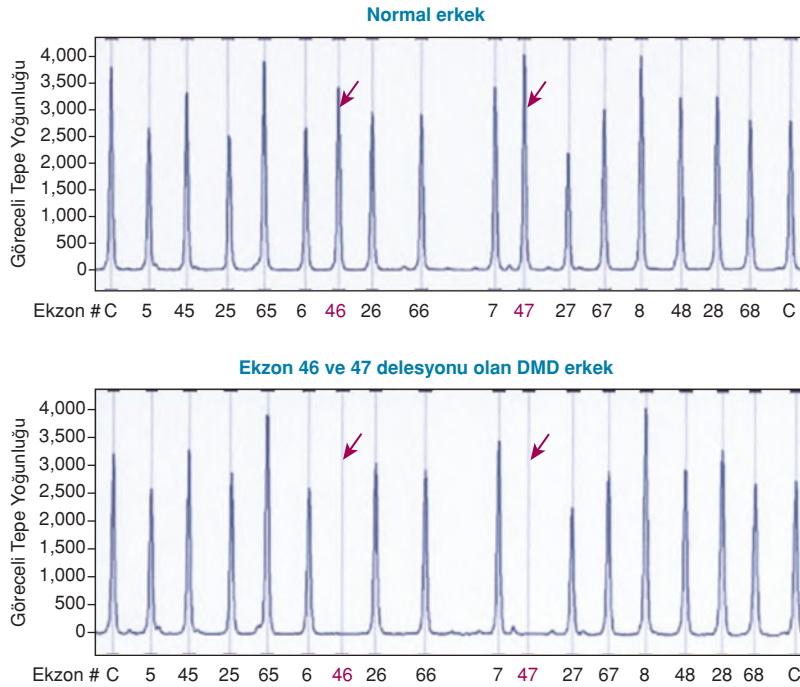
Kan fenilalanin düzeylerinde artışa yol açan anormallikler, özellikle PAH eksikliği veya **fenilketonüri** (FKÜ), enzim eksiklikleriyle ilişkili biyokimyasal genetiğin hemen her ilkesini sergiler. HPA'nın biyokimyasal nedenleri Şekil 12-2'de gösterilmiştir, bilinen beş HPA lokusundaki biyokimyasal bozukluklarla ilişkili hastalıkların temel özellikleri de Tablo 12-1'de sunulmuştur. Fenilalanin metabolizmasının genetik hastalıklarının tümü otozomal resesif durumlardır; PAH kodlayan

gendeki veya kofaktör görevi yapan tetrahidrobiopterin (BH₄) sentezi (ya da tekrar kullanımı) için gerekli genlerdeki işlev kaybı mutasyonlarına bağlıdır.

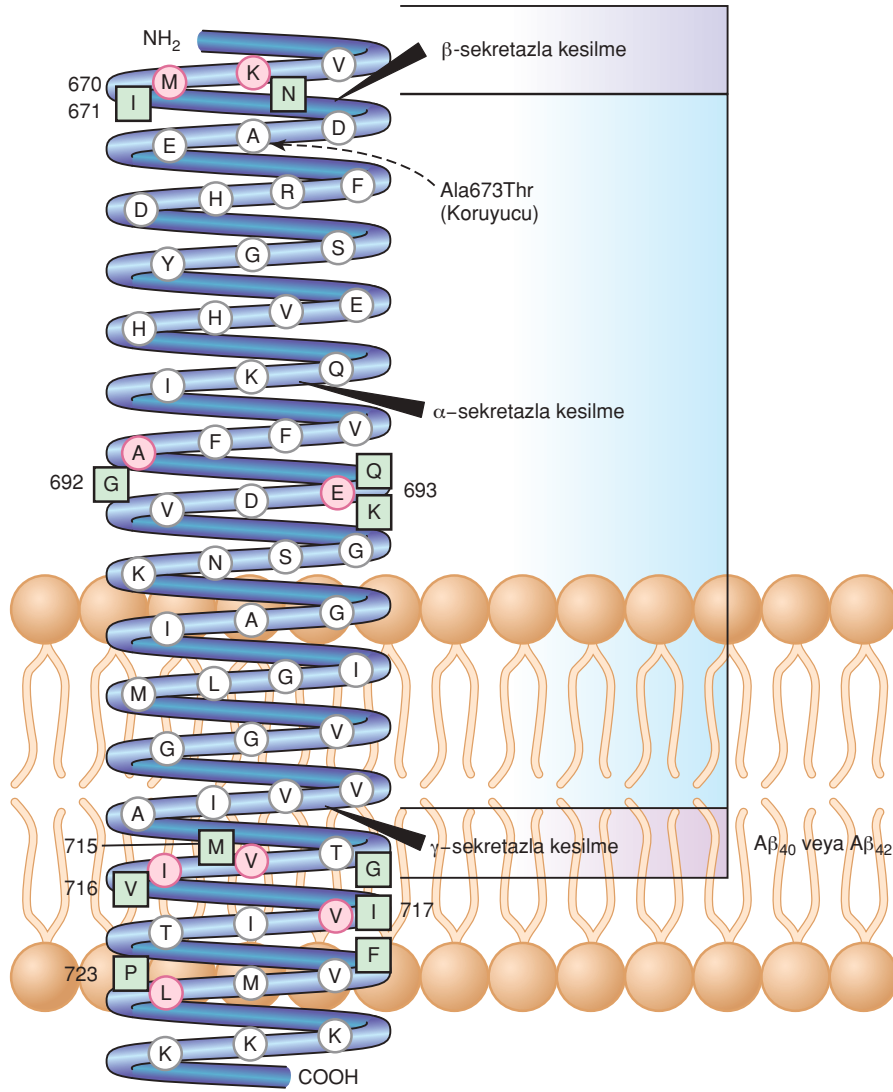
Fenilketonüri. Klasik FKÜ enzimopatilerin mükemmel bir örneğidir. Fenilalanini tirozine çeviren PAH enzimini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır (Şekil 12-2 ve Tablo 12-1). FKÜ hastalığının 1934'teki keşfi genetik bir bozukluğun bir zihinsel yetersizlik nedeni olarak ilk kez gösterilişiydi. FKÜ hastaları fenilalanini parçalayamadıkları için, vücut sıvılarında birikir ve



Şekil 12-18 Tüm distrofin proteininin ve karşılık gelen cDNA'nın gösterimi ile Becker musküler distrofisi (BMD) ve Duchenne musküler distrofisi (DMD) hastalarındaki temsili delesyonların dağılımı. Genin burada gösterilmeyen kısmı duplikasyonları DMD ve BMD allellerinin yaklaşık %6'sını kapsar. Aktin bağlayan birim proteini filamentöz aktin hücre iskeletine bağlar. Rod birimin N-terminal ve C-terminal birimleri arasında bir boşluk olarak işlev gördüğü varsayılmaktadır. Sisteinden zengin birim protein-protein etkileşimlerini yönetir. Büyük bir transmembran glikoproteinle ilişki kuran C-terminal birim (Şekil 12-19), üç distrofin-ilişkili proteinde bulunur: utrofin (DRP-1), DRP-2 ve distrobrevin. Protein birimleri ölçekli çizilmemiştir.



Şekil 12-19 Duchenne musküler distrofisi (DMD) tanısı için multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemiyle delesyonlar ve duplikasyonlar taranır. MLPA DMD geninin tüm 79 ekzonunun aynı anda, tek bir DNA örneğinde incelenmesini sağlar ve hem kadınlarda hem erkeklerde ekzon delesyonlarını ve duplikasyonlarını saptayabilir. Kapiller elektroforez ile amplifikasyon ürünlerinin ayırımından sonra amplifikasyon eğrisindeki her bir tepe, tek bir DMD ekzonunu temsil eder. Üst panel, Normal erkek örneğinde 16 ekzonun amplifikasyon profilleri. Kontrol (C) DNA eğrinin her iki başına eklenmiştir. MLPA DNA fragmanları büyüklüklerine göre sıralanır, dolayısıyla ekzonlar sıralı değildir. Alt panel, Ekzon 46 ve 47 delesyonu bulunan bir DMD hastasında karşılık gelen amplifikasyon profili. Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.



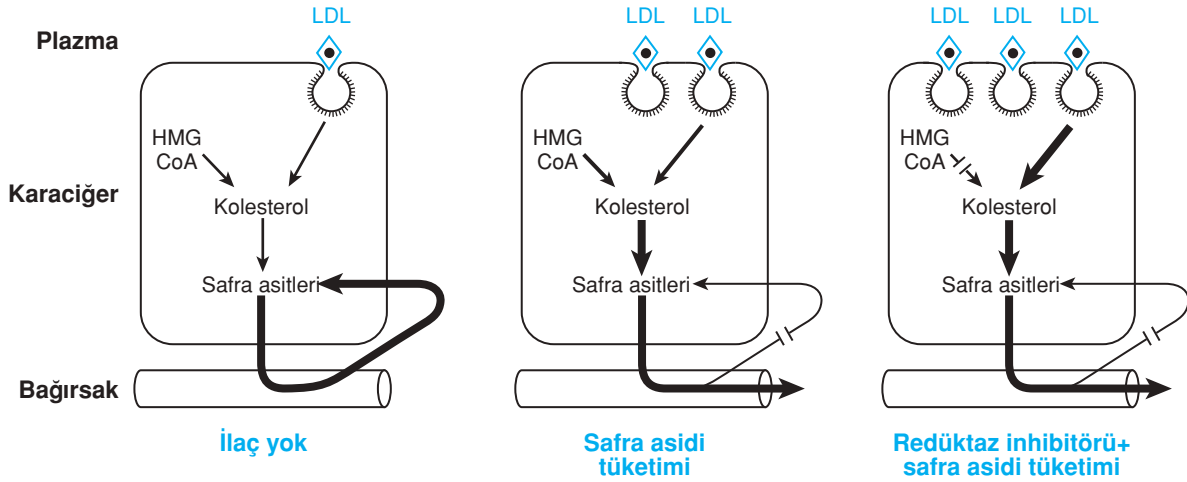
Şekil 12-25 Amiloid prekürsör protein (βAPP) topolojisi, α-sekretazla amiloidojenik olmayan kesimi ve amiloidojenik β-amiloid peptid (Aβ) üretimi için varsayılan β-sekretaz ve γ-sekretaz ile alternatif kesimi. Harfler β-amiloid prekürsör proteindeki amino asitleri kodlamaktadır, rakamlar etkilenen amino asitin pozisyonunu göstermektedir. *Missense* mutasyonların olduğu normal rezidüler *kırmızı daireler* içinde, çeşitli *missense* mutasyonları temsil eden amino asit rezidüleri *kutularda* gösterilmiştir. Mutant amino asit rezidüleri β-, α- ve γ-sekretaz kesilme bölgelerinin yanındadır (*siyah ok başları*). Mutasyonlar yabancı tip Aβ₄₀ peptidi yerine toksik Aβ₄₂ peptidinin birikimine yol açar. Koruyucu allel Ala673Thr yeri kesikli okla gösterilmiştir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

TABLO 12-6 Üç Yaygın Apolipoprotein E Polimorfizmindeki Amino Asit Değişiklikleri

Allel	ε2	ε3	ε4
Rezidü 112	Cys	Cys	Arg
Rezidü 158	Cys	Arg	Arg
Beyaz toplumlarda sıklık	%10	%65	%25
Alzheimer hastalarında sıklık	%2	%58	%40
Alzheimer hastalığına etkileri	Koruyucu	Bilinen yok	Alzheimer hastalığı genetik riskinin %30-50'si

Bu rakamlar tahminidir, allel sıklıkları yaş, cinsiyet, etnik kökene göre değişir.

Veriler türetilerek alıntı yapılmıştır: St. George Hyslop PH, Farrer LA, Goedert M: Alzheimer disease and the frontotemporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillary proteins. In Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, editors: The online metabolic & molecular bases of inherited disease (OMMBID). Available at: <http://www.ommbid.com/>.



Şekil 13-5 Ailesel hiperkolesterolemili heterozigot bireylerin tedavisinde 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG CoA redüktaz) inhibitörüyle, kolesevelam gibi safra asitlerini sekestre eden bir reaktifin birlikte kullanımının anlatımı. LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

sonucunda normale düşürülebilir. Dolayısıyla, büyük miktarlarda sodyum benzoatın hiperamonyemik hastalara verilmesi, idrarla atılan hippuratu oluşturan glisin ve amonyanın bağlanmasını zorlaştırır (bkz. Şekil 13-4). Böylece glisin sentezi artırılır ve oluşturulan her bir glisin molü için bir mol amonyak tüketilmiş olur.

Ailesel hiperkolesterolemide heterozigot bireylerdeki kolesterol seviyelerini düşürmek için amacıyla da benzer bir yaklaşım kullanılır (**Vaka 16**) (bkz. Bölüm 12). Kolesevelam gibi bir bileşiğin oral yoldan uygulanmasıyla safra asitleri, bağırsakta sekestre edilir, sonrasında tekrar emilmez ve dışkıyla atılırlarsa, kolesterolden safra asidi sentezi artar (Şekil 13-5). Hepatik kolesterol seviyelerindeki azalma, tek normal LDL reseptör geninden düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinin üretimini artmasına, LDL'ye bağlı kolesterolün artmış hepatik alımına ve daha düşük plazma LDL kolesterol seviyelerine neden olur. Bu tedavi, LDL reseptörü ile kolesterol alımının % 70'inin karaciğerde görülmesi nedeniyle plazma kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azaltır. Bu hastalık ve tedavi örneği ile önemli bir genel ilke gösterilmektedir: otozomal dominant hastalıklar bazen normal alelin ekspresyonu artırılarak tedavi edilebilir.

Enzim İnhibisyonu

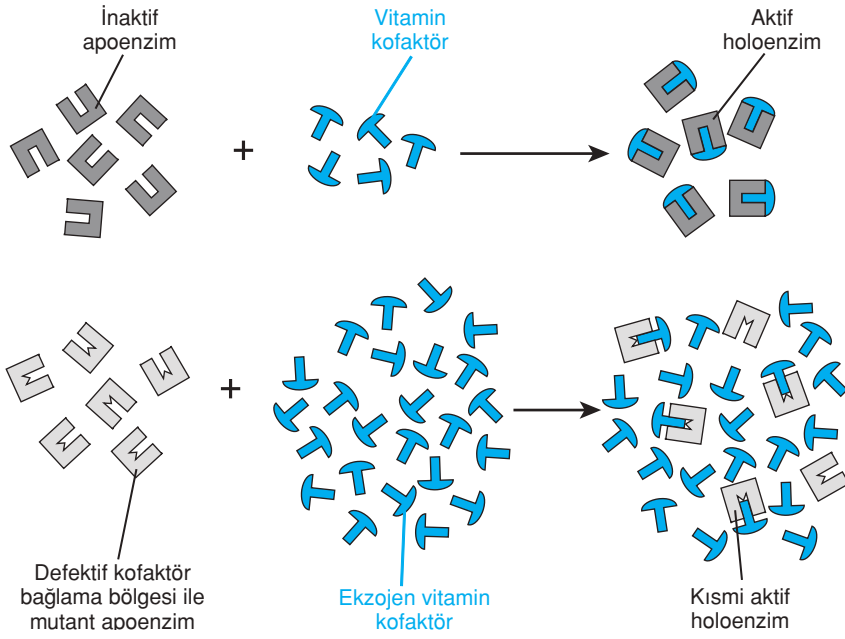
Enzimlerin farmakolojik inhibisyonu, bazen doğumsal metabolik hastalıkların tedavisinde metabolik anormalliklerin etkisini azaltmak için kullanılır. Bu ilke yine ailesel hiperkolesterolemide heterozigot bireylerin tedavisinde de vurgulanmaktadır. Eğer 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz veya HMG CoA redüktaz (kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim) enziminin güçlü bir inhibitörü olan statinler bu hastalarda karaciğerden de novo kolesterol sentezini azaltmada kullanılırsa, karaciğer bu durumu geriye

kalan sağlam LDL reseptör alelinden LDL reseptör sentezini artırarak telafi edecektir. Ailesel hiperkolesterolemide heterozigot bireylerde, LDL reseptörlerindeki artış tipik olarak plazma LDL kolesterol seviyesini %40 ile %60 oranında azaltırken; statinler kolesevelam ile birlikte kullanıldığında etki sinerjik olup kolesterol seviyelerinde daha büyük azalma elde edilebilir (bkz. Şekil 13-5).

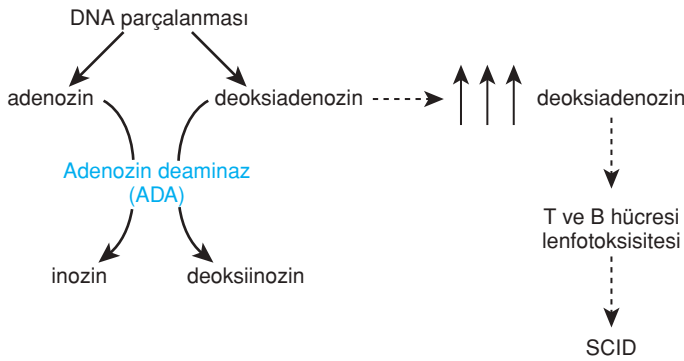
Reseptör Antagonizması

Bazı durumlarda, kalıtsal hastalığın patofizyolojisi, biyokimyasal bir yolağın veya sinyal yolağının artmış ve uygun olmayan aktivasyonundan kaynaklanır. Bu durumlarda, tedavi edici yaklaşım yolaktaki kritik basamakları antagonezmektir. Otozomal dominant bir bağ dokusu hastalığı olan **Marfan sendromu** (**Vaka 30**) için kullanılan deneysel tedavi bu yaklaşıma güçlü bir örnek oluşturmaktadır. Hastalık, hücre dışı matriksin önemli bir yapısal bileşeni olan fibrillin 1'i kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. Sendrom, aort anevrizması, pulmoner amfizem ve lens dislokasyonu gibi birçok bağ dokusu bozukluğu ile karakterizedir (Şekil 13-6).

Beklenmeyen bir şekilde, Marfan sendromunun patofizyolojisi, fibrillin-1 mikrofibrillerindeki azalmanın hücre dışı matriksin yapısı üzerindeki etkisi ile kısmen açıklanmaktadır. Mikrofibrillerin ana fonksiyonunun, *transforming* büyüme faktörü β (TGF- β)'yı, TGF- β 'nın büyük latent protein kompleksine bağlayarak, *transforming* büyüme faktörü β (TGF- β) sinyalini düzenlemek olduğu bulunmuştur. Marfan sendromunda mikrofibrillerin azalması, komplekse bağlanmamış TGF- β 'nın ve TGF- β sinyalinin lokal aktivasyonunun artışına neden olur. TGF- β sinyalinin artışının, Marfan sendromunda görülebilen birçok fenotipin, özellikle de bu hastalıkta en önemli ölüm nedeni olan iler-



Şekil 13-9 Yüksek doz kofaktör uygulanması ile bir mutant apoenzim-in cevap mekanizması. Vitamine cevap veren enzim defektleri, genellikle enzim proteinini (apoenzim) aktif hale getirmek için ihtiyaç duyulan normal kofaktör afinitesini (üstte) azaltan mutasyonlardan kaynaklanır. Kofaktörün, normal günlük gereksiniminin 500 katına kadar olan uygulamasıyla ortaya çıkan yüksek konsantrasyon varlığında, mutant enzim, biyokimyasal normalliği sağlayacak şekilde az da olsa yeterli bir aktivite kazanır. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 13-10 Adenozin deaminaz (ADA) adenozini inozine ve deoksiadenozini deoksinozine dönüştürüyor. ADA eksikliğinde lenfositlerdeki deoksiadenozin birikimi lenfotoksiktir, DNA replikasyonunu ve hücre bölünmesini engelleyerek hücrelerin ölmesine, dolayısıyla ağır kombine immün yetmezliğe (SCID) sebep olur. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

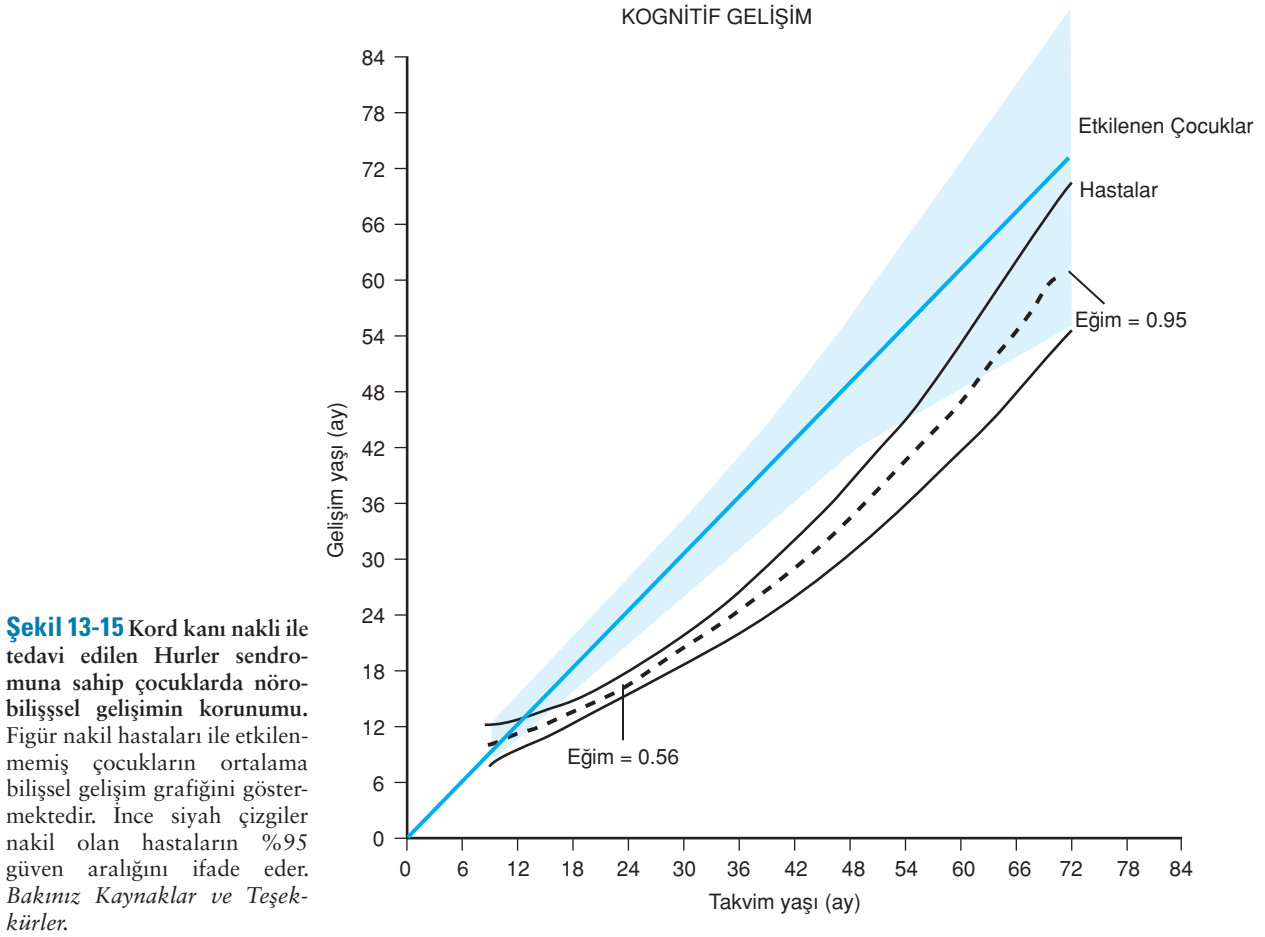
vermeyen hastalar genellikle *null* (boş/fonksiyon göstermeyen) aleller taşırlar ve bu nedenle de kofaktörün arttırılabileceği rezidüel sistatyonin sentaz aktivitesi yoktur.

Protein Arttırılması

Protein arttırılması ile ilgili ana prensipler Tablo 13-3'te özetlenmiştir. Protein arttırılması; etki gösterdikleri esas bölge plazma ya da ekstraselüler sıvı olan proteinlerin yer aldığı sadece birkaç hastalıkta rutin tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın en temel örneği olan hemofilide, kanama dönemleri uygun faktörler içeren plazma infüzyonu sonucunda engellenir ya da durdurulur (**Vaka 21**). Bu hastalığın tedavisindeki onlarca yıllık deneyim, özellikle hücre içi polipeptidlerin yerine konulması ile ilgili stratejilerde sorunlar olabileceğini göstermiştir. Bu sorunlar, bütün hastaları uygun sıklıkta tedavi etmek için yeterli miktarda protein sağlanmasının zorluğu, maliyeti, proteinin yarı ömrü ile uyumlu sıklıkta verilmesi gerekliliği (F8 yarı ömrü 8-10 saat) ve bazı hastalarda (klasik hemofili hastalarının %5'i) verilen proteine karşı nötralizan antikorların oluşumudur.

Enzim Replasman Tedavisi: Hücre içi bir enzimin ekstraselüler olarak yerine konulması

Adenozin deaminaz eksikliği. Adenozin demaminaz enzimi adenozinin inozine ve deoksiadenozinin deoksinozine deaminasyonunu katalizleyen pürin metabolizması için önemli bir enzimdir (Şekil 13-10). Otozomal resesif bir hastalık olan ADA eksikliğinde patoloji, lenfositlerde toksik pürinlerin özellikle de deoksiadenozinin birikimi ile oluşur. Birikim sonucunda hem hücre aracılı (T- hücre) hem de humoral immunitede yetersizlik, ADA eksikliğini şiddetli kombine immün yetmezliğin (SCID) bir nedeni haline getirir. Tedavi edilmeyen hastalar ilk iki yaş içerisinde enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilir. ADA eksikliğinin uzun dönem tedavisi günümüzde insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu bir donörden kemik iliği nakli yapılmasına güçlü bir alternatif olan gen tedavisi yöntemi ile hızla gelişmektedir. Sonraki bölümde bahsedilen değiştirilmiş siğir ADA enzimi verilmesi artık hastalığın uzun dönem yönetiminde ilk seçenek olmaktan çıkmış olup diğer tedaviler uygulanana kadar kısa dönemde etkili bir stabilizasyon önlemi olarak kullanılır.



olanlarda (α 1AT eksikliği gibi) sağlıklı karaciğer dokusunda büyüme ve normal pubertal gelişim sağlanmıştır.

Sorunlar ve Transplantasyonun Geleceği

Genetik hastalıkların tedavisinde transplantasyonun daha sık kullanımını iki ana problem sınırlandırır. Öncelikle, nakil sonrası mortalite hala önemlidir ve graftversus- host hastalığı ve immunsupresyon sonucu süperinfeksiyon riskiyle ilişkili morbidite göz ardı edilemez. Buna rağmen, nakil araştırmalarının en büyük hedefi olan immunsupresyon olmadan nakil yapılmasına adım adım yaklaşılmaktadır. Kemik iliği kaynaklı donör hücreleriyle karşılaştırıldığında kord kanı nakli yapılmış alıcılarda artmış tolerans olması bu alandaki ilerlemelere bir örnektir. Nakil ilişkili ikinci sorun ise tek istisnanın kord kanı olduğu, sınırlı organ bulunmasıdır.

Örnek olarak genetik hastalıklar dahil tüm endikasyonlar için her yıl Amerika'da 6000'den fazla karaciğer nakli yapılmakla birlikte, bu sayının iki katı kadar kişi nakil bekleme listesine eklenmektedir. Ek olarak, nakledilen organların yaşam boyu normal fonksiyon gördüğünün gösterilmesi gereklidir. Bu zorluklar için bir çözüm kök hücre-

nin ya genom düzenleme ya da gen tedavisi ile birlikte uygulanmasıdır. Burada, hastanın kendi kök hücreleri in vitro olarak kültüre edilip ya ilgili gen transfeksiyonu ile gen tedavisi yapılarak ya da CRISPR/Cas9 düzenleme ile düzeltilerek hastaya geri verilecek ve genetik olarak geri kazandırılmış hücreler etkilenmiş dokuda yeniden çoğalacaktır. Birçok farklı erişkin insan dokusunda kök hücrelerin tanımlanması ve gen aktarımı terapisindeki yakın zamanlı gelişmeler bu yöntem için ümit verici niteliktedir.

Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler. Yakın zamanda geliştirilen somatik hücrelerin uyarılması ile pluripotent kök hücre (iPSCs) oluşturma yeteneği nakil için bahsedilen sorunlar için uygun bir çözüm sunma potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşımda, cilt fibroblastları gibi somatik hücreler nakil ihtiyacı olan hastadan alınarak, ilgili organ hücrelerini oluşturacak şekilde farklılaşma için uyarılır. Örneğin, α 1-antitripsin geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonu bulunan α 1AT eksikliği (Bakınız Bölüm 12) hastasının fibroblast kültüründe ya gen düzenleme (önceki bölüme bakınız) ya da gen tedavisi (sonraki bölüme bakınız) ile düzeltme yapılabilir. Düzeltelen hücreler sonrasında karaci-

lır. Bunun bir örneği, **amniyon disrupsiyonu**, yani amniyotik dokunun lifleriyle fetal ekstremitenin parsiyel amputasyonudur. Amniyon disrupsiyonu klinik olarak sıklıkla, konstriksiyon halkalarının eşlik ettiği kısmi ve düzensiz parmak amputasyonlarının varlığında tanınır (Şekil 14-3).

Malformasyonların, deformasyonların ve disrupsiyonların patofizyolojik kavramları, doğum defektlerinin fark edilmesi, tanınması ve tedavisi için kullanışlı klinik rehberlerdir ancak bazen birbirleriyle çakışır. Örnek olarak, vasküler malformasyonlar distal yapıların dis-



Şekil 14-3 Amniyotik bantlarla ilişkili olarak ekstremit gelişiminin disrupsiyonu. Bu 26-haftalık fetüste başparmağın disrupsiyon nedeniyle hemen tamamen kaybolduğu ve geriye çok küçük bir parçasının kaldığı görülmektedir. Üçüncü ve beşinci parmaklarda, sırasıyla orta ve distal falanksalarda, konstriksiyon halkaları görülmektedir. Dördüncü parmak distal amputasyona uğramış ve ucunda küçük bir parça amniyon yapışık kalmıştır. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

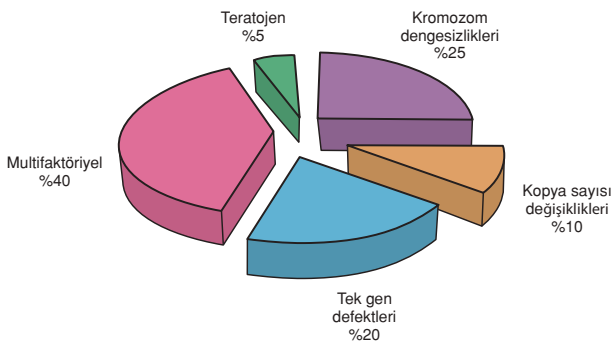
rupsiyonuna yol açabilir veya oligohidramniyosa yol açan ürogenital malformasyonlar fetal deformasyonlara neden olabilir. Dolayısıyla bir bireyde doğum defektlerinin belirli bir birlikteliği, malformasyon, deformasyon ve disrupsiyon kombinasyonlarını temsil edebilir.

Malformasyonların Genetik, Genomik ve Çevresel Nedenleri

Malformasyonların birçok nedeni vardır (Şekil 14-4). En yaygın görülenler arasında kromozom 21, 18 ve 13 ile ilgili otozomal trizomilerin sayılabileceği kromozom dengesizlikleri, malformasyonların yaklaşık %25'ine neden olur (bkz. Bölüm 6). Karşılaştırmalı genom hibridizasyonu (CGH veya aCGH; bkz. Bölüm 5) ile yapılan genom boyu dizinlerin klinik uygulamaya geçmesi, kopya sayısı varyantları (CNV) olarak da bilinen küçük *de novo* submikroskopik delesyonların ve/veya duplikasyonların, doğum defektleri olan bireylerde %10 kadar sık bulunabileceğini göstermiştir. İlave bir %20 ise tek gen mutasyonlarına bağlıdır. **Akondroplazi** ve **Waardenburg sendromu** gibi bazı malformasyonlar otozomal dominant özellikler olarak kalıttır. Ancak doğum defektleri görülen birçok heterozigot kişi, çok şiddetli olduğu için genetik ölümcül olan ve dolayısıyla ailelerde yalnızca izole vakalarda bulunan yeni mutasyonları temsil eder (bkz. Bölüm 7). **Smith-Lemli-Opitz sendromu** gibi otozomal veya **Lowe sendromu** gibi X'e bağlı kalıtılan diğer malformasyon sendromları ise resesif kalıtım şekli gösterir.

Büyük doğum defektlerinin yaklaşık %40'ını oluşturan bir diğer kısmında, belirlenebilir bir neden bulunmaz, ancak etkilenmiş çocukların ailelerindeki tekrarlanma sıklığı, arka plandaki toplum sıklığından daha yüksektir ve dolayısıyla bu defektler multifaktöriyel hastalıklar olarak düşünülür (bkz. Bölüm 8). Bu kategoride **yarık damakla birlikte olan veya olmayan yarık dudak** ve **konjenital kalp hastalıkları** gibi iyi bilinen doğum defektleri bulunur.

Doğum defektlerinin geriye kalan %5'inin, ilaçlar, enfeksiyonlar, alkol, kimyasallar veya radyasyon gibi belirli çevresel ajanlara temas edilmesiyle veya iyi kontrol edilmemiş maternal diabetes mellitus, maternal fenilketonüri gibi maternal metabolik hastalıklar nedeniyle oluştuğu düşünülür (bkz. Bölüm 12). Bu bölümde



Şekil 14-4 Tek gen defektlerinin, kromozom anormalliklerinin, kopya sayısı değişikliklerinin, multifaktöriyel özelliklerin ve teratojenlerin doğum defektlerine göreceli katkıları.



Şekil 14-8 Proteus sendromundan etkilenmiş bir çocukta büyümedeki düzensizliğin klinik sonuçları; yüzde, abdomende ve sağ bacakta konjenital bir segmental aşırı büyüme. Etkilenmiş çocuklar genellikle doğumda normal görünürler ancak ilk yıl içinde beden kısımlarında asimetrik ve orantısız aşırı büyüme ortaya çıkar. Venleri, kapillerleri ve lenfatikleri içerecek şekilde vasküler sistemde, ayrıca iskelette ve bağ dokusunda çeşitli malformasyonlar vardır. Hastalık kişilerde, hücre büyümesini artırıcı bir protein kodlayan *AKT1* geninde, etkinleştiren *de novo* mutasyonlar bakımından somatik mozaisizm bulunması ile ortaya çıkar, bu da etkilenmiş farklı kişilerin gövdelerinde düzensiz bir örüntü izlenmesini ve hastalığın her zaman sporadik görülmesini açıklar. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*

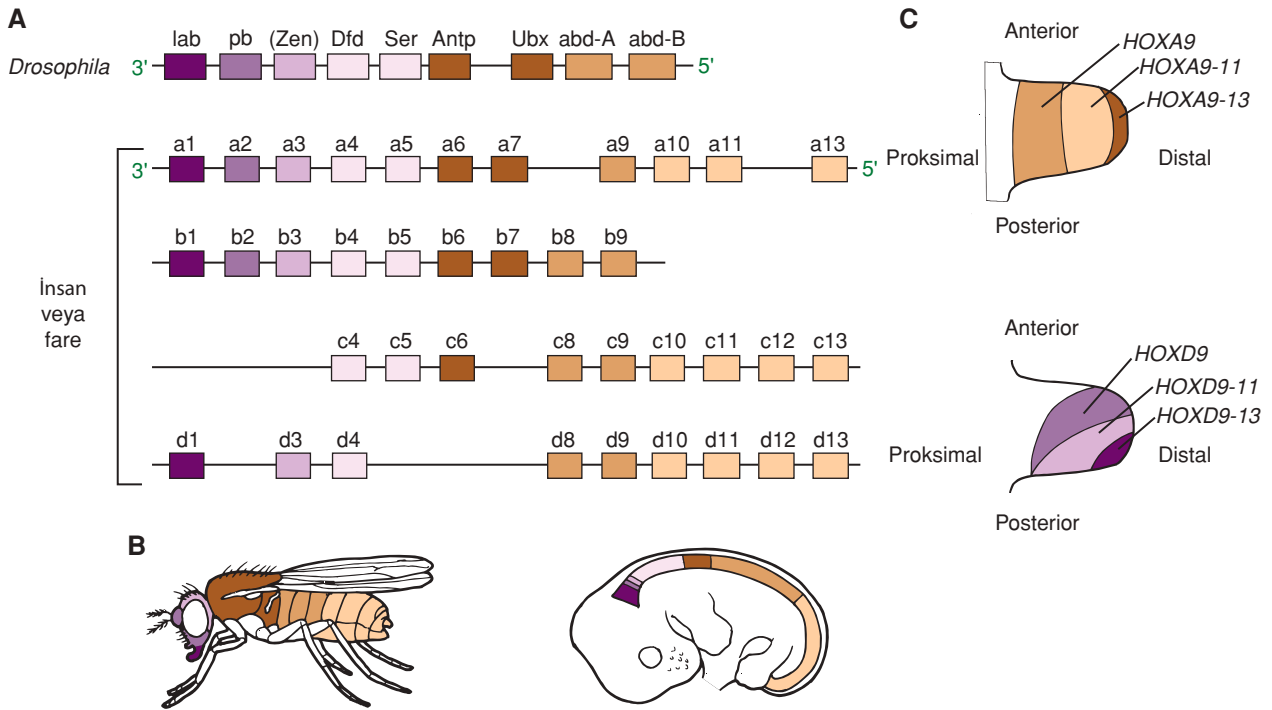
Organizmanın eksenini belirlendikten sonra, embriyo bu eksen üzerine bir kalıp programı kurar. Kavramsal olarak, eğer **eksen** oluşturulması, gelişmemiş bir hücre kitlesine bir çizgi çekilmesi ve ne tarafın baş ne tarafın kuyruk olacağının belirlenmesi olarak ele alınırsa, **kalıp** oluşturulması da embriyonun segmentlere bölünerek bu segmentlere baş, toraks ve abdomen gibi kimlikler verilmesidir. İzleyen bölümde tartışılan *HOX* genleri anterior-posterior eksen boyunca gelişecek farklı yapıların belirlenmesinde başlıca rol oynar. Bu kalıp belirleme programlarının en son sonucu, hücrelerin ve hücre gruplarının birincil olarak organizma içerisindeki yerleri ile ilişkili birer kimlik edinmeleridir. Bu kimlik daha sonra gelişimin nasıl ilerleyeceğini belirleyen bir yönerge olarak kullanılır.

Kalıp Oluşturulması ve *HOX* Gen Sistemi

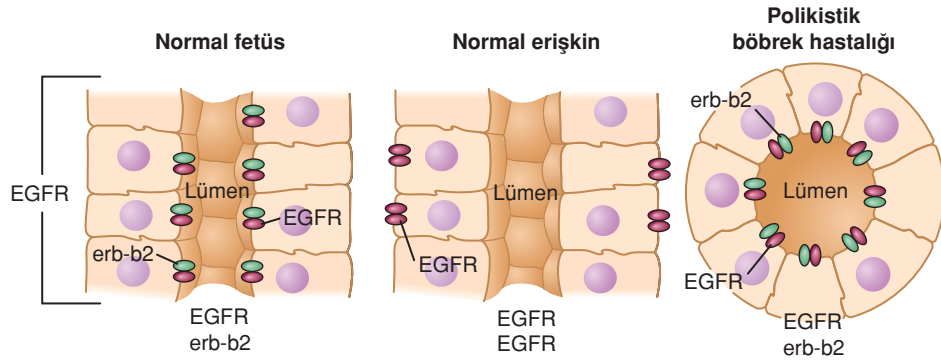
İlk defa *Drosophila melanogaster* adlı meyve sineğinde tanımlanan *homeobox* (*HOX*) gen sistemi gelişimsel biyolojide örnek bir çerçeve oluşturur. *HOX* genlerinin adı kodladıkları proteinlerin, korunmuş bir DNA-bağlayan

motif içeren *homeodomain* adlı transkripsiyon faktörleri olmasından gelir. *Homeodomain* kodlayan gen segmentine *homeobox* denir, dolayısıyla bu gen ailesine de *HOX* adı verilir.

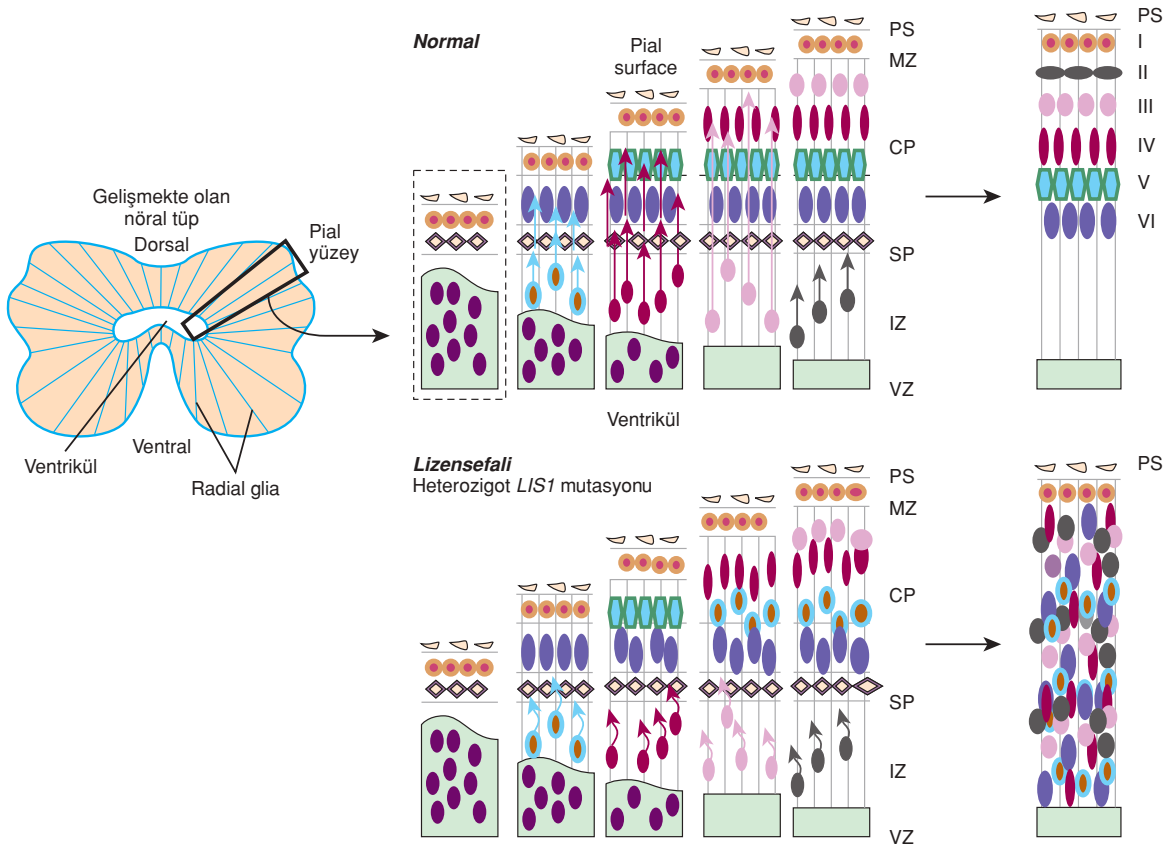
Birçok hayvan türünde *HOX* genleri vardır ve bu genler tarafından kodlanan *homeodomain*ler benzerdir; ancak farklı türlerde farklı sayılarda *HOX* genleri bulunur; örneğin meyve sineğinde 8 ve insanlarda yaklaşık 40 kadar vardır. İnsandaki 40 *HOX* geni dört ayrı kromozomda dört küme halinde düzenlenmiştir. Çarpıcı olarak, genlerin kümeler içindeki sıralamaları türler arasında korunmuştur. İnsanda *HOX* geni kümeleri (Şekil 14-15) bir dizi gen duplikasyonu sonrasında oluşmuştur, kavramsal olarak Bölüm 11'de globin gen ailesinin evrimi için anlatılan olaylara benzerdir. Başlangıçta çok eski olaylar, atadan gelen orijinal *HOX* genlerinin tek bir kromozom üzerinde ardışık duplikasyonuna neden olmuştur. Bu tek *HOX* geni kümesinin daha sonraki duplikasyonları ve yeni gen kümesinin genomdaki diğer bölgelere yerleşmeleri insanlarda (ve diğer memelilerde) *HOXA*, *HOXB*, *HOXC* ve *HOXD* adlı dört ayrı



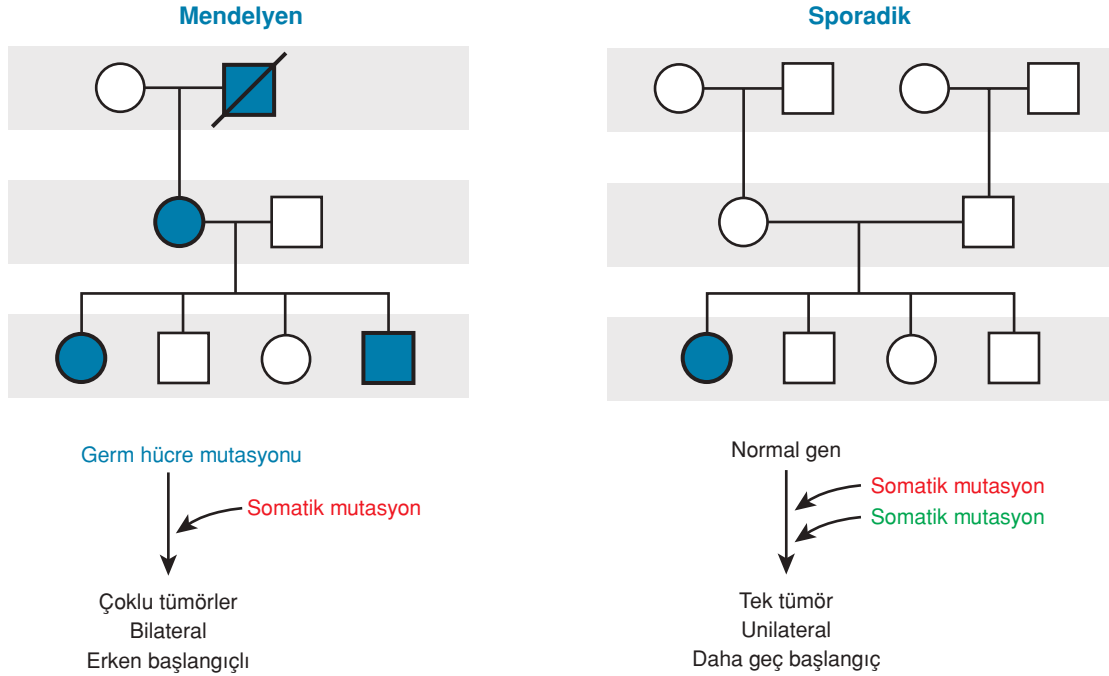
Şekil 14-15 *HOX* genlerinin etkisi ve düzenlenmesi. **A**, Omurgalıların ve omurgasızların ortak bir atasından gelen *HOX* geni, memelilerde dört kopya haline gelmiş ve orijinal kümenin üyeleri kaybolmuştur. **B**, Gelişmekte olan embriyoların anterior-posterior eksenini boyunda komşu bölgelerde ifade edilen *HOX* genleri kombinasyonu, kendine özgü bir gelişimsel kadere yönlendirir (sinek ve insan embriyosu segmentlerinde renkli kodlanmıştır). **C**, Gelişmekte olan ekstremitelerde, proksimal-distal ve anterior-posterior eksenleri boyunda gelişimsel kaderi belirlemeye yardımcı olan komşu bölgelerde *HOXA* ve *HOXD* genlerinin farklı kombinasyonları ifade edilir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 14-20 Normal bir fetüste, normal bir erişkinde ve polikistik böbrek hastalığı bulunan bir hastada epitel dokusunda epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) polarizasyonu. Polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda ve fetal hücrelerde apikal hücre membranlarında EGFR ve erb-b2 heterodimerlerinin ekspresyonu izlenir. Normal erişkinlerde, tübüler epitelde bazolateral membranda EGFR'nin homodimerik kompleksleri ifade edilir. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 14-21 Normal kortikal gelişimde nöronal migrasyonun rolü ve lizensefaliye yol açan *LIS1* mutasyonu için heterozigot bireylerdeki bozulmuş migrasyon. *Üstte*, faredede normal gelişmekte olan bir nöral tüpten alınan radial kesit, ventriküler zon (VZ) bölgesindeki öncül hücreleri göstermektedir. Bu hücreler bölünerek postmitotik hücrelere farklılaşır ve gliadan oluşan bir şablon boyunca radial tarzda göç eder. Farklı şekiller ve renkler, göç ederek çeşitli kortikal katmanları oluşturan hücreleri temsil etmektedir: IZ, *intermediate zone*; SP, *subplate*; CP, *cortical plate*; MZ, *marginal zone*; PS, *pial surface*. Normal korteksin seçilebilen ve kortikal tabakanın bölgelerini oluşturan altı katı (moleküler, eksternal granüler, eksternal piramidal, internal granüler, internal piramidal, multiform) I'den VI'ya kadar numaralanmıştır. *Altta*, Lizensefalide anormal migrasyon ve normal kortikal gelişimin sekteye uğraması. *Bakınız Kaynaklar ve Teşekkürler.*



Şekil 15-6 Retinoblastom ve ailesel kolonik polipozis gibi mendelyen ve sporadik kanser tiplerinin karşılaştırılması. Tartışma için metne bakınız.

durumda işlev kaybı bir hücrede oluşan iki somatik olaydan kaynaklanır.

Bu çift vuruş modeli artık retinoblastomun yanı sıra ailesel polipozis koli, ailesel meme kanseri, nörofibromatozis tip 1 (NF1), Lynch sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gibi birçok kalıtsal kanserin açıklaması olarak yaygın kabul görmektedir.

Otozomal Dominant Kanser Sendromlarında Tümör Baskılayıcı Genler

Retinoblastom

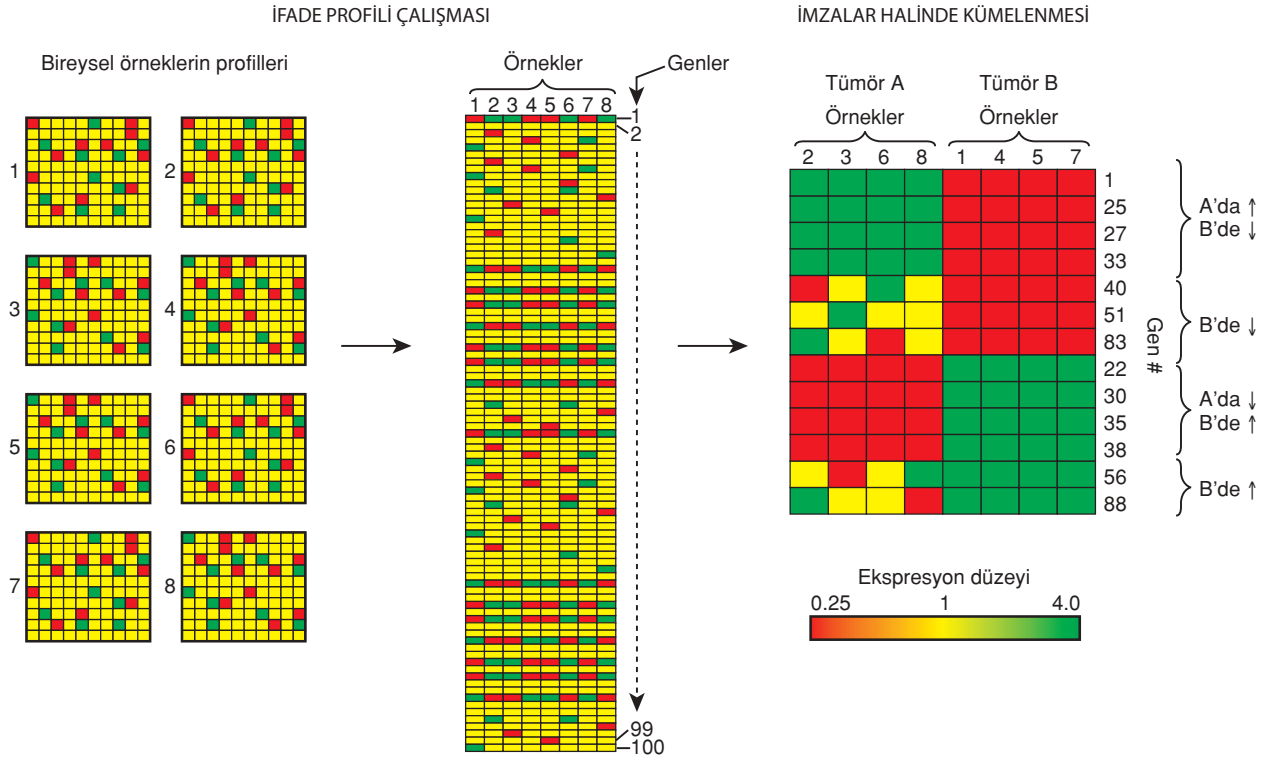
Retinoblastom TBG mutasyonlarının yol açtığı hastalıkların bir prototipidir ve yaklaşık 20.000 doğumda bir gibi bir sıklıkla, bebeklerde retinanın nadir görülen malign bir tümörüdür (Şekil 15-7) (Vaka 39). Retinoblastom tanısını genellikle etkilenmiş gözün çıkarılması izler, ancak erken evrede tanı almış daha küçük tümörler lokal tedaviyle izlenebilir ve görme korunabilir.

Retinoblastom vakalarının yaklaşık %40'ı kalıtsal formdadır, burada çocuk (yukarıda tartışıldığı ve Şekil 15-6'da gösterilen ailede temsil edildiği gibi) *RB1* mutasyonu yönünden ya heterozigot olan ya da daha nadiren germ hücre mozaizmi bulunan annesinden ya da babasından mutant *RB1* allelini kalıtır (bkz. Bölüm

7). Bu çocuklarda, mutant *RB1* allelini vücuttaki bütün diğer hücreler gibi kalıtsal olarak taşıyan retina hücreleri, normal olan diğer allelde ortaya çıkacak somatik bir mutasyonla her iki *RB1* kopyasını da kaybederse, tümör gelişimi başlayabilir (Şekil 15-8).

Hastalık dominant bir özellik olarak görünür, çünkü çok sayıda primordiyal retinoblast bulunması ve bunların yüksek proliferasyon hızı, zaten bir *RB1* mutasyonu taşıyan 10^6 'dan fazla retinoblastın en az birinde, ikinci bir vuruşla somatik mutasyon oluşması olasılığını yükseltir. İkinci vuruş riskinin böyle yüksek olması, sıklıkla birden fazla hücrede oluşmasına ve dolayısıyla heterozigotlarda tümörün birçok bölgede birden ortaya çıkmasına neden olur, öyle ki bir gözde **multifokal tümörler**, her iki gözde tümörler (**bilateral retinoblastom**) veya her iki gözde ve pineal bezde tümörler ("trilateral" retinoblastom) oluşabilir. Diğer yandan, ikinci vuruş şansa bağlıdır ve gerçekleşmesi %100 değildir; dolayısıyla retinoblastomun penetransı %90'dan büyük olsa da tam değildir.

Retinoblastomun geriye kalan %60'ı sporadiktir; bu vakalarda tek bir retinal hücrede *her iki RB1* alleli şans eseri ve birbirinden bağımsız olarak mutasyona uğrar ve işlev kaybeder, çocuğun kalıtımla aldığı bir germ hücresi *RB1* mutasyonu yoktur. Bir hücrede iki vuruş istatistiksel olarak nadir bir olay olduğu için de genellikle sadece tek bir klonal tümör vardır; retinoblastom



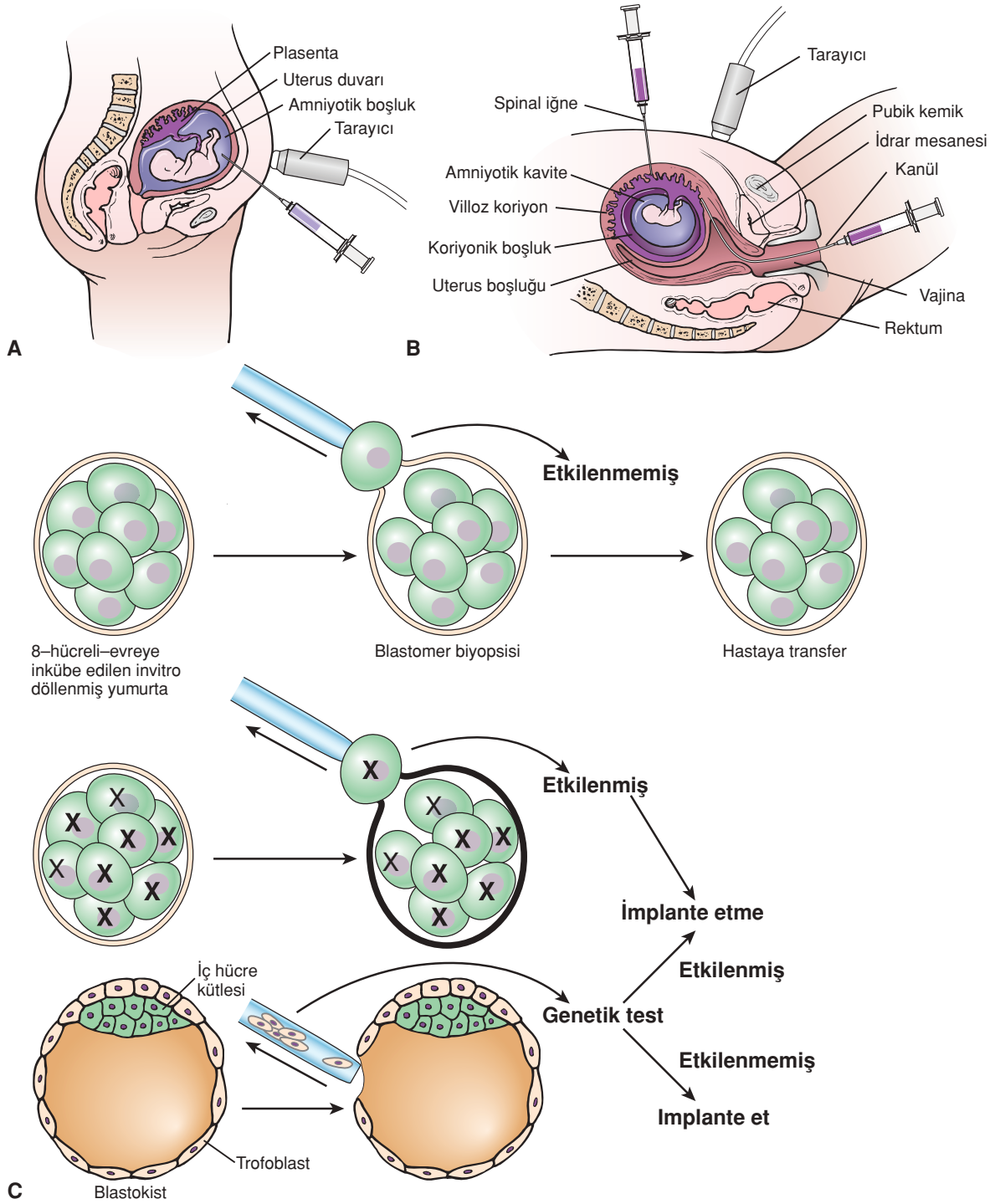
Şekil 15-12 Sekiz örnek ve 100 geni içeren hayali bir gen ifade profili çalışmasının diyagramı. *Solda*, Cam veya silikon çipler üzerine sıralanmış gen dizileri, sekiz farklı örneğin ortak bir standart ile karşılaştırmalı hibridizasyonu için kullanılmaktadır. *Kırmızı* kontrole göre azalmış ifadeyi, *yeşil* artmış ifadeyi, *sarı* değişmemiş ifadeyi göstermektedir. (Şemada *kırmızı*, *sarı* ve *yeşil* azalmış, değişmemiş ve artmış ifadeyi temsil etmekle birlikte, gerçek bir deneyde *kırmızı* ve *yeşil* tonları miktarla ilgili okumada bir süreklilik sağlar.) *Ortada*, 800 ifade ölçümünün tümü düzenlenerek, her bir genin görece ifadesi (1'den 100'e kadar) bir sütunda yukarıdan aşağı örnek numarasıyla birlikte sıralanır. *Sağda*, İmzalar halinde kümelene yalnızca, örnek kümeleri arasında korelasyon görülen 13 genle sınırlıdır. Bazı genler iki tümörde resiprokal (yüksek-düşük) ifade gösterir; diğerlerinin bir tümörde artış ve azalış yönünden korelasyonu varken, başka bir tümörde yoktur.

Gen ifadesi kümeleri bundan sonra test edilerek ilgililenen örnekte belirli özelliklerle korelasyon göstermediği belirlenebilir. Örneğin profil çıkarılarak, bir gen kümesinin ifade profilinin A tümörü örneklerinde B tümörü örneklerinden daha sık bulunup bulunmadığı, buna karşılık bir başka gen kümesinin ifade profilinin ise B tümörü örneklerinde A tümörü örneklerinden daha sık görülüp görülmediği incelenebilir. Gen kümelerinden ifadesi birbiriyle korelasyon gösterenler veya belirli bir örnek kümesiyle korelasyon gösterenler bu örneklerle özgü **ifade imzası** oluştururlar. Şekil 15-12'deki hipotetik profillerde belirli genlerin korelasyon gösteren ifadeleri tümör A için bir imza oluştururlar; tümör B'nin ise, bu 100 genin farklı bir alt kümesinin korelasyon gösteren ifadesinden türetilen bir imzası vardır.

Gen İmzalarının Uygulanması

Gen ifadesi profili uygulanarak yapılan tümör tiplendirmeleri birkaç bakımdan kullanışlıdır:

- İlk olarak, patoloğların tümörleri karakterize etmek için uyguladıkları histolojik görünüm, sitogenetik belirteçler ve özgül belirteç proteinlerin ifadesi gibi standart kriterleri tamamlayan yollarla, farklı tümörleri ayırt etme yeteneğimizi artırır. Farklı tümör tiplerinin imzaları (tümör A ve tümör B gibi) bilinen örnekler üzerinden bir defa tanımlandığı zaman, *bilinmeyen* tümör örneklerinin ifade profilleri tümör A'nın ve tümör B'nin ifade imzalarıyla karşılaştırılarak, profillerinin A ve B imzalarıyla ne kadar uyumlu olduğuna göre, A-benzeri, B-benzeri veya hiçbir biçiminde sınıflanabilir. Patoloğlar çok farklı tedavi yaklaşımları gerektiren tümörler arasında zor ayrımları yapabilmek için ifade profillemesini kullanmışlardır. Bunlar arasında büyük B hücreli lenfomanın Burkitt lenfomadan, primer akciğer kanserlerinin baş ve boyun bölgesinden köken alarak akciğere metastaz yapan skuamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmesi ve metastazlarına bakılarak sınıflanamayan kriptik bir primer tümörün doku kökeninin belirlenmesi sayılabilir.

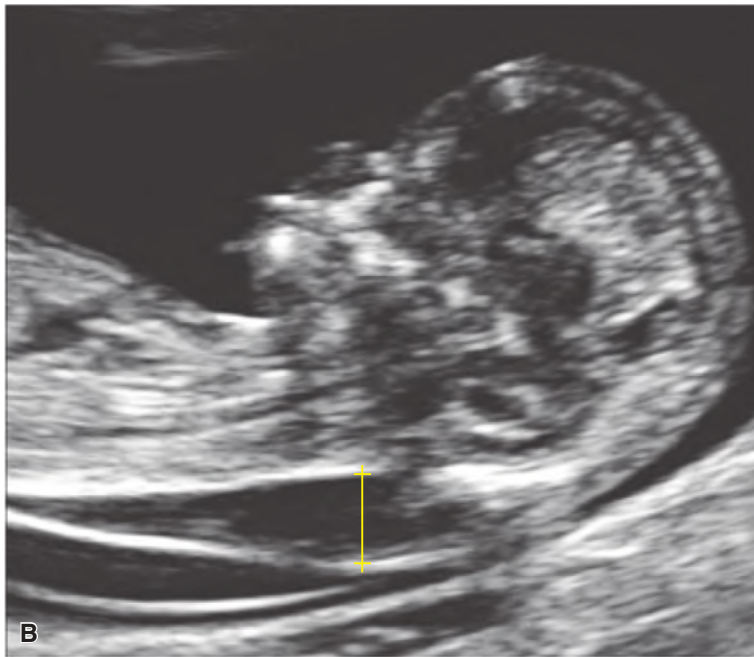
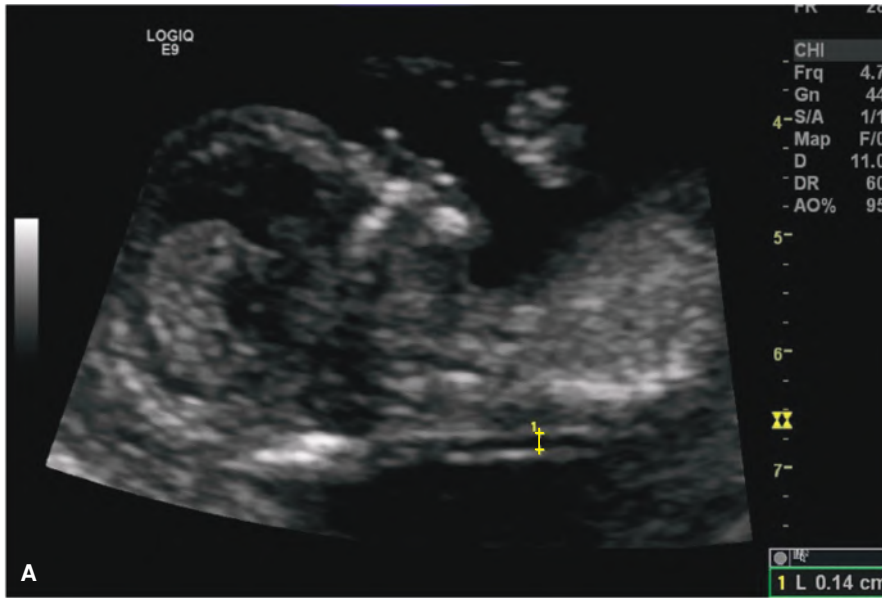


Şekil 17-1 A, Amniosentez. Transabdominal şekilde bir iğne ile amniyotik boşluğa girilir ve tanısal çalışmalar (örneğin, kromozom çalışmaları, enzim ölçümleri veya DNA analizi) için şırınga yardımı ile amniyotik sıvı örneği (genellikle yaklaşık 20 mL) alınır. Bu işlemden önce veya bu işlem sırasında rutin olarak ultrason incelemesi yapılır. B, Koryonik villus örnekleme (CVS). İki alternatif yaklaşım vardır: transservikal (flexible bir kanül yardımıyla) ve transabdominal (spinal iğne ile). Her iki yaklaşımda da başarı ve güvenlik ultrason görüntülemesinin kullanılmasına bağlıdır. C, Preimplantasyon genetik tanı (PGD). Yumurtalar toplanır ve in vitro fertilizasyon için kullanılır. Blastomer biyopsisi için dölenen embriyolar üç gün boyunca kuluçkaya yatırılırlar, 8-16 hücreli evrede tek blastomere uzaklaştırılır ve kromozom anomalisi veya mendel bozukluğu açısından genetik testler uygulanır. Bu örnekte, embriyo etkilenmiştir ("X") ve test sonrasında implante edilmeyecektir. Blastosist biyopsisi olarak yaklaşık beş trophoektoderm (plasentayı yapacak olan, embriyo proper yapısına katılmayacak olan) hücresi alınır ve test edilir. Gebeliği oluşturmak üzere hastanın uterusuna sadece etkilenmemiş embriyolar implante edilecektir.

TABLO 17-6 Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testlerinde Kullanılan Parametrelerde Yükselme ve Düşmeler

	Birinci-Trimester Tarama			İkinci-Trimester Tarama			
	Ense Saydamlığı	PAPP-A	Serbest Beta-HCG	uE3	AFP	hCG	Inhibin A
Trizomi 21	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Trizomi 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	—
Trizomi 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	—
Nöral tüp defekti	—	—	—	—	↑↑	-	—

AFP, Alfa-fetoprotein; β -hCG, *human chorionic gonadotropin* β subunit; PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*; uE3, *unconjugated estriol*.



Şekil 17-6 11 haftalık gebelikte ense saydamlık ölçümleri. Ense saydamlığı, fetüsün ultrasonografik “sagittal kesitinde” derinin altında karanlık, eko-içermeyen bir bölge olup, sarı bir çizgi ile birbirine bağlanmış iki “+” işareti ile işaretlenmiştir. Ortalama ense saydamlığı gebeliğin 11. haftasında 1,2 mm (2 mm’ye kadar 95. persantil) ve gebeliğin 14. haftasında 1,5 mm (2,95 mm’ye kadar olan 95. persantil)’dir. A, Normal bir 11 haftalık fetüste, bu gestasyonel yaştaki normal fetüs için ortalama. 1,2 mm’lik ense saydamlığı, B, 5,9 mm’lik artmış ense saydamlığı, ortalamanın yaklaşık 20 standart sapma üzerinde olup Down sendromu için büyük ölçüde artmış risk ile ilişkilidir. Bkz. Kaynaklar ve Atıflar

THOMPSON & THOMPSON

TIBBİ GENETİK

SEKİZİNCİ
BASKI

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG

Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG

Huntington F. Willard, PhD

Genetikteki en yeni değişiklikleri yansıtacak biçimde güncellenen **Thompson & Thompson Tıbbi Genetik** hızlı bir evrimden geçen bu büyüleyici alandaki en beğenilen metinlerden biridir.

İnsan genetiğinin klasik ilkeleri ile modern moleküler genetiği bütünleştiren bu basımda, geniş bir genetik hastalık grubunu anlamaya yardımcı çeşitli öğrenme araçları kullanılmıştır.

- Güncellenmiş grafikler, renklendirilmiş metin, gösterimler, çizimler ve genetik hastalıkların klinik fotoğrafları ile **ilgi duyarak** öğrenin.
- Genetikteki en güncel akımları yakından izleyebilmek için, **alandaki ulaşılabilir en son içeriği inceleyin.**
- **Hastalık kalıtımı, patogenezi, tanı, yaklaşım ve danışma** genel ilkelerini sergileyen ve pekiştiren ikişer sayfalık **klinik vaka çalışması bölümü** avantajlarından yararlanın.
- **Eleştirel düşünme becerilerinizi geliştirin ve bilgiyi daha iyi hatırlayın.** Her bir bölüm gözden geçirilen konuyla ilgili ve yanıtları kitabın arka kısmında verilen hızlı genetik “sorular” ile biter.

Orjinali “Thompson & Thompson Genetics in Medicine Eighth Edition” olarak yayınlanan bu kitabın Türkçe çevirisi Elsevier sözleşmesi altında yayınlanmaktadır

