



Genetik Göz Hastalıklarının Moleküler Tanısında Temel Bir Algoritma: Oftalmolog Bakış Açısı

A Baseline Algorithm for Molecular Diagnosis of Genetic Eye Diseases: Ophthalmologist's Perspective

Hande Taylan Şekeroğlu*, Gülen Eda Utine**, Mehmet Alikışıfoğlu***

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sayın Editör;

Genetik göz hastaları büyük ve heterojen bir gruptur. Her bir hastalık çeşitli yapısal/fonksiyonel anomaliye ve gelişimsel değişikliklere neden olabilir. Aile öyküsü anlamlı olabilir, ancak özellikle geç başlangıçlı hastalıklar veya ekspresyonun değişken olduğu olgularda tanı koymak zor olabilir.

Genetik biliminin hızla ilerlediği günümüzde, genetik göz hastalıklarında tanı, göz hekimleri ve genetik uzmanları arasındaki ileri düzeyde iş birliği ile kolaylaşmaktadır. Ayrıca, giderek artan sayıda hasta oftalmolojik tedavinin yanı sıra genetik danışma ve prenatal tanı arayışında olmaktadır. Bir genetik göz hastalığının moleküler araştırması için, olmazsa olmazı olan ayrıntılı aile öyküsü ve kesin oftalmolojik tanının yanı sıra özelleştirilmiş analizler ve ileri teknoloji gerekmektedir. Genetik testler en sık klinik ön tanının doğrulanması amacıyla yapılmaktadır. Genotipin prognoz üzerine etkisini bilmeye olan ihtiyaç, hastalığın tekrarlama riskinin değerlendirilmesi ve özellikle yakın gelecekte spesifik gen tedavisi olanağı, klinisyenlerin genetik inceleme araştırmaları için cesaret verici olmaktadır.

Burada, göz hekimleri için temel moleküler yaklaşımı özetlemek amacıyla yaygın genetik mekanizmaları içeren temel bir algoritma sunulmaktadır. Akış şemasında ilk basamak, fenotipin tam olarak tanımlandığı detaylı bir klinik muayeneden oluşmaktadır (Şekil 1). Bu, kesin ve doğru bir ön tanı için gereklidir. Fenotip patognomonik ise doğrulama için Sanger dizileme tercih edilmektedir.¹ Daha önceden tanımlanmış bir genotip-fenotip ilişkisi, doğru prognostik bilgi sağlayarak veya hangi özel mutasyonun araştırılacağını işaret ederek katkıda

bulunabilir. Elektoretinogramda supranormal rod yanıtı görülen KCNV2 mutasyonunun eşlik ettiği kon distrofisi buna bir örnek olabilir. Bu mutasyon Sanger dizileme veya qPCR ile kesin olarak belirlenebilir.²

Konvansiyonel karyotipleme, kromozom sayısı ve yapısındaki mikroskobik olarak görünür anormalliklerin yanısıra translokasyon ve geniş indelleri ortaya çıkartır ve multisistemik konjenital anomalilerin tanısında birinci sıra test olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel sitogenetik bazı hastalarda tarama testi olarak göz önünde bulundurulabilir de, spesifik delesyon ve duplikasyonları ortaya çıkarmak üzere geliştirilmiş mikroskopik tanı yöntemleri bazen klinik ön tanı gerektirmektedir. Wilms tümörü ve aniridide görülen küçük 11p interstisyel delesyonu bu duruma klasik bir örnek teşkil eder. Bu değişiklik sadece floresan *in situ* hibridizasyon veya multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu ile gösterilebilir.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemi, kopya sayısı değişikliklerinin olduğu genetik göz hastalıkları için tercih edilmektedir. Çok karmaşık fenotip-genotip korelasyonu olan ve klinik heterojenite gösteren konjenital katarakt buna bir örnektir. Kristalinler, transkripsiyon faktörleri ve membran proteinlerinde hastalık gelişiminden sorumlu mutasyonlar bildirilmiştir.³ Ayrıca, tek nükleotid polimorfizmi array, hastalığa yakınlık veya ilaç direncini (örneğin; yaşa bağlı maküla dejenerasyonu) belirlemeyi sağlayabilir.

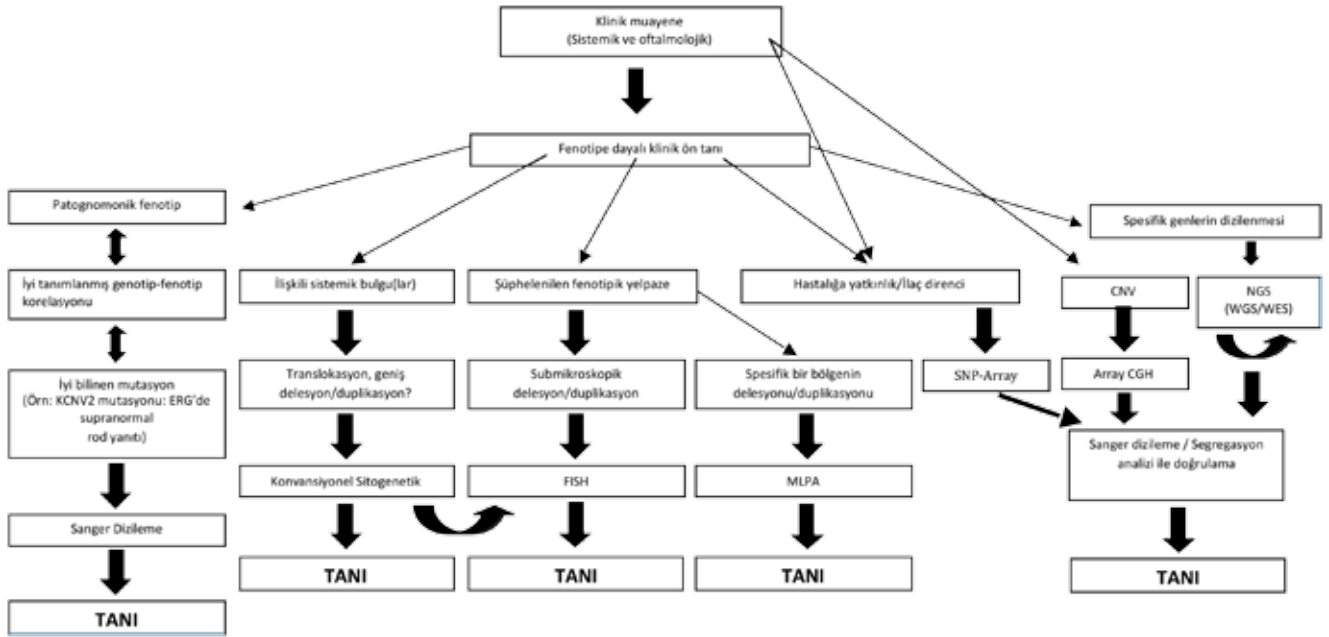
Yeni nesil dizileme birçok genin paralel olarak dizilemesine olanak sağlayan en yeni teknolojidir ve bilinen genler spektrumunu veya tüm genlerin tüm ekzonlarını tarayarak

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hande Taylan Şekeroğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 31 33 E-posta: h_taylan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 08.09.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.10.2015

©Telif Hakkı 2016 Türk Oftalmoloji Derneği

Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Şekil 1. Genetik göz hastalıklarının tanısı için temel algoritma CGH: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, CNV: Kopya sayısı değişiklikleri, ERG: Elektrotretinogram, FISH: Floresan in situ hibridizasyon, MLPA: Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu, NGS: Yeni nesil dizileme, SNP: Tek nükleotid polimorfizmi, WGS: Tüm genom dizileme, WES: Tüm ekzom dizileme

hastalığa neden olan yeni genlerin bulunmasına imkan verebilir. Bu ikisinden sonucunu tüm ekzom dizileme olarak bilinmektedir ve gelişimsel hastalıkların araştırılmasında pratik bir araçtır.¹ Genetik testler, teorik olarak, görmesi normalden az olan ancak oftalmolojik muayenesi diğer yönlerden normal olan olgularda altta yatan oküler problemi açığa çıkartabilir (örneğin; kalıtsal retina distrofileri), veya bir oküler hastalık için yüksek riskli grupları tanımlayabilir ve kötü prognoza neden olacak faktörlerin önlenmesini veya geciktirilmesini sağlayabilir (örneğin; erken başlangıçlı glokom).⁴

Esas amaç hastalığın tedavi edilmesidir. Bu, modern tedavi yaklaşımlarının eksik moleküler unsurun yerine konulmasını önerdiği genetik hastalıklar için çok önemlidir. Gen terapisi ile ilişkili devam eden birçok klinik araştırma gelecekte kullanılacak tedavi seçenekleri açısından ümit verici sonuçlara sahiptir.⁵ Oftalmologlar, her genetik göz hastalığının bir genetik temeli olduğu öncül varsayımına dayanan bu pratik akış şemasından faydalanabilirler. Bu, hem para ve zaman tasarrufu sağlayabilir hem de tanı ve tedavide pratik ilerlemelere öncülük edebilir.

Anahtar Kelimeler: Genetik göz hastalıkları, moleküler tanı, gen tedavisi

Keywords: Genetic eye diseases, molecular diagnosis, gene therapy

Kaynaklar

1. Prokudin I, Simons C, Grigg JR, Storen R, Kumar V, Phua ZY, Smith J, Flaherty M, Davila S, Jamieson RV. Exome sequencing in developmental eye disease leads to identification of causal variants in GJA8, CRYGC, PAX6 and CYP11B1. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:907-915.
2. Grigg JR, Holder GE, Billson FA, Korsakova M, Jamieson RV. The importance of electrophysiology in revealing a complete homozygous deletion of KCNV2. *J AAPOS.* 2013;17:641-643.
3. Huang B, He W. Molecular characteristics of inherited congenital cataracts. *Eur J Med Genet.* 2010;53:347-357.
4. Wiggs JL, Pierce EA. Genetic testing for inherited eye disease: who benefits? *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1265-1266.
5. Dalkara D, Sahel JA. Gene therapy for inherited retinal degenerations. *C R Biol.* 2014;337:185-192.