Bölüm
130

GENETİK HASTALIKLAR YÖNETİMİ

Ömer Faruk KARAÇORLU[1]

GİRİŞ

Organizmaların kalıtımlarını ve farklılıklarını işlevsel olarak biyolojik bilimlerden genetik incelerken; insanlarda görülen hastalıkların genlerle ilişkisini ve kalıtımını araştıran temel ilkeler, tıbbi bilimler içerisinde özelleşmiş olan medikal genetik disiplininden kaynaklanmaktadır. Bu ilkeler, hem laboratuvar hem de klinik açıdan genetik hastalıkların aydınlatılmasında etkin rollere sahip olan tıbbi genetik anabilim dalının çerçevesini oluşturmaktadır.

Genetik biliminin XX. yüzyılın ikinci yarısında gelişen yeni teknolojiler ile birlikte ilerleme kaydetmeye başlamasının ardından İnsan Genom Projesinin[(1)] 2000'li yılların başlarında tamamlanmasıyla genetik hastalıkların tanınması için gerek laboratuvar tekniklerinde gerek klinik değerlendirmede büyük atılımlar gerçekleşmiştir.

Genetik hastalıklara temel yaklaşım amacıyla, başlıca genetik hastalık gruplarının oluşum mekanizmalarını ve bu hastalıkların genetik laboratuvarlarında hangi genetik tanı yöntemleri ile araştırıldığını incelemek gerekmektedir. Bununla birlikte genetik danışmanlık ilkelerine, genetik hastalıkların yönetimi konusunda önemli hususlara ve genetikte güncel gelişmelere de yer vermek büyük katkı sağlayacaktır.

GENETİK HASTALIKLAR VE GENETİK TANI YÖNTEMLERİ

Genetik hastalıkların temelini hücrenin çekirdeğinde bulunan DNA materyali ve bu genetik materyalin kendisi veya işleyişi ile ilgili düzensiz geri döndürülemeyen mutasyon adını verdiğimiz değişiklikler oluşturmaktadır. Bir hücredeki tüm genetik materyaller çeşitli düzenlemeler ile sırasıyla genleri, kromozomları ve toplamda da genom dediğimiz yapıyı oluşturmaktadırlar. Kalıtımın temelini oluşturan mitoz ve mayoz bölünmeler sırasında kromozomların, genlerin belirli bir noktasında veya tüm genomu kapsayacak şekilde meydana gelen değişiklikler mutasyonlara ve anomalilere sebep olmaktadır. Mitoz bölünme sonrasında vücut (somatik) hücrelerinden ve mayoz bölünme sonrasında üreme (gonad) hücrelerinden sonraki hücrelere aktarılan mutasyon ve anomaliler çeşitli genetik hastalıklara neden olmaktadır. Genetik tanı yöntemleri de mutasyonun bulunduğu yere göre farklı teknikler kullanarak genetik hastalıkları araştırmada kullanılmaktadır.

Genetik Hastalıkların Oluşum Mekanizmaları

Genetik hastalıklar üreme hücreleri aracılığıyla sonraki nesillere aktarılabilen herediter (kalıtsal) veya familyal (ailesel) şekilde görülebileceği gibi somatik hücrelerde rastlanan *de novo* mutasyonlar

[1] Tıbbi Genetik Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, drkaracorlu@gmail.com, omer.karacorlu@hasekihastanesi.gov.tr

lık sahibi olmayan çocuk sahibi olabilmeleri için geliştirilen bu teknikte başka bir kadının yumurtası ve mitokondriyal DNA'ları kullanılmaktadır. Pronükleus aşamasından sonra çıkarılan zigot; nükleusu çıkarılmış hastalık taşmayan bir kadının yumurtasına transfer edildikten sonra IVF yöntemi ile anneye transfer edilmektedir. Etik kaygıları ve hata risklerini içerse de bu yöntemle ilk canlı bebekler dünyaya gelmiştir[14].

Ekzon atlama

Duchenne musküler distrofi hastalığı gibi delesyonlar sonucunda oluşan hastalıklarda, mRNA transkripsiyonu sonrasında splicing aşamasında delesyonlu ekzon ve ürününün antisens oligonükleotid aracılığıyla ekzon skipping tekniği kullanılarak atlanmasıyla işlevsiz protein yerine kısmi fonksiyon gösteren proteinin oluşumu sağlanabilmektedir[15].

SONUÇ

Genetik hastalıklara temel yaklaşım bir dizi klinik ve laboratuvar işlemlerin yanı sıra güncel genetik gelişmeleri takip edebilmeyi gerektirmektedir. Özellikle son dekadda her geçen gün katlanarak artan veriler neticesinde kültürel, ekonomik, sosyal alanlar gibi toplumun tüm çalışma sahalarında tıbbi genetiğin öneminin pekiştiği gözlenmektedir. Tıbbi genetik disiplininin yaygınlaşması ile birlikte genetik hastalıkların tanı, takip ve tedavilerinin yönetimi süreci ivme kazanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi Genetik, genetik hastalıklar, genetik danışmanlık, genetik tanı, genetik tedavi

KAYNAKÇA

1. Green E.D., Watson J.D., Collins F.S. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature*. 2015;526(7571):29–31. doi:10.1038/526029a
2. Nussbaum R.L., McInnes R.R., and Willard H.F. (2016). *Thompson & Thompson genetics in medicine* (8th ed.) Philadelphia:Elsevier Health Sciences.
3. OMIM. *Online Mendelian Inheritance in Man* : http://www.omim.org/ (Ağustos 2019).
4. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
5. Nagy R, Sweet K, and Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene.* 2004;23(38):6445-6470. doi.org/10.1038/sj.onc.1207714
6. Artan, S. (2016). Epigenetik. Munis Dündar (ed.), *Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları* içinde Vol. 1. (s.178-221). Ankara: Akademisyen Kitabevi
7. Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G., et al., Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *International journal of molecular sciences*, 2012;13(3):3245-3276
8. Wan, J. C., Massie, C., Garcia-Corbacho, J., et al., Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*, 2017;17(4):223-228.
9. Chetty, S., Garabedian, M. J., Norton, M. E. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenatal diagnosis*. 2013;33(6):542-546.
10. Özbek, U. (2014). İstanbul University, Experimental Medicine Research Institute (DETAE), Orphanet-Turkey, *Rare Diseases and Orphan Medicine Symposium,* 13-14 September 2014, İstanbul.
11. Jiang, L., Jin, J., Wang, S. et al., CFTR gene mutations and polymorphism are associated with non-obstructive azoospermia: From case-control study. *Gene*, 2017;626:282-289.
12. Serapinas, D., Boreikaite, E., Bartkeviciute, A. et al., The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reproductive Toxicology*, 2017; 72:159-163.
13. Bağış, H. (2017). Gen ve Hücre Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Munis Dündar ve Haydar Bağış (editörler), *Güncel Biyoteknoloji ve Uygulamaları* içinde (s.466-469). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları
14. Reardon, S. Genetic details of controversial 'three-parent baby' revealed. *Nature News*, 2017; 544:17-18. doi:10.1038/nature.2017.21761
15. Aartsma-Rus, A., Straub, V., Hemmings, R. et al. Development of exon skipping therapies for Duchenne muscular dystrophy: a critical review and a perspective on the outstanding issues. *Nucleic acid therapeutics*, 2017; 27(5):251-259.