Nadir Hastalıklar: Moleküler Patogenez, Genetik Tanı ve Hedefe Yönelik Tedavi Stratejileri

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Naciye Selcen BAYRAMCI

ÖZGÜR YAYINLARI

Nadir Hastalıklar: Moleküler Patogenez, Genetik Tanı ve Hedefe Yönelik Tedavi Stratejileri

Editör:
Dr. Öğr. Üyesi Naciye Selcen BAYRAMCI

ÖZGÜR YAYINLARI

Published by
Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.
Certificate Number: 45503

15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep
+90.850 260 09 97
+90.532 289 82 15
www.ozguryayınlari.com
info@ozguryayinlari.com

Nadir Hastalıklar: Moleküler Patogenez, Genetik Tanı ve Hedefe Yönelik Tedavi Stratejileri

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Naciye Selcen BAYRAMCI

Language: Turkish-English
Publication Date: 2026
Cover design by Mehmet Çakır
Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0
Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-8813-33-3

DOI: https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/ This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:
Bayramcı, N. S. (ed) (2026). *Nadir Hastalıklar: Moleküler Patogenez, Genetik Tanı ve Hedefe Yönelik Tedavi Stratejileri.* Özgür Publications. DOI: https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see https://www.ozguryayinlari.com/

ÖZGÜR YAYINLARI

Ön Söz

Nadir hastalıklar, her biri düşük prevalansa sahip olmasına karşın, toplamda dünya genelinde yüz milyonlarca bireyi etkileyen, büyük çoğunluğu genetik kökenli, yüksek fenotipik ve genotipik heterojenite gösteren kompleks hastalıklar grubunu oluşturmaktadır. Son yıllarda moleküler biyoloji, genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve diğer multi-omik teknolojilerde yaşanan hızlı gelişmeler; yeni nesil dizileme platformları, biyoinformatik analizler ve yapay zekâ tabanlı karar destek sistemleriyle birleşerek nadir hastalıkların tanı, sınıflandırma ve tedavi yaklaşımlarında köklü bir paradigma değişimini beraberinde getirmiştir.

Bu bilimsel dönüşümden hareketle hazırlanan Nadir Hastalıklar: Moleküler Patogenez, Genetik Tanı ve Hedefe Yönelik Tedavi Stratejileri, nadir hastalıkların moleküler temellerinden klinik uygulamalara, genetik tanı yaklaşımlarından yenilikçi tedavi stratejilerine uzanan geniş bir bilimsel çerçeveyi disiplinlerarası bir bakış açısıyla ele almaktadır.

Kitap; nadir hastalıkların tanımı, epidemiyolojisi ve moleküler temellerinden başlayarak kalıtım modelleri, modern sınıflandırma sistemleri ve sistem biyolojisi yaklaşımları ile kuramsal bir temel sunmaktadır. Devamında multi-omik teknolojiler, yapay zekâ destekli tanı sistemleri, dijital fenotipleme, mikrobiyota araştırmaları ve bitki metabolitlerinin translasyonel potansiyeli gibi güncel biyomedikal araştırma alanları ele alınmaktadır. Seçilmiş klinik örnekler üzerinden moleküler mekanizmalar ile klinik uygulamalar arasındaki ilişki değerlendirilmekte; sağlık hukuku perspektifiyle etik ve toplumsal boyutlar bütüncül biçimde incelenmektedir.

Eserde yer alan on bir bölüm, kendi alanlarında uzmanlıkları, bilimsel üretkenlikleri ve akademik katkılarıyla öne çıkan bilim insanları ve akademisyenler tarafından güncel uluslararası literatür temel alınarak hazırlanmıştır. Bölümler, yalnızca bilgi aktarımını değil; moleküler mekanizmalar ile klinik uygulamalar arasında köprü kuran analitik ve translasyonel bir yaklaşımı da yansıtmaktadır. Bu yönüyle eser, tıp, tıbbi genetik, biyoloji, moleküler biyoloji ve genetik, eczacılık, biyoteknoloji, biyomühendislik ve sağlık bilimleri alanlarında çalışan araştırmacılar, akademisyenler ve klinisyenler için kapsamlı ve güncel bir başvuru kaynağı niteliğindedir.

Türkiye'de son yıllarda nadir hastalıklar alanında tanı altyapısının güçlendirilmesi, genomik teknolojilerin klinik uygulamalara entegrasyonu, yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşması ve ulusal–uluslararası araştırma iş birliklerinin gelişmesi önemli bir ilerleme göstermiştir. Bununla birlikte, bu alandaki bilgi birikimini bütüncül biçimde ele alan güncel Türkçe kaynaklara ihtiyaç devam etmektedir. Bilimsel üretimin nitelikli yayınlarla desteklenmesi ve genç araştırmacıların yetiştirilmesi, bu alandaki sürdürülebilir gelişim açısından kritik öneme sahiptir.

Bu eser, ülkemizde yürütülen bilimsel çalışmalara katkı sunmayı, araştırma iş birliklerini güçlendirmeyi ve gelecekteki bilimsel çalışmalar için yol gösterici bir referans kaynak olmayı amaçlamaktadır.

Nadir hastalıklar yalnızca bireyleri değil, aileleri ve sağlık sistemini de derinden etkileyen çok boyutlu bir sağlık sorunudur. Bu nedenle araştırmaların temel amacı yalnızca moleküler mekanizmaları aydınlatmak değil; erken tanının geliştirilmesi, etkili tedavi seçeneklerinin artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sunmaktır.

Genomik teknolojiler, gen düzenleme yaklaşımları, hücre ve gen tedavileri, yapay zekâ destekli sistemler ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları geleceğin sağlık hizmetlerinin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu dönüşüm sürecinde disiplinlerarası iş birliklerinin güçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu eser, bilimsel bilginin paylaşılması ve hasta yararına dönüştürülmesine katkı sunma amacıyla hazırlanmıştır.

En büyük temennim; bu kitabın yeni bilimsel iş birliklerine zemin hazırlaması, araştırmalara ilham vermesi ve güvenilir bir başvuru kaynağı olmasıdır. Aynı zamanda nadir hastalıklarla yaşayan bireylerin daha erken tanı almasına ve daha etkili tedavi seçeneklerine ulaşmasına katkı sağlayacağına inanıyorum.

Bu eserin hazırlanmasına katkı sunan tüm bilim insanlarına ve akademisyenlere teşekkür ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Naciye Selcen BAYRAMCI

Editör

Kalbimde daima yaşattığım sevgili annem Selma Bayramcı ile yaşamı boyunca hukuka, düşünceye ve kaleme değer katan babam, Gazeteci-Yazar Avukat Ergin Bayramcı'nın aziz hatırasına;

Hayat yolculuğum boyunca desteğini, sevgisini ve varlığını her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerim Güldalı, Seda ve Giray'a;

Geleceğe dair en güzel umutlarımı yeşerten yeğenlerim Gülse, Uzay ve Çağan'a;

Varlığıyla yaşamıma anlam, huzur ve mutluluk katan hayat arkadaşım Sesil'e…

Saygı, minnet ve özlemle…

İçindekiler

Ön Söz iii

Bölüm 1

Nadir Hastalıklar: Tanım, Epidemiyoloji, Moleküler Temeller ve Modern Sınıflandırma Yaklaşımları 1

Naciye Selcen Bayramcı

Filiz Turan

Bölüm 2

Nadir Hastalıklarda Kalıtım Modelleri: Moleküler Patogenez, Genotip–Fenotip İlişkileri ve Hassas Tıp Perspektifleri 13

Naciye Selcen Bayramcı

Dilan Yavuz

Bölüm 3

Nadir Hastalıklarda Modern Sınıflandırma Yaklaşımları ve Moleküler Temeller 81

Naciye Selcen Bayramcı

Filiz Karaoğlan

Bölüm 4

Nadir Hastalıkların Klinik Sistem Temelli Sınıflandırılması: Modern Moleküler Biyoloji, Sistem Biyolojisi ve Translasyonel Tıp Perspektifleri 105

Naciye Selcen Bayramcı

Rümeysa Demirkaya

Bölüm 5

Nadir Hastalıklarda Entegre Multi-Omik ve Yapay Zekâ: Moleküler Mekanizmalardan Hassas Tanı ve Dijital Fenotiplemeye Geçiş 143

Naciye Selcen Bayramcı

Bölüm 6

Nadir Hastalıklarda Mikrobiyota: Moleküler Mekanizmalar ve Mikrobiyom Tabanlı Tedavi Potansiyelleri 171
Büşra Görgün

Bölüm 7

Nadir Hastalıklarda Bitki Metabolitlerinin Translasyonel Potansiyeli: Moleküler Mekanizmalardan Ağ Tabanlı Hassas Tedavi Stratejilerine 205
Naciye Selcen Bayramcı
Bedrettin Selvi

Bölüm 8

Nadir Görülen Kalıtsal Epitel Doku Hastalıkları 227
Filiz Demir

Bölüm 9

Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu: Moleküler Patogenezi ve Tedavi Stratejileri 317
Emel Canpolat

Bölüm 10

HAIR-AN syndrome: a rare subphenotype of PCOS (polycystic ovary syndrome) / PMOS (polyendocrine metabolic ovarian syndrome) 341
Berke Can Acar
Çağlar Berkel

Bölüm 11

Nadir Hastalıkların Sağlık Hukuku Açısından Değerlendirilmesi 357
Ergün Sümer

Bölüm 1

Nadir Hastalıklar: Tanım, Epidemiyoloji, Moleküler Temeller ve Modern Sınıflandırma Yaklaşımları

Naciye Selcen Bayramcı[1]

Filiz Turan[2]

Özet

Nadir hastalıklar, düşük prevalanslarına rağmen yüksek morbidite, mortalite, uzun tanısal değerlendirme süreçleri ve ciddi sosyoekonomik yük ile ilişkili heterojen hastalık grubunu temsil etmektedir. Günümüzde 7.000'den fazla nadir hastalık tanımlanmış olup bu hastalıkların büyük çoğunluğu genetik kökenlidir. Genomik teknolojilerdeki ilerlemeler, nadir hastalıkların yalnızca klinik belirtiler temelinde değil, genomik varyasyonlar, biyolojik yolak düzensizlikleri, hücresel ağ organizasyonu ve multi-omik profiller çerçevesinde değerlendirilmesini mümkün hale getirmiştir. Bununla birlikte belirgin fenotipik heterojenite, düşük prevalans, sınırlı hasta kohortları ve tanısal arayış süreci olarak tanımlanan uzun ve karmaşık klinik gecikmeler; nadir hastalıkların moleküler karakterizasyonu, genotip–fenotip ilişkilerinin yorumlanması ve hasta-spesifik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli güçlükler oluşturmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojileri, uzun-okuma genomik analizler, optik genom haritalama ve epigenomik yaklaşımlar; daha önce tanımlanamayan patojenik varyantların ortaya konulmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca CRISPR-temelli genom düzenleme sistemleri, RNA tabanlı tedaviler ve hasta-spesifik translasyonel modeller; hassas tıp uygulamalarının nadir hastalıklardaki önemini artırmaktadır. İnsan Fenotip Ontolojisi (HPO) ve Orphanet Nadir Hastalık Ontolojisi (ORDO) gibi ontolojik sistemler, fenotipik ve moleküler verilerin standardizasyonunda önemli rol oynarken; multimodal yapay zekâ sistemleri, sistem biyolojisi ve ağ temelli tıp yaklaşımları kompleks genotip–fenotip ilişkilerinin modellenmesinde giderek

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, filiz.turan6422@gop.edu.tr, ORCID ID: 0009-0000-0528-045X

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5467

daha merkezi hale gelmektedir. Bu gelişmeler, nadir hastalıkların klasik klinik kategorilerden uzaklaşarak genomik, moleküler patogenez ve sistem biyolojisi temelli mekanizma odaklı yeni sınıflandırma paradigmaları doğrultusunda yeniden şekillendiğini göstermektedir.

1. Nadir Hastalık Kavramı

Nadir hastalıklar, düşük prevalanslarına karşın yüksek morbidite, mortalite ve sağlık sistemi yükü ile ilişkili tanı, tedavi ve uzun dönem klinik yönetim süreçlerinde önemli güçlükler barındıran heterojen hastalık grubunu ifade etmektedir [1]. Literatürde yaklaşık 7.000 farklı nadir hastalık tanımlanmış olup, bu hastalıklar bireysel düzeyde düşük görülme sıklığına sahip olmalarına rağmen küresel ölçekte önemli bir hasta yükü oluşturmaktadır [2, 3]. Genomik teknolojilerdeki ilerlemeler, artan tanısal farkındalık ve epidemiyolojik veri tabanlarının genişlemesi; nadir hastalıkların toplum sağlığı üzerindeki gerçek yükünün daha net ortaya konulmasına katkı sağlamıştır. Bununla birlikte hastalıkların heterojen yapısı, sınırlı hasta kohortları ve coğrafi farklılıklar; güçlü ve genellenebilir klinik çalışmaların yürütülmesini zorlaştırmaktadır [1, 4].

Tarihsel olarak nadir hastalıklar çoğunlukla klinik bulgular, etkilenen organ sistemleri ve Mendelyen kalıtım modelleri temelinde sınıflandırılmıştır. Ancak moleküler biyoloji, sistem biyolojisi ve hesaplamalı biyoloji alanlarında yaşanan gelişmeler; fenotip temelli geleneksel sınıflandırma sistemlerinin birçok nadir hastalığın biyolojik karmaşıklığını açıklamakta yetersiz kaldığını göstermiştir. Günümüzde nadir hastalıklar yalnızca klinik belirtiler üzerinden değil genomik varyasyonlar, biyolojik yolak düzensizlikleri, hücresel ağ bozuklukları ve multi-omik profiller çerçevesinde değerlendirilmektedir [5].

Düşük prevalansları ve sınırlı ticari tedavi potansiyelleri nedeniyle nadir hastalıklar sıklıkla orphan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır [3, 4]. Bu durum, farmasötik endüstride sınırlı ticari teşvikler nedeniyle birçok nadir hastalık için tedavi geliştirme süreçlerinin yavaş ilerlemesine neden olabilmektedir. Orphan drug düzenlemeleri; araştırma teşvikleri, hızlandırılmış onay süreçleri, vergi avantajları ve pazar münhasırlığı gibi düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla translasyonel araştırmaların ve tedavi geliştirme süreçlerinin hızlanmasına katkı sağlamaktadır [6-9]. Orphan drug politikaları, özellikle küçük hasta popülasyonlarında ekonomik sürdürülebilirliğin sağlanması ve yenilikçi terapötik geliştirme süreçlerinin desteklenmesi açısından kritik öneme sahiptir [3, 7].

2. Nadir Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Küresel Sağlık Yükü

Nadir hastalıkların tanım kriterleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde nadir hastalıklar, 1983 tarihli Orphan Drug Yasası kapsamında 200.000'den az bireyi etkileyen hastalıklar olarak tanımlanırken; Avrupa Birliği'nde bu eşik 10.000 kişide 5'ten daha az görülme sıklığıdır [2, 6, 7]. Türkiye'de resmi bir epidemiyolojik eşik tanımlanmamış olmakla birlikte Avrupa Birliği kriterleri referans alınmaktadır. Orphanet [10] ve EURORDIS [11] verilerine göre dünya genelinde nadir hastalıkların yaklaşık 300–400 milyon bireyi etkilediği tahmin edilmektedir [1, 4, 12].

Nadir hastalıkların önemli bir kısmı çocukluk çağında klinik belirti vermekte olup pediatrik mortalite ve morbidite üzerinde ciddi etkiler oluşturmaktadır [13]. Özellikle erken başlangıçlı nörometabolik, nörogelişimsel ve multisistemik nadir hastalıklar; uzun süreli bakım gereksinimi, yoğun sağlık hizmeti kullanımı ve yaşam kalitesinde belirgin azalma ile ilişkilidir [3, 5]. Bunun yanı sıra tanısal gecikmeler, tekrarlayan hastane başvuruları ve yüksek maliyetli destek tedavileri sağlık sistemleri üzerinde önemli ekonomik yük oluşturmaktadır [3, 14].

Nadir hastalıkların düşük prevalansa sahip olması doğru tanıya erişim, uzmanlaşmış bakım hizmetlerinin sunulması ve klinik araştırmaların yürütülmesi açısından önemli güçlükler oluşturmaktadır. Özellikle uzmanlaşmış merkezlere sınırlı erişim, multidisipliner koordinasyon eksikliği ve sınırlı klinik deneyim nadir hastalıkların yönetim süreçlerini daha karmaşık hale getirmektedir [1, 3, 15].

Nadir hastalıklardan etkilenen bireyler, semptomların başlangıcından itibaren sıklıkla yıllar süren karmaşık ve çok disiplinli bir tanısal değerlendirme sürecine maruz kalmakta olup bu durum literatürde tanısal arayış süreci olarak tanımlanmaktadır [3, 9, 13, 15]. Nadir hastalıkların büyük bir bölümü için halen etkili tedavi seçeneklerinin sınırlı olması, uzun süreli bakım gereksinimi, yüksek sağlık maliyetleri, iş gücü kaybı ve psikososyal etkiler nedeniyle bireyler, aileler ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi sosyoekonomik yük oluşturmaktadır [3, 13, 15]. Tanısal gecikmeler; yanlış tedavi uygulamaları, gereksiz invaziv girişimler ve parçalanmış klinik takip süreçleri ile ilişkilendirilmekte olup, uzun süreli tanı belirsizliği yaşam kalitesinin azalmasına ve sağlık sistemi maliyetlerinin artmasına katkı sağlamaktadır [2, 3, 15].

3. Nadir Hastalıkların Moleküler ve Genetik Temelleri

Günümüzde nadir hastalıkların yaklaşık %70–80'inin genetik kökenli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalıkların önemli bir kısmı monogenik kalıtım modeli göstermesine karşın epigenetik mekanizmalar, çevresel faktörler ve

kompleks moleküler-hücresel etkileşim ağlarının rol oynadığı multifaktöriyel nadir hastalıklar da bulunmaktadır [4, 8, 16-18].

Aynı klinik fenotipin farklı genlerde yer alan varyantlardan kaynaklanabilmesi (lokus heterojenitesi) veya aynı gen içerisindeki farklı varyantların farklı klinik tablolar oluşturabilmesi (alelik heterojenite), nadir hastalıkların moleküler sınıflandırılmasını ve genotip–fenotip ilişkilerinin yorumlanmasını önemli ölçüde karmaşık hale getirmektedir [13, 16].

Değişken penetrans, epigenetik düzenleme mekanizmaları, fenotip modifiye edici genler, somatik mozaiklik ve çevresel modifikasyonlar; aynı genetik varyantın bireyler arasında farklı fenotipik sonuçlar oluşturmasına katkı sağlayabilmektedir [13, 14, 16]. Bu çok katmanlı biyolojik heterojenite, hasta-spesifik moleküler değerlendirme stratejilerinin ve hassas tıp temelli klinik yaklaşımların önemini artırmaktadır [13, 16].

Modern moleküler genetik çalışmaları, daha önce tek hastalık olarak değerlendirilen birçok klinik tablonun moleküler açıdan farklı alt hastalık kümelerinden oluşabildiğini, buna karşılık fenotipik olarak farklı görünen bazı hastalıkların ortak biyolojik yolak düzensizliklerini paylaşabildiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle modern nadir hastalık biyolojisi, hastalıkları yalnızca tek gen bozuklukları olarak değil gen düzenleyici ağlar, hücresel sinyal yolakları ve çok katmanlı biyolojik organizasyon bozuklukları çerçevesinde değerlendirmektedir [5, 13, 18].

4. Nadir Hastalıklarda Tanısal Yaklaşımlar ve Gelişmiş Genomik Teknolojiler

Yeni nesil dizileme teknolojilerindeki ilerlemelere rağmen nadir hastalık olgularının önemli bir bölümü halen moleküler düzeyde kesin olarak karakterize edilememektedir [1, 8, 16, 19]. Bunun temel nedenleri arasında; fenotipik heterojenite, düşük varyant frekansları, bilinmeyen genetik mekanizmalar ve mevcut biyoinformatik varyant yorumlama algoritmalarının sınırlılıkları yer almaktadır [15]. Özellikle yapısal varyantlar, mozaiklik, epigenetik düzensizlikler ve kodlama yapmayan genom bölgelerinde yer alan düzenleyici patojenik değişimlerin saptanması halen önemli teknik ve analitik zorluklar oluşturmaktadır [13, 18].

Uzun-okuma dizileme, optik genom haritalama ve yüksek çözünürlüklü epigenomik analizler gibi gelişmiş genomik teknolojiler; kompleks genomik yeniden düzenlenmelerin ve daha önce saptanamayan patojenik varyantların tanımlanmasına ve moleküler düzeyde karakterize edilmesine önemli katkılar sağlamaktadır [13, 15, 19]. Bununla birlikte yüksek boyutlu biyolojik veriler içerisinde gerçek patojenik moleküler mekanizmaların sekonder biyolojik

değişikliklerden ayrıştırılması halen önemli metodolojik güçlüklerden biridir. Özellikle korelasyon temelli hesaplamalı analizlerin nedensel biyolojik ilişkileri güvenilir biçimde ortaya koyamaması, modern hesaplamalı biyoloji alanındaki temel sınırlılıklar arasında değerlendirilmektedir [14, 18, 20].

5. Modern Tedavi Yaklaşımları ve Translasyonel Perspektif

Nadir hastalıkların tanı ve tedaviye erişimdeki zorluklarına karşın, geliştirilen terapötik yaklaşımlar tedavi perspektifini güçlendirmektedir. Küçük moleküller, enzim replasman tedavileri, gen terapileri, antisense oligonükleotid yaklaşımları, siRNA sistemleri, mRNA terapileri ve hücre temelli tedaviler modern translasyonel tedavi stratejilerinin temel bileşenleri arasında yer almaktadır [3, 4, 8, 15, 21].

CRISPR-Cas9 temelli genom düzenleme sistemleri, baz editing, prime editing, antisense oligonükleotid tedavileri ve gen replasman stratejileri; nadir hastalıklarda hedefe yönelik moleküler müdahale olanağı sağlayan önemli translasyonel yaklaşımlar arasında yer almaktadır [3, 4, 8]. Kistik fibrozis, moleküler temelli tedavi yaklaşımlarının klinik başarıya dönüşmesini gösteren en önemli örneklerden biridir [19, 21]. Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) genindeki patojenik varyantların ayrıntılı biçimde karakterize edilmesi, belirli mutasyonlara özgü modülatör tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır [21].

Nadir hastalıkların tedavisinde son yıllarda elde edilen önemli klinik başarılar; hedefe yönelik küçük molekül tedavileri, gen terapileri ve düzenleyici teşvik mekanizmalarıyla desteklenen orphan drug geliştirme stratejilerindeki ilerlemeler ile yakından ilişkilidir [6, 7, 21]. Bu gelişmeler; yüksek çözünürlüklü moleküler analizler, hücre tabanlı deneysel modeller ve hastalıkların moleküler patogenezinin daha ayrıntılı anlaşılması sayesinde mümkün olmuştur [19]. Moleküler mekanizmaların kapsamlı biçimde karakterize edilmesi, bazı nadir hastalıklarda doğrudan varyant odaklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamış ve hassas tıp uygulamalarını nadir hastalık araştırmalarının temel translasyonel bileşenlerinden biri haline getirmiştir [21]. Ayrıca biyobelirteç temelli terapötik yaklaşımlar, eşlikçi tanı sistemleri, adaptif klinik çalışma tasarımları, basket trial modelleri ve N-of-1 klinik çalışmalar bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin klinik etkinliğini artıran modern translasyonel uygulamalar arasında yer almaktadır [14, 21].

6. Nadir Hastalıklarda Modern Sınıflandırma Paradigmaları

Son yıllarda nadir hastalıkların sınıflandırılmasında yalnızca klinik fenotipler değil, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin birlikte

değerlendirildiği çok katmanlı multi-omik yaklaşımlar ön plana çıkmıştır [12, 18, 19]. Geleneksel klinik sınıflandırma sistemleri çoğunlukla etkilenen organ sistemi, baskın fenotip, başlangıç yaşı ve klinik progresyon özelliklerine dayanmaktadır [1]. Buna karşın modern moleküler sınıflandırma yaklaşımları; patojenik varyant tipi, biyolojik yolak bozuklukları, protein–protein etkileşim ağları ve multi-omik profiller gibi çok katmanlı biyolojik verileri entegre etmektedir [5, 13].

İnsan Fenotip Ontolojisi (HPO) ve Orphanet Nadir Hastalık Ontolojisi (ORDO) gibi standartlaştırılmış ontolojik sistemler [22-24], fenotipik verilerin harmonizasyonunda ve semantik birlikte çalışabilirliğin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır [12, 13]. Böylece klinik fenotipler ile moleküler veriler arasındaki ilişkiler daha sistematik biçimde modellenebilmekte ve veri odaklı yeni hastalık alt gruplarının tanımlanmasına katkı sağlanabilmektedir [5, 13].

Genomik → multi-omik → sistem biyolojisi → yapay zeka entegrasyonu → kişiselleştirilmiş tıp şeklinde ilerleyen bu dönüşüm nadir hastalıkların yalnızca tanımlanmasını değil, aynı zamanda biyolojik olarak yeniden yorumlanmasını da mümkün hale getirmektedir [5, 14].

7. Yapay Zekâ ve Sistem Biyolojisi Tabanlı Gelecek Perspektifleri

Nadir hastalıklarda görülen belirgin fenotipik heterojenite, küçük hasta kohortları ve parçalanmış biyomedikal veri yapıları, yapay zekâ destekli bütünleşik biyoinformatik sistemlerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir [4, 8, 9, 14, 21]. Bunun temel nedenlerinden biri, yüksek boyutlu ve heterojen biyolojik verilerin analizinde geleneksel istatistiksel yaklaşımların sınırlı kalması ve kompleks moleküler etkileşim ağları ile çok katmanlı biyolojik ilişkilerin yeterince modellenememesidir [12]. Özellikle genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, görüntüleme ve elektronik sağlık kaydı verilerinin bütünleşik analizini gerektiren multimodal biyolojik veri yapıları; yapay zekâ destekli hesaplamalı biyoloji yaklaşımlarını modern nadir hastalık araştırmalarının temel bileşenlerinden biri haline getirmektedir [14].

Tek hücre çözünürlüğünde multi-omik veri entegrasyonu, uzamsal transkriptomik, longitudinal omik analizleri ve yüksek çözünürlüklü moleküler profil oluşturma teknolojileri, nadir hastalıklarda hücresel heterojenitenin, dokuya özgü moleküler organizasyonun ve biyolojik yolak düzensizliklerinin daha ayrıntılı biçimde analiz edilmesine olanak sağlamaktadır [18]. Bu teknolojiler aynı zamanda hastalık progresyonunun zamansal moleküler dinamiklerinin değerlendirilmesine ve hasta-spesifik biyolojik değişimlerin izlenmesine katkı sağlamaktadır [14, 18, 21].

Modern sistem biyolojisi yaklaşımları, hastalıkları yalnızca tek gen bozuklukları olarak değil, gen düzenleyici ağlar, protein–protein etkileşim ağları, biyolojik yolak düzensizlikleri ve hücresel iletişim ağlarındaki bozulmalar çerçevesinde değerlendirmektedir [14, 21]. Ağ temelli tıp ve hastalık modülü yaklaşımları, nadir hastalıkların moleküler mekanizmalarının sistem düzeyinde modellenmesine katkı sağlamaktadır [18, 21].

Graf nöral ağ (GNN) tabanlı derin öğrenme sistemleri, multimodal yapay zekâ platformları ve temel biyomedikal yapay zekâ modelleri; genomik, klinik fenotip, görüntüleme ve elektronik sağlık kaydı verilerinin birlikte analiz edilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır [14]. Bu sistemler; hasta-spesifik moleküler ağların modellenmesi, terapötik hedeflerin belirlenmesi ve ilaç yeniden konumlandırma stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli avantajlar sağlamaktadır [18, 20, 21].

Derin öğrenme tabanlı varyant yorumlama sistemleri ve dijital fenotipleme platformları; genotip–fenotip ilişkilerinin modellenmesi, hasta alt gruplarının tanımlanması ve moleküler düzeyde klinik öngörü kapasitesinin artırılmasında giderek daha önemli hale gelmektedir [13, 18, 20, 21]. Bununla birlikte korelasyon temelli hesaplamalı analizlerin nedensel biyolojik ilişkileri her zaman güvenilir biçimde ortaya koyamaması ve bazı derin öğrenme tabanlı biyoinformatik sistemlerin sınırlı açıklanabilirliğe sahip olması; biyolojik yorumlanabilirlik, klinik güvenilirlik ve algoritmik şeffaflık açısından önemli metodolojik tartışmaları beraberinde getirmektedir. Bu nedenle açıklanabilir yapay zekâ (XAI) yaklaşımları, biyomedikal yapay zekâ sistemlerinin klinik uygulamalara daha güvenli ve yorumlanabilir biçimde aktarılabilmesi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır [13, 14, 20, 21].

Fonksiyonel validasyon platformları, nadir hastalıklarda tanımlanan varyantların biyolojik etkilerinin ortaya konulması açısından modern translasyonel genomik araştırmaların temel bileşenlerinden biri haline gelmektedir. İndüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) modelleri, hasta kaynaklı organoid sistemler, CRISPR-temelli fonksiyonel tarama platformları ve yüksek verimli fonksiyonel genomik yaklaşımlar, patojenik varyantların deneysel olarak doğrulanmasına ve hastalığa özgü moleküler mekanizmaların analiz edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sistemler aynı zamanda ilaç yanıtlarının modellenmesi, biyolojik yolak analizleri ve hassas tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli translasyonel avantajlar sunmaktadır [1, 18, 19, 21].

Elektronik sağlık kayıtları, güvenli veri paylaşım sistemleri ve federe öğrenme altyapıları; çok merkezli nadir hastalık verilerinin hasta mahremiyeti korunarak bütünleşik biçimde analiz edilmesine katkı sağlamaktadır [4, 12]. Bunun yanı sıra longitudinal multi-omik entegrasyon, dinamik hastalık modelleme

yaklaşımları ve biyolojik simülasyon sistemleri, dijital ikiz temelli klinik karar destek platformlarının geliştirilmesini desteklemektedir. Bununla birlikte, veri standardizasyonu, sistemler arası birlikte çalışabilirlik, algoritmik yanlılık, etik veri yönetimi, düzenleyici çerçeveler ve sınırlı biyolojik yorumlanabilirlik yapay zekâ temelli sistemlerin rutin klinik uygulamaya aktarılmasında halen önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır [14, 20, 21].

8. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Nadir hastalıklar; yüksek klinik karmaşıklık, ciddi sosyoekonomik yük ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle modern biyomedikal araştırmaların en önemli çalışma alanlarından biri haline gelmiştir [3]. Genomik teknolojiler, multi-omik veri entegrasyonu, sistem biyolojisi ve yapay zekâ destekli hesaplamalı biyoloji alanlarında yaşanan gelişmeler; nadir hastalıkların biyolojik organizasyonunun sanılandan çok daha kompleks ve çok katmanlı olduğunu ortaya koymuştur [5, 14, 18].

Modern moleküler çalışmalar, aynı klinik fenotipin farklı genetik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkabileceğini, buna karşılık fenotipik olarak farklı görünen bazı hastalıkların ortak biyolojik yolak düzensizliklerini paylaşabileceğini göstermiştir [13]. Bu durum, nadir hastalıkların yalnızca semptom temelli klinik kategoriler çerçevesinde değerlendirilmesinin yetersiz kalabileceğini ortaya koymakta ve mekanizma temelli yeni sınıflandırma paradigmalarının önemini artırmaktadır [5].

Günümüzde nadir hastalık sınıflandırmaları; klinik fenotipler, genomik varyasyonlar, multi-omik biyolojik veriler, ağ biyolojisi yaklaşımları ve terapötik yanıt biyobelirteçlerinin bütünleşik biçimde değerlendirilmesini gerektiren dinamik biyomedikal sistemlere dönüşmektedir. HPO, ORDO, multimodal yapay zekâ sistemleri ve ağ temelli sistem biyolojisi yaklaşımları nadir hastalıkların sınıflandırılmasının iyileştirilmesine, hasta alt gruplarının belirlenmesine ve moleküler mekanizmaların modellenmesine önemli katkılar sağlamaktadır [5, 13, 18, 22-24]. Bunun yanı sıra CRISPR-temelli genom düzenleme teknolojileri, RNA tabanlı yaklaşımlar, organoid modeller ve iPSC sistemleri moleküler patogenezin doğrudan hedeflenebildiği yeni translasyonel uygulamaların gelişmesini mümkün kılmaktadır [19, 21]. Genotip yönlendirmeli stratejiler, biyobelirteç temelli terapötik yaklaşımlar ve bireyselleştirilmiş moleküler modeller hassas tıp uygulamalarının nadir hastalık araştırmalarında giderek daha merkezi hale geldiğini göstermektedir [14, 21]. Öte yandan veri standardizasyonu, sistemler arası birlikte çalışabilirlik, algoritmik yanlılık, açıklanabilir yapay zekâ sistemleri, biyolojik yorumlanabilirlik ve düzenleyici

çerçeveler; yapay zekâ destekli klinik karar sistemlerinin rutin klinik uygulamaya aktarılmasında halen önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır [13, 14, 20, 21].

Sonuç olarak nadir hastalıklar alanı klasik klinik tanımlama yaklaşımından uzaklaşarak genomik, multi-omik, sistem biyolojisi, ağ temelli tıp ve yapay zekâ destekli bütünleşik biyomedikal paradigmalar doğrultusunda yeniden şekillenmektedir [5, 14, 20, 21]. Böylece modern nadir hastalık sınıflandırmaları yalnızca tanımlayıcı kategoriler oluşturan sistemler olmaktan çıkmakta, hastalık mekanizmalarının anlaşılması, hasta alt gruplarının belirlenmesi ve hedefe yönelik translasyonel stratejilerin geliştirilmesini destekleyen dinamik biyomedikal çerçevelere dönüşmektedir [5, 13, 18].

Kaynakça

1. Christidi, A., & Mavrogeni, S. I. (2022). *Rare metabolic and endocrine diseases with cardiovascular involvement: Insights from cardiovascular magnetic resonance – A review. Hormone and Metabolic Research, 54*(6), 339–353. https://doi.org/10.1055/a-1846-4878
2. Danese, E., & Lippi, G. (2018). Rare diseases: the paradox of an emerging challenge. *Annals of Translational Medicine*, 6(17), 329. https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.04
3. *The Lancet Global Health.* (2024). The landscape for rare diseases in 2024. *The Lancet Global Health, 12*, e341.
4. Kamble, R. D., Kamble, A. M., Warang, S. A., & Munde, S. J. (2026). *Orphan drugs in treatment of rare disease: Advances in drug discovery, regulatory framework, clinical applications and future perspectives*. *International Journal of Scientific Research in Engineering and Management (IJSREM)*, *10*(2). https://doi.org/10.55041/IJSREM56961
5. Rood, J. E., Maartens, A., Hupalowska, A., et al. (2022). *Impact of the Human Cell Atlas on medicine. Nature Medicine, 28*(12), 2486–2496. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02104-7
6. U.S. Food and Drug Administration. (2024, August 12). *Designating an orphan product: Drugs and biological products.* https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products
7. European Medicines Agency. (2025). *Orphan designation: Overview.* https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview
8. Yoo, H.-W. (2023). Development of orphan drugs for rare diseases. *Clinical and Experimental Pediatrics, 67*(7), 315–327. https://doi.org/10.3345/cep.2023.00535
9. Jonker, A. H., Hivert, V., Gabaldo, M., Batista, L., O'Connor, D., Aartsma-Rus, A., Day, S., Sakushima, K., & Ardigo, D. (2020). Boosting delivery of rare disease therapies: The IRDiRC orphan drug development guidebook. *Nature Reviews Drug Discovery, 19*(7), 495–496. https://doi.org/10.1038/d41573-020-00060-w
10. Orphanet. (n.d.). *What is Orphanet?* INSERM. https://www.orpha.net/
11. EURORDIS-Rare Diseases Europe. (n.d.). *Home*. https://www.eurordis.org/
12. Yücesan, E., Düzenli, Ö. F., & Özbek, U. (2025). Nadir hastalıklara erişim portalı Orphanet ve ORPHAcode: Yeni nesil hastalık kodlama / *Orphanet and ORPHAcode: Advancing rare disease nomenclature. Acta Medica Nicomedia, 8*(3), 400–408. https://doi.org/10.53446/actamednicomedia.1651794

13. *Schmidt, A., Danyel, M., Grundmann, K., et al. (2024). Next-generation phenotyping integrated in a national framework for patients with ultrarare disorders improves genetic diagnostics and yields new molecular findings. Nature Genetics, 56*, 1644–1653. https://doi.org/10.1038/s41588-024-01836-1

14. Ho, M. L., Zitnik, M., Azachi, R., et al. (2026). Unifying the odyssey: Artificial intelligence for rare disease diagnosis and therapy. *Health and Technology, 16*, 621–632. https://doi.org/10.1007/s12553-026-01057-y

15. Domaradzki, J., & Walkowiak, D. (2024). Invisible patients in rare diseases: Parental experiences with the healthcare and social services for children with rare diseases. A mixed method study. *Scientific Reports, 14*, 14016. https://doi.org/10.1038/s41598-024-63962-4

16. Irshaid, F., Abu-Al-Basal, M. A., Almuhur, R. A., & Khwaldeh, A. (2025). Complex genetic interactions in a Jordanian pediatric patient with a rare oligogenic disorder: A case report. *Perinatal Journal, 33*(2), 107–115. https://doi.org/10.57239/prn.25.03320013

17. Zepp, F., Hansen, G., Berner, R., & Kerbl, R. (2024). *Seltene Erkrankungen. Monatsschrift Kinderheilkunde, 172*(7), 569–571. https://doi.org/10.1007/s00112-024-01991-z

18. Taheriyoun, A. R., Ross, A., Safikhani, A., Soudbakhsh, D., & Rahnavard, A. (2026). Longitudinal omics data analysis: Approaches and applications. *Computational and Structural Biotechnology Journal, 31*, 301–315. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2026.01.001

19. Fu, L., Kim, C. A., Tokita, M., Miyata, Y., Okamoto, N., Makita, Y., Osaka, H., Fujimoto, A., Daida, A., Nirei, J., Udagawa, N., Hayakawa, S., Deguchi, K., Fukuda, M., Matsumoto, H., Akasaka, M., Okada, J., Misumi, Y., Kido, J., … Matsumoto, N. (2026). Completely resolved structural variants by optical genome mapping with adaptive sampling from CNV discovery. *npj Genomic Medicine, 11*, 26. https://doi.org/10.1038/s41525-026-00561-4

20. Lawrence, J. (2026). Current and future applications of artificial intelligence in clinical genetics. *Cureus, 18*(1), e100581. https://doi.org/10.7759/cureus.100581

21. Allen, L., Allen, L., Carr, S. B., Davies, J. C., Griesenbach, U., McKone, E. F., Moran, A., Nicholson, A. G., Shteinberg, M., & Elborn, J. S. (2023). Future therapies for cystic fibrosis. *Nature Communications, 14*, 693. https://doi.org/10.1038/s41467-023-36244-2

22. Robinson, P. N., Köhler, S., Bauer, S., Seelow, D., Horn, D., & Mundlos, S. (2008). The Human Phenotype Ontology: A tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *The American Journal of Human Genetics, 83*(5), 610–615. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.017

23. Köhler, S., Doelken, S. C., Mungall, C. J., Bauer, S., Firth, H. V., Bailleul-Forestier, I., Black, G. C. M., Brown, D. L., Brudno, M., Campbell, J., Fitz-

Patrick, D. R., Eppig, J. T., Jackson, A. P., Freson, K., Girdea, M., Helbig, I., Hurst, J. A., Jähn, J., Jackson, L. G., … Robinson, P. N. (2014). The Human Phenotype Ontology project: Linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Research, 42*(D1), D966–D974. https://doi.org/10.1093/nar/gkt1026

24. Orphanet. (n.d.). *Orphanet Rare Disease Ontology (ORDO)*. https://sciences.orphadata.com/ordo/

Bölüm 2

Nadir Hastalıklarda Kalıtım Modelleri: Moleküler Patogenez, Genotip–Fenotip İlişkileri ve Hassas Tıp Perspektifleri

Naciye Selcen Bayramcı[1]

Dilan Yavuz[2]

Özet

Nadir hastalıkların büyük çoğunluğu genetik kökenli olup, kalıtım modellerinin doğru anlaşılması hastalıkların moleküler patogenezinin aydınlatılması, tanısal doğruluğun artırılması ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından temel önem taşımaktadır. Günümüzde kalıtım modelleri yalnızca kuşaklar arası aktarım örüntülerini tanımlayan kavramlar olarak değil, gen fonksiyonu, protein biyolojisi, hücresel yolaklar ve genotip–fenotip ilişkileri çerçevesinde değerlendirilen biyolojik mekanizmalar bütünü olarak ele alınmaktadır. Bu bölümde otozomal dominant, otozomal resesif, X kromozomuna bağlı dominant ve resesif, Y kromozomuna bağlı, mitokondriyal ve kompleks/multifaktöriyel kalıtım modelleri güncel moleküler genetik perspektiften incelenmiştir. Her kalıtım modeli, ilişkili hastalık örnekleri, sorumlu genler, kodlanan proteinler, moleküler ve hücresel patomekanizmalar, fenotipik değişkenlik, genotip–fenotip ilişkileri ve klinik yönetim yaklaşımları ile birlikte değerlendirilmiştir. Ayrıca farklı kalıtım modellerinin hastalık şiddeti, klinik heterojenite, prognoz ve tedavi yanıtı üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Son yıllarda genomik teknolojiler, yeni nesil dizileme yöntemleri ve fonksiyonel genomik uygulamalarındaki gelişmeler, kalıtım modellerinin moleküler temellerinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasını sağlamıştır. Bu gelişmeler, hastalıkların daha doğru sınıflandırılmasına, moleküler tanı oranlarının artırılmasına ve hassas tıp uygulamalarının yaygınlaşmasına önemli katkılar sunmaktadır. Sonuç olarak kalıtım temelli sınıflandırmalar, nadir hastalıkların biyolojik çeşitliliğini açıklayan temel çerçeveyi oluşturmakta ve modern genomik tıbbın en önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, dilan.yavuz9823@gop.edu.tr, ORCID ID: 0009-0004-3439-9109

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5468

1. Kalıtım Modeline Göre Sınıflandırma

Kalıtım modeline göre sınıflandırma, genetik varyantların ve hastalık fenotiplerinin kuşaklar boyunca hangi biyolojik mekanizmalar aracılığıyla aktarıldığını açıklayan temel klinik ve moleküler genetik yaklaşımlardan biridir. Bu sınıflandırma yalnızca soy ağacı analizlerinin yorumlanmasını değil, aynı zamanda hastalıkların moleküler etiyopatogenezinin, tekrar etme riskinin, penetransın, ekspresivitenin, fenotipik değişkenliğin ve genetik danışmanlık süreçlerinin bütüncül biçimde değerlendirilmesini de kapsamaktadır [1, 2]. Özellikle nadir hastalıklarda kalıtım modelinin doğru tanımlanması; tanısal doğruluğun artırılması, hedefe yönelik moleküler testlerin seçilmesi, prenatal ve preimplantasyon genetik değerlendirme stratejilerinin planlanması, aile risk analizlerinin yapılması ve hasta-spesifik hassas tıp yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır [2, 3].

Her ne kadar klasik Mendelyen kalıtım modelleri nadir hastalıkların genetik sınıflandırılmasında temel yaklaşımı oluşturmuş olsa da, günümüzde birçok hastalıkta değişken penetrans, ekspresivite farklılıkları, somatik ve germline mozaiklik, oligogenik etkileşimler, epigenetik düzenleyiciler ve modifiye edici gen etkileri gibi mekanizmaların klinik fenotipi önemli ölçüde etkileyebildiği bilinmektedir [4, 5]. Bunun yanı sıra çok sayıda yaygın ve nadir varyantın kümülatif etkisiyle şekillenen poligenik risk mimarisi, otizm spektrum bozukluğu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyomiyopatiler ve bazı nörodejeneratif hastalıklar gibi kompleks fenotiplerin ortaya çıkmasında belirleyici rol oynayabilmektedir [6]. Bu durum, kalıtım örüntülerinin yalnızca soy ağacı analizleriyle değil; varyantın moleküler etkisi, hücresel yolak ilişkileri, biyolojik ağ organizasyonu ve genotip–fenotip dinamikleri ile birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır [5, 7].

Modern genomik tıp perspektifinde kalıtım modelleri; otozomal dominant, otozomal resesif, X kromozomuna bağlı, Y kromozomuna bağlı, mitokondriyal ve kompleks/multifaktöriyel kalıtım biçimlerini kapsayan bütünleşik moleküler genetik çerçeveler içerisinde değerlendirilmektedir [2, 7]. Bununla birlikte aynı gen içerisindeki farklı varyantların farklı kalıtım paternleri oluşturabilmesi, allelik heterojenite, lokus heterojenitesi, değişken penetrans ve varyanta özgü moleküler mekanizmalar hastalık fenotiplerinin çeşitlenmesine katkıda bulunmaktadır. Örneğin aynı gen içerisindeki fonksiyon kaybı, fonksiyon kazanımı, dominant-negatif etki veya haployetersizlik oluşturan varyantlar farklı klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [4, 8]. Bu nedenle günümüzde kalıtım modelleri yalnızca soy ağacı temelli aktarım örüntüleri olarak değil, aynı zamanda varyantın protein fonksiyonu, hücresel etkileri ve biyolojik yolaklar üzerindeki sonuçları çerçevesinde de değerlendirilmektedir.

Yeni nesil dizileme teknolojileri, tek hücre omikleri, uzun okuma dizileme platformları, multi-omik veri entegrasyonu ve yapay zekâ destekli biyoinformatik yaklaşımlar kalıtım modellerinin daha ayrıntılı biçimde karakterize edilmesine olanak sağlamaktadır [7, 9]. Özellikle daha önce açıklanamayan birçok hastalıkta somatik mozaiklik, düşük frekanslı varyantlar, düzenleyici bölge değişiklikleri ve karmaşık gen–gen etkileşimlerinin ortaya konulması, klasik kalıtım anlayışının ötesine geçen yeni moleküler sınıflandırma yaklaşımlarının gelişmesine katkıda bulunmuştur. Böylece kalıtım modeli, yalnızca bir aktarım biçimini değil, aynı zamanda hastalığın altında yatan biyolojik mekanizmaları açıklayan fonksiyonel bir çerçeve hâline gelmiştir.

Günümüzde kalıtım örüntülerinin değerlendirilmesi, yalnızca fenotipin kuşaklar arası aktarımının incelenmesiyle sınırlı kalmamakta; varyantın hücresel ve biyokimyasal sonuçları, etkilenen biyolojik yolaklar, multi-omik profiller, genotip–fenotip ilişkileri ve klinik sonuçlar ile birlikte bütüncül biçimde ele alınmaktadır [7, 9]. Bu yaklaşım, özellikle belirgin fenotipik heterojenite gösteren nadir hastalıklarda moleküler tanının doğruluğunun artırılması, prognozun öngörülmesi, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve hasta-spesifik klinik yönetimin optimize edilmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle kalıtım modeline dayalı sınıflandırmalar, modern hassas tıp uygulamalarının temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir [2, 3].

1.1. Otozomal Kalıtım

Otozomal kalıtım, hastalıkla ilişkili genlerin otozomal kromozomlar üzerinde yer aldığı ve patojenik varyantların her iki cinsiyet aracılığıyla kuşaklar arasında aktarılabildiği kalıtım modelini ifade etmektedir [1, 2]. Bu kalıtım biçiminde erkek ve kadın bireyler genellikle benzer sıklıkta etkilenmekte olup otozomal hastalıklar nadir genetik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır [1]. Klinik genetik uygulamalarında otozomal kalıtımın doğru tanımlanması; tanısal yaklaşımın planlanması, tekrar etme riskinin hesaplanması ve genetik danışmanlık süreçlerinin yürütülmesi açısından temel önem taşımaktadır [2, 3]. Otozomal hastalıklar klasik olarak otozomal dominant ve otozomal resesif olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır [2]. Bu sınıflandırma, varyantın fenotip oluşturabilmesi için tek bir mutant alelin yeterli olup olmamasına dayanmakta ve hastalıkların kuşaklar arasındaki aktarım örüntülerinin yorumlanmasında temel çerçeveyi oluşturmaktadır [1, 2].

1.1.1. Otozomal Dominant Kalıtım

Otozomal dominant kalıtımda hastalık fenotipinin ortaya çıkması için tek bir patojenik alelin varlığı çoğu durumda yeterlidir [1, 7]. Hastalık genellikle ardışık kuşaklarda gözlenmekte olup bu aktarım örüntüsü vertikal geçiş olarak tanımlanmaktadır [1]. Etkilenen bireyin her gebelikte patojenik varyantı çocuklarına aktarma riski teorik olarak %50'dir [2]. Otozomal dominant hastalıkların moleküler temeli oldukça heterojen olup haployetersizlik, dominant-negatif etki, fonksiyon kazanımı ve protein homeostazının bozulması gibi farklı biyolojik mekanizmalarla ilişkili olabilmektedir [4, 8]. Bu mekanizmalar, hücresel sinyal iletimi, yapısal protein bütünlüğü, iyon kanal fonksiyonları, transkripsiyonel düzenleme ve hücre döngüsü kontrolü gibi temel biyolojik süreçleri etkileyerek hastalık fenotipinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [4, 6]. Bu kalıtım modeli; bağ dokusu hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyak kanalopatiler ve kalıtsal tümör yatkınlık sendromları dahil olmak üzere çok sayıda nadir hastalık grubunda gözlenmektedir [6, 8].

1.1.1.1. Spinoserebellar Ataksiler (SCA)

Spinoserebellar ataksiler (SCA), ilerleyici serebellar dejenerasyon ve motor koordinasyon kaybı ile karakterize, genetik ve moleküler açıdan heterojen nörodejeneratif hastalık grubunu oluşturmaktadır [10, 11]. En sık görülen alt tiplerden SCA1, SCA2 ve SCA3; sırasıyla ataksin-1 (ATXN1), ataksin-2 (ATXN2) ve ataksin-3 (ATXN3) genlerindeki CAG trinükleotid tekrar ekspansiyonları ile ilişkilidir. Bu genler transkripsiyonel düzenleme, RNA metabolizması, protein kalite kontrol mekanizmaları ve hücresel stres yanıtlarında görev alan ataksin proteinlerini kodlamaktadır [12, 13].

Moleküler düzeyde CAG tekrar ekspansiyonları, ataksin proteinlerinde anormal poliglutamin (polyQ) uzamasına yol açarak protein katlanma dinamiklerini bozmakta ve toksik fonksiyon kazanımı oluşturmaktadır [14]. Yanlış katlanan mutant proteinler nükleer ve sitoplazmik agregatlar meydana getirerek proteostaz ağlarını, transkripsiyonel düzenleyici kompleksleri ve RNA işleme mekanizmalarını etkileyebilmektedir. Bunun sonucunda protein yıkım sistemlerinde yetersizlik, hücresel stres yanıtlarında aktivasyon ve nöronal homeostazın bozulması ortaya çıkmaktadır [14, 15].

Hücresel düzeyde ise serebellar Purkinje hücreleri başta olmak üzere nöronal popülasyonlarda transkripsiyonel düzensizlikler, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş otofaji–ubikuitin-proteazom sistemi aktivitesi, sinaptik iletim kusurları ve aksonal transport bozuklukları gelişebilmektedir. Bu süreçler zamanla serebellar devre organizasyonunun bozulmasına ve ilerleyici nörodejenerasyona yol açmaktadır [14, 15]. Genotip–fenotip ilişkisi açısından

CAG tekrar uzunluğu hastalık başlangıç yaşı, progresyon hızı ve klinik şiddet üzerinde belirleyici rol oynayabilmektedir. Tekrar sayısındaki artış genellikle daha erken başlangıçlı ve daha ağır seyirli fenotiplerle ilişkilidir. Ayrıca genetik arka plan, somatik tekrar instabilitesi ve hücresel kalite kontrol mekanizmalarındaki bireysel farklılıklar klinik değişkenliğe katkıda bulunabilmektedir [13].

Klinik olarak serebellar ataksi, dizartri, denge bozukluğu, nistagmus ve diğer okülomotor anomaliler ön planda görülmektedir. Hastalığın alt tipine bağlı olarak periferik nöropati, piramidal bulgular, parkinsonizm, distoni, kognitif etkilenim ve psikiyatrik belirtiler de tabloya eşlik edebilmektedir [10]. Güncel klinik yönetim büyük ölçüde semptomatik tedavilere, rehabilitasyon programlarına, fizyoterapiye, konuşma terapisine, düşme riskinin azaltılmasına ve multidisipliner nörolojik izleme dayanmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda geliştirilen antisens oligonükleotid (ASO) tedavileri, RNA interferans yaklaşımları, alel-spesifik gen susturma stratejileri, protein agregasyonunu hedefleyen moleküller ve gen düzenleme teknolojileri hastalık modifiye edici tedaviler açısından umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır [15].

Translasyonel araştırmalarda hasta özgül indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) modelleri, serebellar organoid sistemleri, tek hücreli transkriptomik analizler, proteomik yaklaşımlar ve poliglutamin toksisitesini hedefleyen moleküler tedavi stratejileri ön plana çıkmaktadır. Bu yönüyle, spinoserebellar ataksiler protein agregasyonu, proteostaz bozukluğu ve toksik fonksiyon kazanımının nörodejeneratif süreçleri nasıl yönlendirdiğini ortaya koyan önemli bir translasyonel nörogenetik model olarak değerlendirilmektedir [15].

1.1.1.2. Long QT Sendromu

Long QT sendromu, kardiyak aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını düzenleyen iyon kanal genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal kardiyak kanalopati grubunu oluşturmaktadır [16, 17]. Hastalık en sık potasyum voltaj kapılı kanal alt ailesi Q üye 1 (KCNQ1), potasyum voltaj kapılı kanal alt ailesi H üye 2 (KCNH2) ve voltaj kapılı sodyum kanal alfa alt birimi 5 (SCN5A) genlerindeki varyantlarla ilişkilidir [18]. KCNQ1 ve KCNH2 genleri sırasıyla kardiyak repolarizasyonda görev alan Kv7.1 ve hERG potasyum kanal alt birimlerini kodlarken, SCN5A geni kardiyak voltaj kapılı sodyum kanalının alfa alt birimini kodlamaktadır. Daha nadir olgularda KCNE1, KCNE2 ve kalmodulin gen ailesi üyeleri (CALM1, CALM2 ve CALM3) de hastalık patogenezine katkıda bulunabilmektedir [18].

Moleküler düzeyde potasyum kanal fonksiyon kaybı veya sodyum kanal aktivitesinin uzaması, ventriküler aksiyon potansiyeli süresinin uzamasına ve kardiyak repolarizasyonun gecikmesine neden olmaktadır [17]. Repolarizasyon

fazındaki bu bozulma, kardiyomiyositlerde erken ardıl depolarizasyonların gelişmesine ve elektriksel instabilitenin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Sonuç olarak tetiklenmiş aktivite mekanizmaları ve ventriküler yeniden giriş devreleri gelişerek torsades de pointes başta olmak üzere yaşamı tehdit eden ventriküler taşiaritmilerin oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir [16, 17].

Hücresel düzeyde iyon akımları arasındaki fizyolojik dengenin bozulması, repolarizasyon rezervinin azalmasına ve kardiyak elektriksel heterojenitenin artmasına neden olmaktadır. Özellikle adrenerjik uyarı, egzersiz, ani emosyonel stres veya belirli ilaç maruziyetleri aritmojenik riski belirgin şekilde artırabilmektedir [16-18].

Klinik fenotip senkop, çarpıntı, egzersizle ilişkili aritmiler, nöbet benzeri bilinç kaybı atakları ve ani kardiyak ölüm riski ile karakterizedir. Genotip–fenotip ilişkisi klinik risk değerlendirmesinde önemli rol oynamaktadır. LQT1 olgularında aritmik olaylar sıklıkla fiziksel egzersiz ve özellikle yüzme sırasında ortaya çıkarken, LQT2 fenotipi ani işitsel uyaranlar veya emosyonel stres ile ilişkili olabilmektedir. Buna karşılık LQT3 genellikle SCN5A varyantları ile ilişkili olup istirahat veya uyku sırasında gelişen aritmilerle karakterizedir [17, 18]. Klinik yönetimde beta bloker tedavileri temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Bununla birlikte genotipe özgü tedavi stratejileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle LQT3 olgularında geç sodyum akımını azaltan mexiletin seçilmiş hastalarda yararlı olabilmektedir. Yüksek riskli bireylerde implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) uygulamaları, sol kardiyak sempatik denervasyon, yaşam tarzı düzenlemeleri ve QT uzatan ilaçlardan kaçınılması tedavinin önemli bileşenlerini oluşturmaktadır [16, 18].

Translasyonel araştırmalarda hasta özgül iPSC kaynaklı kardiyomiyosit modelleri, yüksek çözünürlüklü elektrofizyolojik analizler, yapay zekâ destekli EKG tabanlı risk sınıflandırma sistemleri, fonksiyonel genomik yaklaşımlar ve genotip-spesifik iyon kanal modülatörleri ön plana çıkmaktadır. Ayrıca CRISPR tabanlı gen düzenleme stratejileri ve hassas kardiyogenomik uygulamaları, gelecekte hastalık modifiye edici tedavilerin geliştirilmesi açısından umut verici araştırma alanları arasında yer almaktadır [20]. Long QT sendromu, iyon kanal fonksiyon bozukluklarının hücresel elektriksel instabiliteye ve yaşamı tehdit eden aritmi fenotiplerine nasıl dönüştüğünü ortaya koyan önemli bir kardiyogenetik model olarak değerlendirilmektedir [16-20].

1.1.1.3. PTEN Hamartoma Tümör Sendromu

PTEN hamartoma tümör sendromu, fosfataz ve tensin homolog (PTEN) genindeki germline patojenik varyantlarla ilişkili, otozomal dominant kalıtılan tümör yatkınlığı ve aşırı büyüme sendromları spektrumunu ifade etmektedir.

Bu spektrum içerisinde Cowden sendromu, Bannayan–Riley–Ruvalcaba sendromu ve PTEN ilişkili Proteus-benzeri fenotipler yer almaktadır [21, 22]. PTEN geni, hücresel büyüme, proliferasyon, metabolizma ve sağkalımın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan fosfoinozitid 3-kinaz/protein kinaz B/rapamisinin mekanistik hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyal yolunun başlıca negatif düzenleyicilerinden biri olan PTEN proteinini kodlamaktadır [23, 24]. Bunun yanında PTEN; hücre döngüsü kontrolü, genomik stabilitenin korunması, DNA hasar yanıtı ve apoptoz mekanizmalarının düzenlenmesinde de önemli görevler üstlenmektedir [22-24].

Moleküler düzeyde PTEN fonksiyon kaybı, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açarak protein sentezi, hücresel büyüme, metabolik aktivite ve antiapoptotik sinyalizasyonun artmasına neden olmaktadır. Bu sinyal düzensizliği hücresel proliferasyonun kontrolünü bozmakta, doku homeostazını etkilemekte ve tümör baskılayıcı mekanizmaların zayıflamasına yol açmaktadır. Sonuç olarak hücresel düzeyde aşırı büyüme, artmış proliferatif kapasite, farklılaşma bozuklukları ve hamartomatöz doku gelişimi ortaya çıkabilmektedir [22-24].

Klinik fenotip oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. Makrosefali, mukokutanöz lezyonlar, gastrointestinal hamartomlar ve vasküler anomalilerin yanı sıra meme, tiroid, endometrium, böbrek ve kolorektal kanserler başta olmak üzere çoklu malignite gelişme riski artmaktadır. Ayrıca PTEN varyantlarının nöronal büyüme ve sinaptik gelişim süreçlerini etkileyerek makrosefali ile ilişkili otizm spektrum bozukluğu ve çeşitli nörogelişimsel fenotiplere katkıda bulunabildiği gösterilmiştir. Bu durum PTEN sendromlarının yalnızca kanser yatkınlığı ile değil nörogelişimsel etkilenim ile de ilişkili olduğunu göstermektedir [25]. Klinik yönetimde erken moleküler tanı, genetik danışmanlık ve yaşam boyu risk temelli kanser sürveyansı temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Meme, tiroid, endometrium, böbrek ve gastrointestinal sistem için yaşa uygun görüntüleme ve tarama programları uygulanabilmektedir. Ayrıca nörogelişimsel etkilenim gösteren bireylerde multidisipliner değerlendirme ve erken destek programları önem taşımaktadır [21].

Translasyonel araştırmalarda PI3K/AKT/mTOR eksenini hedefleyen hassas tedavi stratejileri ön plana çıkmaktadır. Özellikle sirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri, aşırı aktif sinyalizasyonun baskılanmasına yönelik önemli terapötik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bunun yanında hasta özgül organoid modelleri, fonksiyonel genomik analizler, multi-omik yaklaşımlar ve biyobelirteç temelli risk sınıflandırmaları, PTEN ilişkili fenotiplerin daha doğru karakterize edilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır [22, 24]. PTEN hamartoma tümör

sendromu, tümör baskılayıcı gen kaybının hücresel büyüme kontrolü, kanser biyolojisi ve nörogelişimsel süreçler üzerindeki etkilerini ortaya koyan önemli bir translasyonel hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [21, 22].

1.1.1.4. Li-Fraumeni Sendromu

Li-Fraumeni sendromu, tümör protein p53 (TP53) genindeki germ hattı patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal kanser yatkınlık sendromudur [26, 27]. TP53 geni, hücresel stres yanıtının temel düzenleyicilerinden biri olan p53 proteinini kodlamakta olup DNA hasar yanıtı, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz, hücresel senesens ve metabolik adaptasyon süreçlerinde merkezi rol üstlenmektedir [28]. Bu nedenle p53, genom bütünlüğünün korunmasında görev alan en önemli tümör baskılayıcı proteinlerden biri olarak kabul edilmektedir [27, 28].

Moleküler düzeyde TP53 fonksiyonunun bozulması, DNA hasarı oluşan hücrelerde hücre döngüsü kontrol noktalarının etkin şekilde çalışamamasına ve genetik hataların hücre bölünmeleri boyunca birikmesine yol açmaktadır [28]. Ayrıca p53 aracılı apoptotik eliminasyonun yetersiz kalması, genomik hasar taşıyan hücrelerin yaşamını sürdürmesine olanak sağlamaktadır. Bunun sonucunda mutasyon birikimi hızlanmakta, kromozomal düzensizlikler artmakta ve malign transformasyon için uygun biyolojik ortam oluşmaktadır [28, 29]. Bazı TP53 varyantları ise yalnızca fonksiyon kaybına neden olmakla kalmayıp dominant-negatif etki veya fonksiyon kazanımı özellikleri göstererek tümör gelişimini ve progresyonunu daha da hızlandırabilmektedir [29].

Hücresel düzeyde DNA hasar yanıtı ağlarının bozulması, hücre döngüsü kontrolünün kaybı, anormal proliferasyon, bozulmuş stres adaptasyonu ve artmış klonal evrim potansiyeli ile sonuçlanmaktadır. Bu süreçler farklı dokularda bağımsız primer tümörlerin gelişmesine ve yaşam boyu yüksek kanser yüküne zemin hazırlamaktadır [26-29].

Klinik fenotip; erken başlangıçlı meme kanseri, yumuşak doku ve kemik sarkomları, santral sinir sistemi tümörleri, lösemiler ve adrenokortikal karsinom başta olmak üzere geniş bir malignite spektrumu ile karakterizedir [27]. Aynı bireyde veya aynı aile içerisinde birden fazla primer tümör gelişebilmesi sendromun ayırt edici özelliklerinden biridir. TP53 varyantı taşıyan bireylerde yaşam boyu kanser gelişim riski belirgin derecede yüksektir [26]. Özellikle DNA bağlanma bölgesini etkileyen varyantlar daha erken başlangıçlı ve daha ağır kanser yatkınlığı ile ilişkilendirilebilmektedir [29]. Klinik yönetimde erken moleküler tanı, aile bireylerinin genetik değerlendirilmesi ve yoğun kanser sürveyansı temel yaklaşımı oluşturmaktadır [30]. Tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme protokolleri, hedef organlara yönelik düzenli taramalar ve çocukluk

çağından itibaren başlatılan izlem programları erken tümör saptanmasında önemli rol oynamaktadır [26-30]. Radyasyon ilişkili ikincil malignite riskinin artabilmesi nedeniyle mümkün olduğunca iyonizan radyasyon maruziyetinin azaltılması önerilmektedir [30].

Translasyonel araştırmalarda mutant p53 fonksiyonunun yeniden kazandırılmasını hedefleyen küçük moleküller, sentetik letalite temelli tedavi stratejileri, dolaşımdaki tümör DNA'sına dayalı erken tanı yaklaşımları ve fonksiyonel TP53 analizleri ön plana çıkmaktadır [28, 29]. Ayrıca hasta özgül tümör modelleri, organoid sistemleri ve multi-omik entegrasyon yaklaşımları, bireysel kanser riskinin daha doğru öngörülmesine ve hedefe yönelik önleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Li-Fraumeni sendromu, tümör baskılayıcı gen kaybının genom bütünlüğü, klonal evrim ve çoklu primer kanser gelişimi üzerindeki etkilerini ortaya koyan en önemli translasyonel kanser genetiği modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [26–30].

1.1.1.5. Marfan Sendromu

Marfan sendromu, fibrillin-1 (FBN1) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili, çoğunlukla otozomal dominant kalıtılan multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalık özellikle kardiyovasküler sistem, iskelet sistemi ve oküler dokuları etkileyen değişken klinik fenotip ile karakterizedir. FBN1 geni, ekstrasellüler matriksin temel mikrofibril bileşenlerinden biri olan fibrillin-1 proteinini kodlamaktadır. Fibrillin-1; mikrofibril organizasyonu, elastik lif bütünlüğü, doku mekanik stabilitesi ve latent transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) komplekslerinin ekstrasellüler matrikste düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır [31, 32].

Moleküler düzeyde FBN1 varyantları, fibrillin-1 mikrofibrillerinin yapısal bütünlüğünü bozarak ekstrasellüler matriks mimarisinde zayıflamaya, elastik lif organizasyonunda bozulmaya ve latent TGF-β komplekslerinin matriks içinde düzenli biçimde tutulamamasına yol açabilmektedir. Bu durum yalnızca bağ dokusunun mekanik dayanıklılığını azaltmakla kalmamakta, aynı zamanda TGF-β sinyalizasyonunun artışı, matriks metalloproteinaz aktivitesi, inflamatuvar yanıtlar ve vasküler yeniden şekillenme süreçleri üzerinden hastalık patogenezini derinleştirmektedir [31-33].

Hücresel düzeyde özellikle aort duvarındaki vasküler düz kas hücrelerinde fenotipik değişim, hücresel stres yanıtı, elastik lamina fragmentasyonu, ekstrasellüler matriks homeostazında bozulma ve mekanotransdüksiyon sinyallerinde düzensizlik gelişebilmektedir. Bu süreçler aort kökü dilatasyonu, anevrizma oluşumu ve aort diseksiyonu riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır [32-34].

Fenotipik olarak uzun boy, araknodaktili, pektus deformiteleri, skolyoz, eklem hipermobilitesi, ektopia lentis, miyopi, aort kökü dilatasyonu, mitral kapak prolapsusu ve ilerleyici aort anevrizması görülebilmektedir [31, 32]. Genotip–fenotip ilişkisi değişken olmakla birlikte, bazı FBN1 varyantları daha ağır kardiyovasküler tutulum, erken başlangıçlı aort dilatasyonu veya neonatal ağır Marfan fenotipi ile ilişkili olabilmektedir [31]. Klinik yönetimde düzenli kardiyolojik izlem, ekokardiyografi veya ileri görüntüleme yöntemleriyle aort çapının takibi, fiziksel aktivite kısıtlamalarının bireyselleştirilmesi, beta blokerler ve anjiyotensin reseptör blokerleri temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır [32]. Özellikle losartan gibi anjiyotensin reseptör blokerlerinin, TGF-β ilişkili sinyal düzensizliğinin baskılanması ve aortik progresyonun yavaşlatılması açısından yararlı olabileceği bildirilmektedir [33, 34]. Aort çapı, büyüme hızı, aile öyküsü ve klinik risk profiline göre profilaktik aort cerrahisi uygulanabilmektedir [32-34].

Translasyonel araştırmalarda TGF-β sinyal yolunu, ekstrasellüler matriks mekanobiyolojisini, vasküler düz kas hücre fenotip değişimini ve aort duvarı homeostazını hedefleyen moleküler yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Hasta özgül iPSC modelleri, vasküler organoid sistemleri, genotip-temelli kardiyovasküler risk modellemeleri ve multi-omik analizler, Marfan sendromunda hassas tıp yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli translasyonel araştırma alanları arasında yer almaktadır [33, 34]. Bu yönüyle Marfan sendromu, ekstrasellüler matriks bozukluğu, büyüme faktörü sinyalizasyonu, mekanotransdüksiyon ve vasküler yeniden şekillenme süreçlerinin multisistemik fenotipe nasıl dönüştüğünü gösteren güçlü bir bağ dokusu biyolojisi modeli oluşturmaktadır [31-34].

1.1.1.6. Akondroplazi

Akondroplazi, çoğunlukla fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR3) genindeki fonksiyon kazanımı gösteren patojenik varyantlarla ilişkili, en sık görülen otozomal dominant iskelet displazisidir [35, 36]. Hastalık, endokondral kemikleşme sürecinin bozulmasına bağlı olarak gelişen orantısız kısa boy ve karakteristik kraniyofasiyal bulgular ile karakterizedir. En sık görülen klinik özellikler arasında rizomelik ekstremite kısalığı, makrosefali ve karakteristik yüz görünümü yer almaktadır [36]. FGFR3 geni, büyüme plağındaki kondrosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde görev alan fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 proteinini kodlamaktadır [37]. Normal fizyolojik koşullarda FGFR3 sinyalizasyonu, endokondral kemik gelişimini kontrol altında tutan negatif düzenleyici mekanizmalardan biri olarak görev yapmaktadır [35–37].

Moleküler düzeyde fonksiyon kazanımı gösteren patojenik varyantlar, FGFR3 reseptörünün liganddan bağımsız veya uzamış aktivasyonuna neden olmakta ve başta STAT1 ile mitojenle aktive olan protein kinaz/ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (MAPK/ERK) yolakları olmak üzere çeşitli aşağı akım sinyal ağlarında aşırı aktivasyona yol açmaktadır. Bu durum hücre döngüsünün baskılanmasına, kondrosit proliferasyonunun azalmasına ve büyüme plağındaki farklılaşma süreçlerinin bozulmasına neden olmaktadır [37].

Hücresel düzeyde büyüme plağı organizasyonunun bozulması, hipertrofik kondrosit gelişiminin yetersiz kalması ve endokondral kemikleşmenin baskılanması ile sonuçlanmaktadır. Özellikle uzun kemiklerde longitudinal büyümenin belirgin şekilde etkilenmesi, akondroplaziye özgü disproportiyonel iskelet fenotipinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır [36-38].

Klinik fenotip; orantısız kısa boy, rizomelik ekstremite kısalığı, makrosefali, frontal çıkıklık, orta yüz hipoplazisi, brakidaktili ve lomber lordoz ile karakterizedir [35, 36]. Ayrıca foramen magnum darlığı, spinal stenoz, obstrüktif uyku apnesi ve ortopedik komplikasyonlar yaşam kalitesini etkileyebilen önemli klinik sorunlar arasında yer almaktadır. Genotip–fenotip ilişkisi oldukça güçlüdür; özellikle FGFR3 p.Gly380Arg varyantı klasik akondroplazi olgularının büyük çoğunluğundan sorumludur. Buna karşılık homozigot FGFR3 varyantları genellikle ağır torasik hipoplazi ve ciddi solunum yetmezliği ile ilişkili letal fenotipe yol açabilmektedir. Klinik yönetimde büyüme ve gelişimin düzenli izlenmesi, ortopedik değerlendirmeler, nörolojik komplikasyonların erken tanınması, uyku apnesi taraması ve rehabilitasyon programları önemli yer tutmaktadır. Seçilmiş olgularda ortopedik veya nöroşirürjik girişimler gerekli olabilmektedir. Özellikle çocukluk döneminde multidisipliner takip komplikasyonların erken yönetimi açısından kritik önem taşımaktadır [36, 38].

Translasyonel araştırmalar ve son yıllardaki terapötik gelişmeler, büyüme plağı biyolojisinin hedeflenmesine odaklanmıştır. Özellikle C-tip natriüretik peptid (CNP) analoğu vosoritide, FGFR3 kaynaklı aşırı MAPK/ERK sinyalizasyonunu baskılayarak endokondral kemikleşmeyi destekleyen ilk hedefe yönelik tedavi örneklerinden biri olarak klinik uygulamaya girmiştir [38]. Bunun yanı sıra FGFR3 inhibitörleri, reseptör sinyalizasyonunu modüle eden biyolojik ajanlar, gen düzenleme teknolojileri ve büyüme plağı hücre biyolojisini hedefleyen yeni moleküler stratejiler aktif araştırma alanları arasında yer almaktadır. Akondroplazi, büyüme faktörü reseptör sinyalizasyonundaki düzensizliklerin gelişimsel iskelet biyolojisini nasıl etkilediğini ortaya koyan önemli bir translasyonel iskelet genetiği modeli olarak kabul edilmektedir [36-38].

1.1.2. Otozomal Resesif Kalıtım

Otozomal resesif kalıtımda hastalık fenotipinin ortaya çıkabilmesi için aynı genin her iki alelinin de patojenik varyant taşıması gerekmektedir [1, 2]. Heterozigot bireyler çoğunlukla asemptomatik taşıyıcı olmakla birlikte, bazı durumlarda hafif biyokimyasal değişiklikler veya sınırlı klinik etkilenim görülebilmektedir [1]. Bu kalıtım modeli özellikle metabolik hastalıklar, enzim eksiklikleri, lizozomal depo hastalıkları, DNA onarım bozuklukları ve çeşitli hücresel fonksiyon kaybı sendromlarında yaygın olarak görülmektedir [2]. Otozomal resesif hastalıkların moleküler temeli çoğunlukla proteinin tamamen veya kısmen işlev kaybetmesine yol açan varyantlarla ilişkilidir [4]. Bunun sonucunda enzim aktivitesinde azalma, metabolik yolaklarda bozulma, hücresel madde taşınımında yetersizlik, toksik metabolit birikimi veya temel hücresel süreçlerin aksaması ortaya çıkabilmektedir [39]. Klinik fenotipin şiddeti ise çoğu zaman rezidüel protein fonksiyonu, etkilenen biyolojik yolak ve hücresel kompansasyon kapasitesi ile ilişkilidir [40]. Bu nedenle otozomal resesif kalıtım yalnızca iki patojenik alelin birlikte bulunmasıyla tanımlanan bir aktarım modeli değil, aynı zamanda protein fonksiyonu, metabolik bütünlük ve hücresel homeostazın korunması açısından değerlendirilmesi gereken önemli bir moleküler genetik kategoriyi temsil etmektedir [41].

1.1.2.1. Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı, bakır taşıyan ATPaz beta polipeptid (ATP7B) genindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif bakır metabolizması bozukluğudur [42, 43]. Hastalık, bakırın hepatositlerde uygun şekilde işlenememesi ve safra yoluyla etkin biçimde atılamaması sonucunda karaciğer, santral sinir sistemi, kornea ve diğer dokularda progresif bakır birikimi ile karakterizedir. Klinik tablo hepatik, nörolojik ve psikiyatrik bulguları içeren multisistemik bir fenotip oluşturmaktadır [42]. ATP7B geni, hepatositlerde bakırın trans-Golgi ağı içerisinde taşınmasından, seruloplazmine yüklenmesinden ve fazla bakırın safra yoluyla atılmasından sorumlu ATP7B bakır taşıyıcı ATPaz proteinini kodlamaktadır [44]. Bu nedenle ATP7B, sistemik bakır homeostazının sürdürülmesinde merkezi rol oynayan temel düzenleyicilerden biridir [43].

Moleküler düzeyde ATP7B fonksiyon kaybı, hepatositlerde serbest bakır birikimine ve hücre içi bakır homeostazının bozulmasına yol açmaktadır. Artan serbest bakır, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyerek oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca bakırın aşırı birikimi, mitokondriyal enerji üretiminin bozulmasına, redoks dengesizliğine ve hücresel stres yanıtlarının aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır [45].

Hücresel düzeyde hepatositlerde gelişen toksik bakır yükü inflamasyon, hücre ölümü, fibrozis ve ilerleyici siroz ile sonuçlanabilmektedir. Karaciğerden dolaşıma salınan fazla bakır ise başta bazal ganglionlar olmak üzere nörolojik açıdan duyarlı beyin bölgelerinde birikerek nöronal disfonksiyon ve nörodejeneratif süreçleri tetikleyebilmektedir. Bunun sonucunda hepatik ve nörolojik fenotipler farklı şiddetlerde ortaya çıkabilmektedir [42-45].

Klinik fenotip; hepatit, kronik karaciğer hastalığı, siroz, akut karaciğer yetmezliği, tremor, distoni, disartri, parkinsonizm benzeri hareket bozuklukları, psikiyatrik belirtiler ve korneada Kayser–Fleischer halkaları ile karakterizedir [42]. Hastalığın klinik görünümü oldukça değişken olup bazı bireylerde hepatik tutulum ön plandayken, diğerlerinde nörolojik veya karma fenotipler baskın olabilmektedir [43]. Klinik yönetimde bakır şelasyon tedavileri, çinko bazlı tedaviler, bakırdan kısıtlı diyet uygulamaları ve düzenli hepatolojik ve nörolojik izlem temel yaklaşımı oluşturmaktadır. İleri evre karaciğer yetmezliği gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu yaşam kurtarıcı tedavi seçeneği olabilmektedir. Erken tanı ve aile taraması, geri dönüşü olmayan organ hasarının önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır [42, 43].

Translasyonel araştırmalarda adeno-ilişkili virüs (AAV)-temelli ATP7B gen tedavileri, karaciğer hedefli gen transfer sistemleri, hasta özgül hepatik organoid modelleri ve bakır metabolizmasını daha seçici biçimde düzenlemeyi amaçlayan moleküler tedavi stratejileri ön plana çıkmaktadır [46]. Ayrıca multi-omik yaklaşımlar ve fonksiyonel genomik çalışmalar, hastalık progresyonunu belirleyen biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Wilson hastalığı, eser element homeostazındaki bozulmanın moleküler düzeyden başlayarak multisistemik nörohepatik fenotipe nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir translasyonel metabolizma modeli olarak kabul edilmektedir [42, 43, 45, 46].

1.1.2.2. Pompe Hastalığı

Pompe hastalığı, asit alfa-glukozidaz (GAA) genindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif lizozomal glikojen depo hastalığıdır [47, 48]. Hastalık, lizozomal glikojen yıkımının bozulması sonucunda başta kardiyak ve iskelet kası olmak üzere çeşitli dokularda ilerleyici glikojen birikimi ile karakterizedir. Klinik spektrum, ağır infantil başlangıçlı kardiyomiyopatik formdan erişkin dönemde ortaya çıkan daha yavaş seyirli miyopatik formlara kadar geniş bir değişkenlik göstermektedir [47, 49]. GAA geni, lizozom içerisinde glikojeni glikoza parçalayan asit alfa-glukozidaz enzimini kodlamaktadır. Bu enzimin eksikliği veya fonksiyonel yetersizliği, lizozomal glikojen yıkımının bozulmasına ve hücre içerisinde progresif glikojen

depolanmasına yol açmaktadır. Rezidüel enzim aktivitesi hastalığın başlangıç yaşı ve klinik şiddeti üzerinde belirleyici rol oynamaktadır [48].

Moleküler düzeyde GAA eksikliği, lizozomal glikojen birikimi ile birlikte lizozomal genişleme, membran bütünlüğünün bozulması ve otofaji akışında aksamalara neden olmaktadır. Biriken glikojen yalnızca lizozomal fonksiyonu etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda hücre içi protein dönüşümü, enerji metabolizması ve hücresel kalite kontrol mekanizmalarında da bozulmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak lizozomal stres, mitokondriyal disfonksiyon ve hücresel enerji dengesizliği gelişmektedir [50].

Hücresel düzeyde özellikle kardiyomiyositler ve iskelet kası lifleri etkilenmektedir. Otofajik vakuollerin birikmesi, miyofibriller organizasyonun bozulması ve kontraktil yapının progresif hasarı kas fonksiyon kaybına katkıda bulunmaktadır. Bu süreç zamanla ilerleyici kas zayıflığı, solunum kası tutulumu ve kardiyak fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilmektedir [47-50].

Fenotipik spektrum rezidüel enzim aktivitesi ile yakından ilişkilidir. İnfantil başlangıçlı formda ağır hipertrofik kardiyomiyopati, belirgin hipotoni, beslenme güçlüğü ve erken dönemde yaşamı tehdit eden komplikasyonlar görülebilmektedir [47]. Geç başlangıçlı formlarda ise proksimal kas güçsüzlüğü, egzersiz intoleransı, ilerleyici solunum kası tutulumu ve fonksiyonel kapasitede azalma ön plandadır [49]. Klinik yönetimde enzim replasman tedavisi hastalık prognozunu önemli ölçüde değiştirmiştir. Erken tanı, yenidoğan tarama programları, kardiyolojik ve pulmoner izlem, fizyoterapi, rehabilitasyon uygulamaları ve beslenme desteği tedavinin temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Özellikle infantil başlangıçlı olgularda erken dönemde başlanan tedavi, sağkalım ve motor gelişim açısından belirgin yarar sağlamaktadır. Bununla birlikte bazı hastalarda immün yanıt gelişimi veya kas dokusuna sınırlı enzim ulaşımı nedeniyle rezidüel hastalık yükü devam edebilmektedir [47-49].

Translasyonel araştırmalarda geliştirilmiş hücresel alım kapasitesine sahip yeni nesil enzim replasman tedavileri, farmakolojik şaperon yaklaşımları, otofaji modülasyon stratejileri ve AAV-temelli GAA gen tedavileri ön plana çıkmaktadır [51]. Ayrıca hasta özgül iPSC modelleri, iskelet kası organoidleri ve multi-omik analizler hastalık mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Pompe hastalığı, lizozomal işlev bozukluğunun kas ve kalp dokusunda ilerleyici yapısal ve fonksiyonel hasara nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir translasyonel nörometabolik hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [47–51].

1.1.2.3. Ataksi-Telenjiektazi (A-T)

Ataksi-Telenjiektazi (A-T), ataksi-telenjiektazi mutant (ATM) genindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif multisistemik nörodejeneratif ve immünolojik hastalıktır [52, 53]. Hastalık; progresif serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiektaziler, immün yetmezlik, iyonizan radyasyona aşırı duyarlılık ve malignite yatkınlığı ile karakterizedir. Klinik tablo nörolojik, immünolojik ve onkolojik bulguların birlikte görüldüğü kompleks bir genom bakım bozukluğunu yansıtmaktadır [52]. ATM geni, DNA çift zincir kırıklarının algılanması ve DNA hasar yanıtının koordinasyonunda görev alan ATM serin/treonin kinaz proteinini kodlamaktadır [54]. ATM proteini; p53, meme kanseri duyarlılık proteini 1 (BRCA1), kontrol noktası kinaz 2 (CHK2) ve diğer DNA hasar yanıtı bileşenleri ile etkileşerek hücre döngüsü kontrolünü, DNA onarım süreçlerini ve genom bütünlüğünün korunmasını düzenlemektedir [53, 54]. Bunun yanında oksidatif stres yanıtı, mitokondriyal homeostaz ve lenfosit gelişiminde kritik öneme sahip V(D)J rekombinasyon süreçlerinde de önemli görevler üstlenmektedir [53].

Moleküler düzeyde ATM fonksiyon kaybı, DNA çift zincir kırıklarının yeterli şekilde tanınamamasına ve onarılamamasına yol açmaktadır. Buna eşlik eden oksidatif stres artışı, bozulmuş hücresel stres yanıtı ve mitokondriyal disfonksiyon, hücresel hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak genom bütünlüğünün korunmasında yetersizlik gelişmekte ve hücresel hasar birikimi artmaktadır [54].

Hücresel düzeyde serebellar Purkinje hücreleri, gelişmekte olan lenfositler ve yüksek proliferatif kapasiteye sahip hücre popülasyonları ATM eksikliğinden belirgin biçimde etkilenmektedir. V(D)J rekombinasyonundaki bozukluklar immün yetmezliğe katkıda bulunurken, serebellar nöronlarda artan oksidatif stres ve enerji metabolizması bozuklukları progresif nörodejenerasyona yol açmaktadır. Özellikle Purkinje hücre kaybı ve serebellar devre organizasyonundaki bozulma, ilerleyici ataksinin temel patolojik mekanizmaları arasında kabul edilmektedir [53].

Klinik fenotip genellikle çocukluk çağında başlayan progresif serebellar ataksi ile ortaya çıkmaktadır. Göz hareket bozuklukları, okülokütanöz telenjiektaziler, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, immünoglobulin eksiklikleri ve lenfoid malignitelere yatkınlık hastalığın karakteristik özellikleri arasında yer almaktadır [52]. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel ATM aktivitesi ile ilişkilidir; kısmi fonksiyon korunmuş olgularda daha geç başlangıçlı ve daha yavaş ilerleyen fenotipler görülebilmektedir [53]. Klinik yönetim büyük ölçüde destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır. Enfeksiyonların önlenmesi ve erken tedavisi, immünolojik izlem, immünoglobulin replasmanı, nörolojik

rehabilitasyon, solunum fonksiyonlarının takibi ve malignite sürveyansı temel yaklaşımı oluşturmaktadır [52, 54]. Hastaların radyasyon duyarlılığı nedeniyle tanısal ve terapötik amaçlı iyonizan radyasyon kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir [52].

Translasyonel araştırmalarda DNA hasar yanıtını modüle eden tedavi stratejileri, oksidatif stresin azaltılmasına yönelik yaklaşımlar, ATM fonksiyonunu yeniden kazandırmayı hedefleyen gen tedavileri ve nöroprotektif uygulamalar ön plana çıkmaktadır [54]. Ayrıca hasta özgül iPSC modelleri, serebellar organoid sistemleri ve multi-omik analizler hastalık mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Ataksi-Telenjiektazi, DNA hasar yanıtı bozukluklarının nörodejenerasyon, immün yetmezlik ve kanser yatkınlığı ile nasıl ilişkilendiğini ortaya koyan en önemli translasyonel genom stabilitesi hastalığı modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [52–54].

1.1.2.4. Metakromatik Lökodistrofi

Metakromatik lökodistrofi, çoğunlukla arilsülfataz A (ARSA) genindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif lizozomal depo hastalığıdır [55, 56]. Daha nadir olgularda ise prosaposin (PSAP) genindeki varyantlar benzer bir fenotipe yol açabilmektedir. Hastalık, sülfatidlerin yeterli şekilde yıkılamaması sonucunda santral ve periferik sinir sisteminde ilerleyici demiyelinizasyon ile karakterizedir. Klinik spektrum infantil, juvenil ve erişkin başlangıçlı nörodejeneratif fenotipleri kapsamaktadır [55]. ARSA geni, lizozomlarda sülfatidlerin parçalanmasından sorumlu olan arilsülfataz A enzimini kodlamaktadır. Enzim aktivitesindeki belirgin azalma veya kayıp, sülfatidlerin oligodendrositlerde, Schwann hücrelerinde ve diğer sinir sistemi hücrelerinde progresif olarak birikmesine yol açmaktadır. Bunun sonucunda miyelin sentezi, dönüşümü ve homeostazı bozulmaktadır [57].

Moleküler düzeyde sülfatid birikimi lizozomal işlev bozukluğuna, otofaji süreçlerinde aksamalara ve hücresel stres yanıtlarının aktivasyonuna neden olmaktadır [58]. Artan lizozomal yük, glial hücre fonksiyonlarını bozmakta ve nöroinflamatuvar süreçleri tetiklemektedir. Ayrıca sülfatidlerin aşırı birikimi hücre membranı organizasyonunu ve miyelin bütünlüğünü olumsuz etkileyerek sinir iletiminde bozulmaya yol açmaktadır [56].

Hücresel düzeyde oligodendrosit ve Schwann hücrelerinde gelişen işlev kaybı, santral ve periferik sinir sisteminde ilerleyici demiyelinizasyon ile sonuçlanmaktadır [56]. Demiyelinizasyona eşlik eden aksonal dejenerasyon, mikroglial aktivasyon ve kronik nöroinflamasyon nörolojik progresyonu hızlandırmaktadır. Bu süreçler zamanla beyaz cevher bütünlüğünün bozulmasına ve yaygın nörodejenerasyona neden olmaktadır [55-57].

Klinik fenotip başlangıç yaşına göre belirgin farklılık göstermektedir. İnfantil başlangıçlı formda hızlı motor gerileme, hipotoni, spastisite, periferik nöropati ve ilerleyici nörolojik kayıp ön plandadır [55]. Juvenil ve erişkin başlangıçlı olgularda ise bilişsel etkilenim, davranış değişiklikleri, psikiyatrik belirtiler ve daha yavaş ilerleyen nörolojik bozulma görülebilmektedir. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel arilsülfataz A aktivitesi ile ilişkilidir; daha düşük enzim aktivitesi genellikle daha erken başlangıçlı ve daha ağır fenotiplere yol açmaktadır [56]. Klinik yönetimde erken tanı kritik öneme sahiptir. Nörolojik destek tedavileri, rehabilitasyon uygulamaları, beslenme desteği ve komplikasyonların yönetimi temel yaklaşımı oluşturmaktadır [59]. Manyetik rezonans görüntüleme, sinir iletim çalışmaları, enzim analizleri ve moleküler genetik incelemeler tanısal değerlendirmede önemli yer tutmaktadır. Seçilmiş presimptomatik veya erken evre hastalarda hematopoietik kök hücre transplantasyonu hastalık progresyonunu yavaşlatabilmektedir [59].

Translasyonel araştırmalarda lizozomal hedefleme stratejileri, enzim replasman yaklaşımları ve gen tedavileri önemli ilerlemeler göstermiştir. Özellikle atidarsagene autotemcel (arsa-cel) temelli otolog hematopoietik kök hücre gen tedavisi, erken evre olgularda nörolojik fonksiyonların korunması ve hastalık progresyonunun yavaşlatılması açısından umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [60]. Ayrıca hasta özgül iPSC modelleri, beyin organoidleri ve multi-omik analizler, demiyelinizasyon ve nöroinflamasyon mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Metakromatik lökodistrofi, lizozomal yıkım bozukluklarının miyelin homeostazını nasıl etkilediğini ve bunun ilerleyici nörodejeneratif fenotipe nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir translasyonel nörometabolik hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [55–60].

1.1.2.5. Fenilketonüri

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif aminoasit metabolizması bozukluğudur [61, 62]. Hastalık, fenilalaninin tirozine dönüştürülememesi sonucunda gelişen hiperfenilalaninemi ve buna bağlı nörotoksisite ile karakterizedir. Tedavi edilmediğinde ciddi nörogelişimsel etkilenime yol açabilen ve yenidoğan tarama programlarının en başarılı örneklerinden birini oluşturan kalıtsal metabolik hastalıklardan biridir [61]. PAH geni, karaciğerde fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlamaktadır. Enzim aktivitesi için gerekli kofaktör olan tetrahidrobiopterin (BH4), fenilalanin metabolizmasının sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır. PAH aktivitesindeki azalma veya kayıp, fenilalaninin metabolize edilememesine ve dolaşımda progresif olarak birikmesine yol açmaktadır [63].

Moleküler düzeyde artan fenilalanin konsantrasyonu, kan-beyin bariyerindeki büyük nötral aminoasit taşıyıcıları üzerinden tirozin ve triptofan gibi aminoasitlerle rekabete girerek merkezi sinir sistemindeki aminoasit homeostazını bozmaktadır [62]. Bunun sonucunda dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezi azalmakta; nöronal gelişim ve sinaptik fonksiyonlar olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca yüksek fenilalanin düzeylerinin oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu ve enerji metabolizmasındaki değişiklikler aracılığıyla nörotoksisiteyi artırabileceği düşünülmektedir [61].

Hücresel düzeyde miyelinizasyon süreçleri, sinaptik plastisite ve nöronal ağ organizasyonu etkilenmektedir. Özellikle gelişmekte olan beyinde beyaz cevher bütünlüğünün bozulması ve nöronal bağlantısallıktaki değişiklikler, bilişsel ve nörogelişimsel etkilenimin temel biyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır [61, 62].

Klinik fenotip tedavi edilmemiş olgularda ağır entelektüel yetersizlik, gelişimsel gerilik, nöbetler, davranışsal bozukluklar, mikrosefali ve egzamatöz deri bulguları ile karakterizedir [63]. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel PAH aktivitesi ile ilişkilidir. Bazı varyantlar klasik ağır fenilketonüri fenotipine yol açarken, bazıları daha hafif hiperfenilalaninemi tabloları ile sonuçlanabilmektedir. BH4 yanıtlı olgular, tedavi planlaması açısından klinik öneme sahip özel bir alt grup oluşturmaktadır [62]. Klinik yönetimde yenidoğan taraması, erken tanı ve yaşam boyu fenilalanin kısıtlı diyet tedavinin temelini oluşturmaktadır [61]. Kan fenilalanin düzeylerinin düzenli izlenmesi, nörogelişimsel fonksiyonların korunması açısından kritik öneme sahiptir. BH4 yanıtlı bireylerde sapropterin dihidroklorür tedavisi uygulanabilmektedir. Ayrıca metabolik beslenme desteği, nöropsikolojik değerlendirme ve maternal fenilketonüri yönetimi multidisipliner yaklaşımın önemli bileşenleri arasında yer almaktadır [62].

Translasyonel araştırmalarda pegvaliase enzim substitüsyon tedavisi hepatosit hedefli gen transfer sistemleri, mRNA temelli tedaviler ve yeni nesil metabolik düzenleme stratejileri ön plana çıkmaktadır [62, 63]. Ayrıca hasta özgül hücresel modeller ve multi-omik analizler, hiperfenilalanineminin nörogelişimsel etkilerinin daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Fenilketonüri, erken tanı ve zamanında metabolik müdahale ile ciddi nörolojik hasarın büyük ölçüde önlenebildiğini gösteren en başarılı translasyonel metabolik hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [61–63].

1.1.2.6. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) genindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif multisistemik

membran transport hastalığıdır [64, 65]. Hastalık, epitel hücrelerinde klor ve bikarbonat taşınımının bozulması sonucunda başta solunum sistemi olmak üzere pankreas, gastrointestinal sistem, hepatobilier sistem ve üreme organlarında ilerleyici fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Kronik akciğer hastalığı ve buna bağlı gelişen solunum yetmezliği, morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır [64]. CFTR geni, ATP-bağımlı bir klor ve bikarbonat kanalı olarak görev yapan CFTR proteinini kodlamaktadır [66]. Bu protein, epitel yüzey sıvısının hidrasyonu, mukus reolojisi, iyon dengesi ve mukozal bariyer homeostazının sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır. CFTR varyantları; proteinin sentezini, katlanmasını, hücre membranına taşınmasını, kanal açılmasını veya iyon iletim kapasitesini farklı düzeylerde etkileyebilmektedir [67].

Moleküler düzeyde CFTR fonksiyon kaybı, klor ve bikarbonat sekresyonunun azalmasına, buna karşılık sodyum ve su geri emiliminin artmasına yol açmaktadır [65]. Sonuç olarak epitel yüzey sıvısı azalmakta, mukus dehidrate hâle gelmekte ve sekresyonlar belirgin şekilde viskozlaşmaktadır. Bikarbonat taşınımındaki bozulma ise mukus yapısının ve mukozal savunma mekanizmalarının daha da olumsuz etkilenmesine katkıda bulunmaktadır [66].

Hücresel düzeyde yoğun ve yapışkan mukus birikimi mukosiliyer klirensi bozmakta, hava yollarında sekresyon retansiyonuna neden olmaktadır. Bu durum kronik bakteriyel kolonizasyon, persistan nötrofilik inflamasyon ve ilerleyici doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu ve buna eşlik eden kronik inflamatuvar yanıt, bronşektazi gelişimi ve pulmoner fonksiyon kaybının başlıca belirleyicileri arasında yer almaktadır. Benzer mekanizmalar pankreas kanallarında da obstrüksiyona yol açarak ekzokrin pankreatik yetmezlik ve malabsorpsiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır [64].

Klinik fenotip; kronik pulmoner enfeksiyonlar, bronşektazi, pankreatik yetmezlik, yağ malabsorpsiyonu, büyüme geriliği, hepatobilier komplikasyonlar, aşırı tuz kaybı ve erkek infertilitesi ile karakterizedir [64]. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel CFTR fonksiyonu ile ilişkilidir. Özellikle F508del varyantı, proteinin yanlış katlanmasına ve endoplazmik retikulumda yıkıma uğramasına neden olarak ağır fenotip ile ilişkili en yaygın varyantlardan biridir [67]. Klinik yönetimde solunum fizyoterapisi, hava yolu temizleme teknikleri, mukolitik ajanlar, inhaler antibiyotikler, pankreatik enzim replasmanı, yüksek kalorili beslenme desteği ve düzenli multidisipliner izlem temel yaklaşımı oluşturmaktadır [64]. Yenidoğan tarama programları sayesinde erken tanı mümkün olmakta ve tedaviye erken başlanması uzun dönem prognozu belirgin şekilde iyileştirmektedir [68].

Translasyonel araştırmalar ve son yıllardaki terapötik gelişmeler, CFTR fonksiyonunun doğrudan düzeltilmesine odaklanmıştır. Özellikle ivakaftor, lumakaftor, tezakaftor ve elexakaftor içeren CFTR modülatör tedavileri, uygun genotiplere sahip bireylerde hastalığın doğal seyrini değiştiren önemli klinik başarılar sağlamıştır [68]. Bunun yanında gen transfer sistemleri, mRNA temelli tedaviler, hücre temelli yaklaşımlar ve CRISPR/Cas tabanlı gen düzenleme stratejileri aktif araştırma alanları arasında yer almaktadır. Kistik fibrozis, iyon kanal biyolojisindeki bir bozukluğun hücresel homeostazı, mukozal savunma mekanizmalarını ve çoklu organ sistemlerini nasıl etkileyebildiğini gösteren en başarılı translasyonel ve genotip-temelli tedavi modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [64-68].

1.1.2.7. Zellweger Spektrum Hastalıkları

Zellweger spektrum hastalıkları, çoğunlukla peroksin (PEX) gen ailesindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif peroksizomal biyogenez bozukluklarıdır [69, 70]. Hastalık, peroksizomların oluşumu ve işlevindeki yetersizlik sonucunda gelişen multisistemik nörometabolik etkilenim ile karakterizedir. Klinik spektrum; ağır neonatal Zellweger sendromundan, daha hafif seyirli neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığına kadar uzanan geniş bir fenotipik çeşitlilik göstermektedir [69]. PEX genleri, peroksizomal matriks proteinlerinin tanınması, taşınması ve peroksizom içerisine alınmasından sorumlu olan peroksin proteinlerini kodlamaktadır [70]. Bu proteinler ayrıca peroksizom membranının oluşumu, organel bütünlüğünün korunması ve peroksizomal enzimlerin doğru lokalizasyonunda kritik rol oynamaktadır. Özellikle PEX1, PEX6 ve PEX26 genlerindeki varyantlar Zellweger spektrum hastalıklarının en sık görülen moleküler nedenleri arasında yer almaktadır [69].

Moleküler düzeyde peroksizomal biyogenez bozukluğu, çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA), fitanik asidin ve çeşitli toksik lipid metabolitlerinin yıkılamamasına yol açmaktadır [71]. Bunun yanında plazmalojen biyosentezi bozulmakta ve hücresel lipid homeostazı ciddi şekilde etkilenmektedir. Peroksizomal metabolik işlevlerin kaybı, oksidatif stres artışı ve hücresel membran bütünlüğünde bozulma ile sonuçlanmaktadır [70].

Hücresel düzeyde lipid metabolizmasındaki düzensizlikler; oligodendrosit fonksiyonlarını, miyelin oluşumunu, nöronal migrasyonu ve sinaptik gelişimi olumsuz etkilemektedir [70, 71]. Ayrıca artmış oksidatif stres ve sekonder mitokondriyal disfonksiyon, hücresel hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu süreçler özellikle gelişmekte olan merkezi sinir sisteminde yaygın nörogelişimsel bozukluklara ve ilerleyici nörodejenerasyona yol açabilmektedir [69-71].

Klinik fenotip; ağır hipotoni, nörogelişimsel gerilik, epilepsi, kraniofasiyal dismorfizm, görme ve işitme bozuklukları, hepatik disfonksiyon ve multisistemik organ tutulumu ile karakterizedir [69]. Hastalığın şiddeti büyük ölçüde rezidüel peroksizomal fonksiyon ile ilişkilidir. Ağır formlar genellikle neonatal dönemde belirginleşirken, daha hafif spektrumlarda ilerleyici nörolojik, duyusal ve hepatik bulgular ön planda olabilmektedir [71]. Klinik yönetim büyük ölçüde destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır. Beslenme desteği, epilepsi kontrolü, karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi, görme ve işitme değerlendirmeleri, fizik tedavi uygulamaları ve multidisipliner bakım temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Ayrıca metabolik izlem ve nörogelişimsel destek programları uzun dönem hasta yönetiminde önemli rol oynamaktadır [69].

Translasyonel araştırmalarda peroksizomal biyogenezin düzeltilmesini hedefleyen moleküler yaklaşımlar, farmakolojik şaperonlar, lipid metabolizmasını modüle eden tedaviler ve gen transfer stratejileri ön plana çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, hasta özgül iPSC modelleri, beyin organoidleri ve multi-omik analizler; peroksizomal disfonksiyonun nörogelişimsel sonuçlarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır [69]. Zellweger spektrum hastalıkları, organel biyogenezindeki bir bozukluğun lipid metabolizmasını, nörogelişimi ve çoklu organ sistemlerini nasıl etkileyebildiğini ortaya koyan önemli bir translasyonel hücresel biyoloji modeli olarak kabul edilmektedir [69-71].

1.1.2.8. Fanconi Anemisi

Fanconi anemisi, DNA hasar yanıtı ve DNA zincirleri arası çapraz bağ tamirinde görev alan Fanconi anemisi tamamlayıcı grup (FANC) genlerindeki biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif kromozomal instabilite sendromudur [72, 73]. Hastalık; ilerleyici kemik iliği yetmezliği, konjenital gelişim anomalileri ve belirgin kanser yatkınlığı ile karakterizedir. Klinik spektrum hematolojik bozukluklardan çoklu organ anomalilerine ve erken yaşta gelişen malignitelere kadar uzanan geniş bir fenotipik çeşitlilik göstermektedir [74]. FANC proteinleri, DNA zincirleri arası çapraz bağların onarımı, homolog rekombinasyon mekanizmaları, replikasyon çatallarının stabilizasyonu ve genom bütünlüğünün korunmasında görev alan çok bileşenli bir DNA hasar yanıt ağı oluşturmaktadır [72]. Özellikle Fanconi anemisi tamamlayıcı grup A (FANCA), Fanconi anemisi tamamlayıcı grup C (FANCC), Fanconi anemisi tamamlayıcı grup G (FANCG), Fanconi anemisi tamamlayıcı grup D2 (FANCD2) ve Fanconi anemisi tamamlayıcı grup I (FANCI) proteinleri, DNA hasarının algılanması ve onarım süreçlerinin koordinasyonunda merkezi rol üstlenmektedir [74].

Moleküler düzeyde FANC protein fonksiyon kaybı, DNA zincirleri arası çapraz bağların etkin biçimde onarılamamasına ve replikasyon çatallarının çökmesine yol açmaktadır [72]. Bunun sonucunda replikasyon stresi artmakta, kromozomal kırılganlık gelişmekte ve hücrelerde genom bütünlüğü korunamamaktadır. Ayrıca endojen aldehit metabolitlerine karşı artmış duyarlılık, DNA hasar yükünü daha da artırarak hastalık progresyonuna katkıda bulunmaktadır [73].

Hücresel düzeyde özellikle hematopoietik kök ve progenitör hücreler bu süreçten belirgin şekilde etkilenmektedir. Sürekli DNA hasarı birikimi, hücresel senesens, apoptoz ve kök hücre havuzunun tükenmesi ile sonuçlanarak ilerleyici kemik iliği yetmezliğine yol açmaktadır. Bunun yanında genomik instabiliteye bağlı klonal evrim süreçleri malign transformasyon riskini artırmaktadır [72-74].

Klinik fenotip; kısa boy, başparmak ve radius anomalileri, cilt pigmentasyon değişiklikleri, renal anomaliler, gonadal disfonksiyon ve ilerleyici pansitopeni ile karakterizedir [75]. Hastalarda akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve çeşitli solid tümörler için belirgin risk artışı bulunmaktadır. Klinik şiddet, etkilenen FANC genine ve rezidüel protein fonksiyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle homolog rekombinasyon ile daha yakın ilişkili alt tiplerde malignite yatkınlığı daha belirgin olabilmektedir [74]. Klinik yönetimde düzenli hematolojik izlem, enfeksiyon ve kanama komplikasyonlarının önlenmesi, malignite sürveyansı ve seçilmiş olgularda hematopoietik kök hücre transplantasyonu temel yaklaşımı oluşturmaktadır [75]. DNA hasarına karşı artmış duyarlılık nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarında toksisite riski dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca endokrinolojik, gelişimsel ve nörogelişimsel takip uzun dönem bakımın önemli bileşenleri arasında yer almaktadır [74, 75].

Translasyonel araştırmalarda hematopoietik kök hücre gen tedavileri, gen düzeltme stratejileri ve DNA hasar yanıt ağlarını hedefleyen yeni moleküler yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Özellikle CRISPR/Cas tabanlı gen düzenleme sistemleri, *ex vivo* kök hücre düzeltme yöntemleri ve aldehit metabolizmasını modüle etmeye yönelik stratejiler aktif araştırma alanları arasında bulunmaktadır. Ayrıca hasta özgül iPSC modelleri ve fonksiyonel genomik çalışmalar, hematopoietik kök hücre yetmezliğinin moleküler temellerinin daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Fanconi anemisi, DNA onarım bozukluklarının kemik iliği yetmezliği, gelişimsel anomaliler ve kanser yatkınlığına nasıl dönüştüğünü gösteren en önemli translasyonel genom stabilitesi hastalığı modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [72–75].

1.1.2.9. Spinal Musküler Atrofi

Spinal musküler atrofi (SMA), çoğunlukla survival motor neuron 1 (SMN1) genindeki homozigot delesyonlar veya biallelik patojenik varyantlarla ilişkili otozomal resesif motor nöron hastalığıdır [76, 77]. Hastalık, omuriliğin ön boynuzunda bulunan alt motor nöronların ilerleyici kaybı sonucunda gelişen kas güçsüzlüğü, hipotoni ve kas atrofisi ile karakterizedir. SMA, çocukluk çağının en sık görülen kalıtsal nöromüsküler hastalıklarından biridir [76]. SMN1 geni, RNA metabolizması ve motor nöron bütünlüğünün sürdürülmesi için gerekli olan survival motor neuron (SMN) proteinini kodlamaktadır [77]. İnsan genomunda bulunan survival motor neuron 2 (SMN2) geni ise yüksek dizi benzerliğine sahip olmasına rağmen alternatif splicing nedeniyle çoğunlukla kısalmış ve daha az fonksiyonel SMN proteinleri üretmektedir. Bu nedenle SMN2 geni hastalığın doğal seyrini modifiye eden önemli bir genetik belirleyici olarak kabul edilmektedir [77, 78].

Moleküler düzeyde SMN protein eksikliği, küçük nükleer ribonükleoproteinlerin (snRNP) oluşumunu ve pre-mRNA işlenmesini bozarak çok sayıda hücresel transkriptin düzenlenmesini etkilemektedir. Bunun yanında aksonal RNA taşınımı, sitoskeletal organizasyon ve hücre içi protein taşınması süreçlerinde aksaklıklar gelişmektedir. Sonuç olarak motor nöronların uzun dönem sağkalımını destekleyen moleküler ağlar işlevlerini sürdürememektedir [76, 79].

Hücresel düzeyde motor nöronlarda ilerleyici dejenerasyon gelişmekte, nöromüsküler kavşakların yapısal bütünlüğü bozulmakta ve kas liflerine ulaşan sinirsel uyarılar giderek azalmaktadır. Denervasyon süreci zamanla kas atrofisi, kas kuvvetinde azalma ve motor fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca son yıllarda elde edilen bulgular, SMA patogenezinin yalnızca motor nöronlarla sınırlı olmadığını kas dokusu, glial hücreler ve periferik sinirlerin de hastalık sürecine katkıda bulunabileceğini göstermektedir [76-79].

Klinik fenotip, ağır neonatal başlangıçlı ve erken solunum yetmezliği ile seyreden SMA tip 1'den, çocukluk veya erişkin dönemde ortaya çıkan daha hafif formlara kadar geniş bir spektrum göstermektedir. Klinik şiddetin en önemli belirleyicilerinden biri SMN2 kopya sayısıdır. Daha yüksek SMN2 kopya sayısı genellikle daha fazla fonksiyonel SMN proteini üretimi ve daha hafif klinik fenotip ile ilişkilendirilmektedir. Klinik yönetimde solunum desteği, beslenme desteği, fizyoterapi, rehabilitasyon uygulamaları, ortopedik takip ve multidisipliner bakım temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Son yıllarda geliştirilen hastalık modifiye edici tedaviler SMA'nın doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir. Nusinersen**,** risdiplam ve onasemnogene abeparvovec tedavileri, SMN protein düzeylerini artırarak motor fonksiyonların korunması,

sağkalımın uzatılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli klinik başarılar sağlamıştır [77, 78].

Translasyonel araştırmalar, SMN ekspresyonunun daha etkin artırılması, kombine tedavi stratejileri, gen düzenleme teknolojileri ve nöromüsküler kavşak fonksiyonunu destekleyen yeni moleküler yaklaşımlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ayrıca yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması, semptomlar ortaya çıkmadan önce tedavi başlanabilmesini mümkün kılarak hastalık prognozunu belirgin şekilde iyileştirmektedir. Spinal musküler atrofi, gen replasmanı ve RNA temelli tedavilerin klinik pratiğe başarılı şekilde aktarılabildiği en önemli translasyonel nörogenetik hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [76-79].

1.2. Gonozomal Kalıtım

Gonozomal kalıtım, X ve Y kromozomları üzerinde lokalize genlerdeki patojenik varyantların kuşaklar boyunca aktarım örüntülerini tanımlayan kalıtım modellerini kapsamaktadır [1, 2]. Otozomal kalıtımdan farklı olarak, bireyin biyolojik cinsiyeti ve etkilenen kromozomun yapısal özellikleri hastalığın kalıtım biçimi ve klinik görünümü üzerinde belirleyici rol oynamaktadır [80]. Özellikle X kromozomunun kadınlarda iki, erkeklerde ise tek kopya halinde bulunması; hemizigotluk, X kromozomu inaktivasyonu (lyonizasyon), hücresel mozaiklik ve doz kompansasyonu gibi mekanizmaların fenotip üzerinde etkili olmasına neden olmaktadır. Bu biyolojik özellikler, aynı genetik değişikliğin kadın ve erkek bireylerde farklı klinik sonuçlar oluşturabilmesine yol açabilmektedir [80, 81].

X kromozomuna bağlı hastalıklarda erkek bireyler, etkilenen genin tek kopyasına sahip olmaları nedeniyle çoğunlukla daha belirgin klinik fenotip sergilerken; kadın bireylerde X inaktivasyon paternine bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan belirgin klinik etkilenime kadar değişen geniş bir fenotipik spektrum görülebilmektedir [81, 82]. Buna karşılık Y kromozomu ile ilişkili hastalıklar yalnızca erkek bireylerde ortaya çıkmakta ve babadan oğula doğrudan aktarılmaktadır [2]. Bu nedenle gonozomal kalıtım, yalnızca kromozomal aktarım örüntülerinin değil, gen dozajı, hücresel mozaiklik, epigenetik düzenleme mekanizmaları ve cinsiyete özgü gen ekspresyonunun birlikte değerlendirilmesini gerektiren özel bir moleküler genetik sınıflandırma kategorisini oluşturmaktadır [80–82].

1.2.1. X Kromozomuna Bağlı Dominant Kalıtım

X kromozomuna bağlı dominant kalıtımda, X kromozomu üzerinde lokalize bir gendeki tek patojenik varyant hastalık fenotipinin ortaya çıkması için yeterlidir

[1, 2]. Bu kalıtım modelinde etkilenen kadın bireyler patojenik varyantı hem kız hem de erkek çocuklarına aktarabilirken, etkilenen erkek bireyler varyantı yalnızca kız çocuklarına aktarabilmekte ve erkek çocuklarına aktaramamaktadır [1]. Erkek bireylerde X kromozomunun tek kopya halinde bulunması nedeniyle bazı hastalıklarda daha ağır klinik tablolar ortaya çıkabilmekte, hatta belirli varyantlar embriyonik dönemde yaşamla bağdaşmayan fenotiplere yol açabilmektedir [80,82]. X kromozomuna bağlı dominant hastalıkların klinik görünümü, yalnızca varyantın moleküler etkisinden değil, aynı zamanda kadınlarda lyonizasyon ve buna bağlı gelişen hücresel mozaiklikten de etkilenmektedir. Bu nedenle aynı varyantı taşıyan bireylerde klinik şiddet ve organ tutulumu belirgin farklılıklar gösterebilmektedir [80,81].

Moleküler düzeyde bu hastalıklar; transkripsiyonel düzenleme mekanizmalarının bozulması, hücre farklılaşmasının etkilenmesi, hücreler arası iletişim kusurları, yapısal protein anomalileri veya gelişimsel sinyal ağlarındaki düzensizliklerle ilişkili olabilmektedir [82]. Özellikle embriyogenez, nörogelişim, bazal membran organizasyonu, ektodermal farklılaşma ve epigenetik gen düzenlenmesinde görev alan genlerdeki bozukluklar, çoklu organ sistemlerini etkileyen kompleks fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle X koromozmuna bağlı dominant hastalıklar, genetik varyantın doğrudan etkisinin yanı sıra lyonizasyon, hücresel mozaiklik ve gelişimsel gen düzenleme süreçlerinin birlikte şekillendirdiği özgün biyolojik özellikler göstermektedir [80–82].

1.2.1.1. Alport Sendromu

Alport sendromu, çoğunlukla X kromozomu üzerinde lokalize olan kollajen tip IV alfa 5 zinciri (COL4A5) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal bazal membran hastalığıdır [83, 84]. Hastalık temel olarak glomerüler bazal membranın yapısal bütünlüğünün bozulması sonucunda gelişen ilerleyici nefropati ile karakterizedir. Bunun yanında işitme sistemi ve oküler dokular da farklı derecelerde etkilenebilmektedir [83]. COL4A5 geni, tip IV kollajenin α5 zincirini kodlamaktadır. Tip IV kollajen ağı; glomerüler bazal membran, koklea ve lens kapsülü gibi yapılarda mekanik dayanıklılığın, doku bütünlüğünün ve filtrasyon fonksiyonunun sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır [84]. Özellikle anlamsız, okuma çerçevesi kaymasına neden olan ve büyük delesyonlarla sonuçlanan protein kısalmasına yol açan varyantlar, fonksiyonel kollajen ağının oluşumunu ciddi şekilde bozarak daha ağır klinik fenotiplerle ilişkilendirilmektedir [85].

Moleküler düzeyde tip IV kollajen ağının bozulması, glomerüler bazal membranın normal üç boyutlu organizasyonunun kaybına ve filtrasyon

bariyerinin mekanik dayanıklılığının azalmasına yol açmaktadır [86]. Hastalığın erken dönemlerinde bazal membranda incelme görülürken, ilerleyen süreçte düzensiz laminasyon, kalınlaşma ve yapısal parçalanmalar ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, glomerüler filtrasyon bütünlüğünün giderek bozulmasına neden olmaktadır [84].

Hücresel düzeyde podositler, mezangiyal hücreler ve tübülointerstisyel kompartımanlar yapısal stres altında kalmaktadır. Artan mekanik yüklenme ve bazal membran düzensizliği, podosit kaybını, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasını ve ilerleyici glomerülosklerozu tetiklemektedir [85, 86]. Ayrıca TGF-β aracılı fibrotik yolakların aktivasyonu, tübülointerstisyel fibrozis ve kronik böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır [82, 84].

Klinik fenotip; persistan hematüri, proteinüri, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı, sensörinöral işitme kaybı ve çeşitli oküler anomaliler ile karakterizedir [83]. Klinik şiddet büyük ölçüde varyant tipi ile ilişkilidir. Protein kısalmasına yol açan kısaltıcı varyantlar genellikle daha erken gelişen son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilirken, bazı yanlış anlamlı varyantlar daha yavaş seyirli fenotiplere neden olabilmektedir [85]. Heterozigot kadınlarda ise X kromozomu inaktivasyon paternleri klinik değişkenliğin önemli belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir [82]. Klinik yönetimde renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi baskılayıcı tedaviler, proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyon kaybının ilerlemesini yavaşlatabilmektedir [83]. Düzenli renal fonksiyon izlemi, işitme değerlendirmeleri ve ileri evre olgularda böbrek transplantasyonu güncel tedavi yaklaşımının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Erken moleküler tanı ve aile taraması, hastalığın uzun dönem yönetimi açısından önemli avantajlar sağlamaktadır [83, 84].

Translasyonel araştırmalarda RNA temelli tedaviler, gen düzenleme stratejileri, tip IV kollajen biyolojisini hedefleyen moleküler yaklaşımlar ve antifibrotik tedaviler ön plana çıkmaktadır [84]. Ayrıca podosit fonksiyonunun korunmasına yönelik biyolojik ajanlar, hasta özgül böbrek organoidleri ve multi-omik analizler hastalık mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır [84-86]. Alport sendromu, bazal membran yapısındaki bir bozukluğun ilerleyici böbrek hastalığı, işitme kaybı ve oküler etkilenime nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir translasyonel nefrogenetik hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [83–86].

1.2.1.2. Incontinentia Pigmenti

Incontinentia pigmenti, çoğunlukla inhibitör kappa B kinaz gama (IKBKG) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili X kromozomuna bağlı dominant nörokutanöz gelişim hastalığıdır [87, 88]. IKBKG geni, nükleer faktör kappa

B (NF-κB) sinyal yolunun temel düzenleyicilerinden biri olan NF-κB temel modülatör (NEMO) proteinini kodlamaktadır. Hastalık başta deri olmak üzere dişler, gözler ve santral sinir sistemi gibi ektodermal kökenli dokuları etkileyen multisistemik bir fenotip ile karakterizedir [87]. NEMO proteini, NF-κB aracılı sinyal iletiminde merkezi rol oynayarak hücresel sağkalım, inflamatuvar yanıtlar, embriyonik gelişim ve doku bütünlüğünün sürdürülmesini düzenlemektedir. Özellikle gelişim sürecinde hücrelerin tümör nekroz faktörü (TNF) aracılı apoptotik sinyallere karşı korunmasında kritik öneme sahiptir [88].

Moleküler düzeyde IKBKG fonksiyon kaybı, NF-κB aktivasyonunun bozulmasına ve hücrelerin apoptotik uyaranlara karşı duyarlılığının artmasına yol açmaktadır [89]. Bunun sonucunda özellikle ektodermal kökenli hücrelerde gelişimsel bütünlük korunamamakta ve embriyogenez sırasında seçici hücresel kayıp meydana gelmektedir. NF-κB sinyalizasyonundaki bozulma ayrıca inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini, vasküler gelişimi ve doku homeostazını da etkilemektedir [87].

Hücresel düzeyde mutant ve normal hücre popülasyonları arasındaki gelişimsel seçilim süreçleri, deri boyunca karakteristik mozaik dağılım paternlerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum klinikte Blaschko çizgilerini takip eden deri lezyonlarının ortaya çıkmasının temel biyolojik açıklamalarından biri olarak kabul edilmektedir [82, 87-89]. Ayrıca retinal vasküler gelişimdeki bozukluklar ve santral sinir sistemindeki mikrovasküler etkilenim, göz ve nörolojik bulguların gelişimine katkıda bulunmaktadır [89].

Klinik fenotip genellikle neonatal veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkan veziküler, verrüköz, hiperpigmente ve daha sonra hipopigmente evrelerden geçen deri lezyonları ile karakterizedir [87]. Buna diş gelişim anomalileri, hipodonti, retinal vasküler değişiklikler, görme kaybı riski, epilepsi, gelişimsel gecikme ve çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilmektedir. Hastalık çoğunlukla kadın bireylerde yaşamla uyumlu olup, ağır fonksiyon kaybına yol açan varyantlar erkek embriyolarda sıklıkla prenatal letalite ile sonuçlanabilmektedir [88]. Klinik yönetim büyük ölçüde semptomatik ve multidisipliner yaklaşımlara dayanmaktadır. Dermatolojik takip, düzenli oftalmolojik değerlendirmeler, nörolojik izlem ve diş gelişiminin izlenmesi temel yaklaşımı oluşturmaktadır [87]. Özellikle erken dönemde gerçekleştirilen retinal sürveyans ve gerektiğinde uygulanan oftalmolojik müdahaleler, kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır [87, 88].

Translasyonel araştırmalarda NF-κB sinyalizasyonunun düzenlenmesine yönelik moleküler yaklaşımlar, hücresel stres yanıtlarını modüle eden biyolojik ajanlar ve gen ekspresyonunu düzeltmeye yönelik deneysel stratejiler ön plana çıkmaktadır [88, 89]. Ayrıca hasta özgül iPSC modelleri ve gelişimsel

organoid sistemleri, nörokutanöz etkilenimin moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Incontinentia pigmenti, NF-κB sinyalizasyonundaki bir bozukluğun embriyonik gelişim, hücresel sağkalım ve doku organizasyonu üzerindeki etkilerini ortaya koyan önemli bir translasyonel gelişim biyolojisi modeli olarak kabul edilmektedir [87–89].

1.2.1.3. Rett Sendromu

Rett sendromu, çoğunlukla metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MECP2) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili X'e bağlı dominant nörogelişimsel hastalıktır [90, 91]. Hastalık genellikle yaşamın ilk aylarında normal veya normale yakın gelişimin ardından ortaya çıkan gelişimsel regresyon ile karakterizedir. Rett sendromu, sinaptik gelişim ve nöronal ağ organizasyonundaki bozuklukların ön planda olduğu nörogelişimsel sinaptopatilerin en iyi tanımlanmış örneklerinden biri olarak kabul edilmektedir [91]. MECP2 geni, metillenmiş DNA bölgelerine bağlanarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alan metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MeCP2) proteinini kodlamaktadır. MeCP2, nöronal maturasyon, sinaptik plastisite, kromatin organizasyonu ve aktiviteye bağımlı gen ekspresyonunun düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. Özellikle gelişmekte olan beyinde çok sayıda gen ağının koordineli çalışmasının sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir [92].

Moleküler düzeyde MECP2 fonksiyon kaybı, epigenetik transkripsiyonel düzenlemenin bozulmasına ve çok sayıda nöronal genin ekspresyonunda yaygın değişikliklere yol açmaktadır. Bu durum sinaptik proteinlerin sentezini, dendritik dallanmayı ve nöronlar arası bağlantıların olgunlaşmasını olumsuz etkilemektedir. Sonuç olarak nöronal ağların organizasyonu ve fonksiyonel bütünlüğü sürdürülememektedir [93].

Hücresel düzeyde dendritik arborizasyon azalmakta, sinaptik yoğunluk düşmekte ve eksitatör–inhibitör sinyal dengesi bozulmaktadır [93]. Bu değişiklikler beyin gelişimi sırasında ortaya çıkan nöronal devrelerin stabilitesini etkileyerek ilerleyici nörogelişimsel disfonksiyona neden olmaktadır. Rett sendromu bu yönüyle, yapısal nörodejenerasyondan çok sinaptik ve ağ düzeyindeki işlev bozuklukları ile karakterize bir nörogelişimsel hastalık olarak değerlendirilmektedir [91-93].

Klinik fenotip genellikle 6–18 aylık dönemde başlayan gelişimsel regresyon ile ortaya çıkmaktadır [91]. Daha önce kazanılmış konuşma becerilerinin kaybı, stereotipik el hareketleri, motor koordinasyon bozukluğu, yürüme güçlüğü, mikrosefali gelişimi, epileptik nöbetler ve ciddi bilişsel etkilenim hastalığın temel özellikleri arasında yer almaktadır. Klinik şiddet varyant tipine göre değişebilmekte; bazı yanlış anlamlı varyantlar daha hafif fenotiplerle

ilişkiliyken protein kısalmasına yol açan kısaltıcı varyantlar genellikle daha ağır nörolojik etkilenim ile ilişkilendirilmektedir [94]. Klinik yönetim büyük ölçüde destekleyici ve multidisipliner yaklaşımlara dayanmaktadır. Fizyoterapi, konuşma ve iletişim destek programları, epilepsi yönetimi, beslenme desteği ve ortopedik takip temel tedavi bileşenlerini oluşturmaktadır. Erken rehabilitasyon uygulamaları ve nörogelişimsel destek programları fonksiyonel kapasitenin korunmasına katkı sağlayabilmektedir [95].

Translasyonel araştırmalarda MECP2 gen reaktivasyonu, gen replasman stratejileri, antisens oligonükleotid yaklaşımları ve epigenetik düzenleyici tedaviler ön plana çıkmaktadır [92, 95]. Ayrıca son yıllarda klinik kullanıma giren trofinetide gibi sinaptik fonksiyonu desteklemeyi amaçlayan tedaviler, hastalık modifikasyonuna yönelik yeni yaklaşımların öncüsü olarak değerlendirilmektedir. Hasta özgül iPSC modelleri, beyin organoidleri ve fonksiyonel genomik çalışmaları da Rett sendromunun moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Rett sendromu, epigenetik gen düzenlenmesindeki bir bozukluğun sinaptik organizasyon ve nörogelişim üzerindeki etkilerini ortaya koyan en önemli translasyonel nörogenetik hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [90-95].

1.2.2. X Kromozomuna Bağlı Resesif Kalıtım

X kromozomuna bağlı resesif kalıtımda hastalık fenotipi çoğunlukla erkeklerde ortaya çıkmaktadır [1, 2]. Bu kalıtım modelinde etkilenen erkekler patojenik varyantı tüm kız çocuklarına aktarırken erkek çocuklarına aktaramamaktadır. Buna karşılık taşıyıcı kadınların her gebelikte varyantı çocuklarına aktarma olasılığı bulunmaktadır [1]. X kromozomuna bağlı resesif hastalıklar, hücresel metabolizma, immün sistem fonksiyonları, kas bütünlüğü, sinir sistemi gelişimi ve hemostaz mekanizmalarında görev alan çok sayıda geni etkileyebilmektedir. Bu nedenle klinik spektrum; metabolik hastalıklardan nöromüsküler bozukluklara, immün yetmezliklerden koagülasyon kusurlarına kadar geniş bir çeşitlilik göstermektedir [2].

Moleküler düzeyde bu hastalıklar çoğunlukla enzim eksiklikleri, yapısal protein bozuklukları, hücre içi sinyalizasyon kusurları veya membran ilişkili protein fonksiyon kayıpları ile ilişkilidir. Sonuç olarak etkilenen biyolojik yolakta ortaya çıkan fonksiyon kaybı, hastalığa özgü klinik fenotiplerin gelişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle X'e bağlı resesif kalıtım, yalnızca belirli bir aktarım örüntüsünü tanımlamakla kalmayıp; metabolizma, nöromüsküler sistem, immünoloji ve hematoloji gibi farklı biyolojik sistemleri etkileyen çok sayıda monogenik hastalığın moleküler temelini oluşturan önemli bir genetik sınıflandırma kategorisini temsil etmektedir [2, 82].

1.2.2.1. Kronik Granülomatöz Hastalık

Kronik granülomatöz hastalık, en sık sitokrom b-245 beta zinciri (CYBB) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili primer immün yetmezlik hastalığıdır [96, 97]. Hastalık, fagositlerin mikroorganizmaları etkili şekilde ortadan kaldıramaması sonucunda gelişen tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik inflamatuvar komplikasyonlarla karakterizedir. X kromozomuna bağlı formlar olguların büyük kısmını oluşturmakla birlikte, NADPH oksidaz kompleksinin diğer alt birimlerini kodlayan genlerdeki varyantlara bağlı otozomal resesif formlar da tanımlanmıştır [97]. CYBB geni, fagositik NADPH oksidaz kompleksinin katalitik alt birimi olan gp91phox proteinini kodlamaktadır [98]. Bu kompleks; nötrofiller, monositler ve makrofajlarda fagositoz sonrasında aktive olarak süperoksit anyonu ve diğer reaktif oksijen türlerinin üretimini sağlamaktadır. Oksidatif patlama olarak adlandırılan bu mekanizma, hücre içi mikrobisidal savunmanın temel bileşenlerinden biridir [98].

Moleküler düzeyde NADPH oksidaz aktivitesinin bozulması, süperoksit ve türev reaktif oksijen türlerinin üretilememesine yol açmaktadır [97]. Bunun sonucunda fagolizozomal mikrobisidal mekanizmalar yetersiz kalmakta ve özellikle katalaz pozitif bakteri ve mantarlara karşı etkili immün yanıt oluşturulamamaktadır. Ayrıca bozulan redoks sinyalizasyonu, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini de etkileyerek hastalık patogenezine katkıda bulunmaktadır [99].

Hücresel düzeyde enfeksiyöz ajanların tam olarak elimine edilememesi, persistan immün aktivasyona ve makrofaj aracılı kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bu süreç zamanla granülom oluşumu, doku hasarı ve organ fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanabilmektedir. Granülomatöz inflamasyon özellikle gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve solunum yollarında obstrüktif komplikasyonlara yol açabilmektedir [97].

Klinik fenotip; tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, lenfadenit, pnömoni, osteomiyelit, karaciğer apseleri ve kronik granülomatöz inflamasyon ile karakterizedir [96]. Özellikle *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* türleri ve *Aspergillus* enfeksiyonları hastalık için tipik patojenler arasında yer almaktadır [97]. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel NADPH oksidaz aktivitesi ile ilişkilidir; kısmen korunmuş enzim aktivitesi daha hafif klinik seyir ve daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmektedir [99]. Klinik yönetimde profilaktik antibiyotik ve antifungal tedaviler, enfeksiyonların erken ve agresif tedavisi, interferon-γ uygulamaları ve uygun hastalarda hematopoietik kök hücre transplantasyonu temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Düzenli enfeksiyon izlemi ve inflamatuvar komplikasyonların kontrolü uzun dönem prognoz açısından kritik öneme sahiptir [96].

Translasyonel araştırmalarda lentiviral vektör temelli gen tedavileri, hematopoietik kök hücrelerde gen düzeltme stratejileri ve CRISPR/Cas tabanlı genom düzenleme yaklaşımları ön plana çıkmaktadır [100]. Ayrıca hasta özgül kök hücre modelleri ve fonksiyonel immünolojik analizler, fagosit biyolojisinin ve hastalık mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Kronik granülomatöz hastalık, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde oksidatif patlama mekanizmasının bozulmasının enfeksiyon duyarlılığı ve kronik inflamasyona nasıl yol açtığını gösteren önemli bir translasyonel immünoloji modeli olarak kabul edilmektedir [96–100].

1.2.2.2. Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı, alfa-galaktozidaz A (GLA) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili X kromozomuna bağlı lizozomal depo hastalığıdır [101, 102]. Hastalık, alfa-galaktozidaz A enzim eksikliği sonucunda gelişen sistemik glikosfingolipid birikimi ile karakterizedir. Başta damar endoteli olmak üzere böbrek, kalp, periferik sinir sistemi ve santral sinir sisteminde ilerleyici organ hasarı ortaya çıkabilmektedir [101]. GLA geni, lizozomlarda globotriaozilseramid (Gb3) ve ilişkili glikosfingolipidlerin parçalanmasından sorumlu olan alfa-galaktozidaz A enzimini kodlamaktadır [102]. Enzim aktivitesindeki azalma veya kayıp, özellikle Gb3 ve onun deasetillenmiş türevi olan globotriaozilsfingozin (lyso-Gb3) birikimine yol açmaktadır. Bu metabolitler yalnızca depo ürünleri olarak değil, aynı zamanda hücresel stres ve doku hasarını tetikleyen biyolojik olarak aktif moleküller olarak da değerlendirilmektedir [103].

Moleküler düzeyde Gb3 ve lyso-Gb3 birikimi, endotelyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres artışı, inflamatuvar sinyalizasyon aktivasyonu ve vasküler homeostazın bozulması ile ilişkilidir. Bu süreçler mikrovasküler dolaşımın etkilenmesine ve zamanla ilerleyici organ hasarına zemin hazırlamaktadır [102, 103].

Hücresel düzeyde lizozomal yük artışı; endotelyal hücreler, podositler, kardiyomiyositler ve nöronlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bunun sonucunda otofajik akış bozulabilmekte, hücresel enerji dengesi etkilenebilmekte ve fibrotik yeniden yapılanma süreçleri aktive olabilmektedir. Özellikle kardiyak dokuda gelişen hipertrofi ve fibrozis ile böbrekte ortaya çıkan glomerüler hasar, uzun dönem organ fonksiyon kaybının temel belirleyicileri arasında yer almaktadır [103].

Klinik fenotip; nöropatik ağrı, akroparestezi, anjiyokeratomlar, hipohidroz, kornea vertisillata, ilerleyici nefropati, hipertrofik kardiyomiyopati, ritim bozuklukları ve serebrovasküler komplikasyonlar ile karakterizedir [101]. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel alfa-galaktozidaz A aktivitesi ile ilişkilidir.

Klasik Fabry fenotipi genellikle çocukluk veya adölesan dönemde ortaya çıkarken, geç başlangıçlı varyantlar sıklıkla kardiyak veya renal tutulumun ön planda olduğu daha sınırlı fenotipler gösterebilmektedir [102]. Heterozigot kadınlarda ise klinik etkilenim geniş bir spektrum gösterebilmekte ve bazı olgularda erkeklerdeki kadar ciddi organ tutulumu gelişebilmektedir [82]. Klinik yönetimde enzim replasman tedavileri, farmakolojik şaperon tedavileri ve organ-spesifik destek yaklaşımları temel tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır [102]. Özellikle migalastat, belirli tedaviye duyarlı (amenable) varyantlarda mutant enzimin stabilizasyonunu sağlayarak rezidüel enzim fonksiyonunu artırabilmektedir. Erken moleküler tanı ve düzenli kardiyolojik, nefrolojik ve nörolojik takip, uzun dönem prognoz açısından kritik önem taşımaktadır [101].

Translasyonel araştırmalarda AAV-temelli gen tedavileri, mRNA bazlı tedaviler, substrat azaltıcı yaklaşımlar ve lizozomal fonksiyonun yeniden düzenlenmesini hedefleyen moleküler stratejiler ön plana çıkmaktadır [104]. Ayrıca lyso-Gb3 temelli biyobelirteç çalışmaları ve multi-omik analizler, hastalık progresyonunun daha hassas şekilde izlenmesine katkı sağlamaktadır. Fabry hastalığı, lizozomal metabolik bir bozukluğun vasküler disfonksiyon, progresif organ hasarı ve multisistemik klinik fenotipe nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir translasyonel metabolik hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [101-104].

1.2.2.3. Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği

Ornitin transkarbamilaz eksikliği, ornitin transkarbamilaz (OTC) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili ve üre siklüsü bozuklukları arasında en sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklardan biridir [105, 106]. Hastalık, azot metabolizmasının bozulmasına bağlı gelişen hiperamonyemi ile karakterizedir. Özellikle ağır olgularda santral sinir sistemi etkilenimi hastalığın morbidite ve mortalitesini belirleyen temel faktörlerden biridir [105]. OTC geni, hepatosit mitokondrilerinde görev yapan ornitin transkarbamilaz enzimini kodlamaktadır. Bu enzim, karbamoyl fosfat ile ornitini birleştirerek sitrülin oluşumunu katalizleyen ve üre siklusunun kritik basamaklarından birini oluşturan reaksiyondan sorumludur. Enzim aktivitesindeki azalma veya kayıp, amonyağın etkin şekilde üreye dönüştürülememesine ve azot eliminasyonunun bozulmasına yol açmaktadır [106].

Moleküler düzeyde OTC eksikliği, amonyak detoksifikasyonunun yetersiz kalmasına ve sistemik hiperamonyemi gelişmesine neden olmaktadır [107]. Ayrıca mitokondride biriken karbamoyl fosfatın sitozole yönlendirilmesi sonucu pirimidin biyosentezi artmakta ve karakteristik orotik asidüri ortaya çıkabilmektedir. Bu biyokimyasal değişiklikler hastalığın tanısal özellikleri arasında yer almaktadır [106].

Hücresel düzeyde hiperamonyemi özellikle santral sinir sisteminde belirgin toksik etkiler oluşturmaktadır. Astrositlerde glutamin sentezinin artması hücre içi osmotik yükü yükselterek astrosit şişmesine ve serebral ödem gelişimine yol açmaktadır. Bunun yanında glutamat–glutamin döngüsünün bozulması, nörotransmisyon dengesizlikleri, mitokondriyal enerji üretiminde aksama ve oksidatif stres artışı nörolojik hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır [107].

Klinik fenotip oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. Ağır yenidoğan başlangıçlı olgularda yaşamın ilk günlerinde hiperamonyemik ensefalopati, hipotoni, beslenme güçlüğü, nöbetler, koma ve hızlı nörolojik kötüleşme görülebilmektedir [105]. Rezidüel enzim aktivitesinin korunduğu bireylerde ise çocukluk veya erişkin dönemde ortaya çıkan episodik hiperamonyemi, kusma, bilinç değişiklikleri, davranışsal ve psikiyatrik belirtiler ya da metabolik dekompansasyon atakları ön planda olabilmektedir. Klinik şiddet büyük ölçüde rezidüel OTC aktivitesi ile ilişkilidir [106]. Klinik yönetimde protein alımının kontrollü sınırlandırılması, azot bağlayıcı tedaviler, arjinin veya sitrülin desteği ve hiperamonyemik krizlerin hızlı tedavisi temel yaklaşımı oluşturmaktadır [107]. Ağır ve tekrarlayan metabolik dekompansasyon yaşayan olgularda karaciğer transplantasyonu kalıcı metabolik düzelme sağlayabilmektedir. Erken tanı ve metabolik izlem nörolojik sekellerin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [105].

Translasyonel araştırmalarda karaciğer hedefli AAV-temelli gen tedavileri, mRNA tabanlı tedaviler, hepatosit yönelimli hücresel mühendislik yaklaşımları ve genom düzenleme stratejileri ön plana çıkmaktadır [108]. Ayrıca hasta özgül karaciğer organoidleri ve metabolik ağ modellemeleri, üre siklüsü biyolojisinin daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Ornitin transkarbamilaz eksikliği, üre siklusundaki tek bir enzim bozukluğunun sistemik hiperamonyemi, nörotoksisite ve yaşamı tehdit eden metabolik krizlere nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir translasyonel metabolik hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [105-108].

1.2.2.4. Duchenne Musküler Distrofi

Duchenne musküler distrofi, distrofin (DMD) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili ilerleyici X kromozomuna bağlı nöromüsküler hastalıktır [109, 110]. Hastalık, çocukluk çağının en sık görülen ve en ağır seyirli musküler distrofilerinden biri olup iskelet, kardiyak ve solunum kaslarında ilerleyici kas kaybı ile karakterizedir [109]. DMD geni, kas hücrelerinde bulunan distrofin proteinini kodlamaktadır. Distrofin, hücre içi aktin sitoskeletonunu distrofin-glikoprotein kompleksi aracılığıyla hücre dışı matrikse bağlayarak sarkolemmanın mekanik bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır [111].

Bu yapı, kas kontraksiyonu sırasında oluşan mekanik stresin güvenli şekilde dağıtılmasında kritik rol oynamaktadır.

Moleküler düzeyde distrofin eksikliği, distrofin-glikoprotein kompleksinin stabilitesini bozarak sarkolemmanın mekanik dayanıklılığını azaltmaktadır [110]. Kas kasılması sırasında tekrarlayan membran hasarı gelişmekte, hücre içine aşırı kalsiyum girişi olmakta ve kalsiyuma bağımlı proteazlar aktive olmaktadır. Bu süreç mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres artışı ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır [112].

Hücresel düzeyde tekrarlayan miyofiber hasarı ve yetersiz rejenerasyon kapasitesi, ilerleyici kas lifi kaybına yol açmaktadır. Zamanla kas dokusunun yerini fibrotik bağ dokusu ve yağ infiltrasyonu almakta, kas fonksiyonu geri dönüşümsüz şekilde bozulmaktadır [110, 112]. Benzer süreçler kardiyomiyositlerde gelişerek dilate kardiyomiyopatiye, solunum kaslarında ise ventilatuvar yetersizliğe katkıda bulunmaktadır.

Klinik fenotip genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan progresif proksimal kas güçsüzlüğü ile başlamaktadır [109]. Gowers belirtisi, yürüme güçlüğü, baldır psödohipertrofisi, skolyoz, kardiyomiyopati ve ilerleyici solunum yetmezliği hastalığın temel özellikleri arasında yer almaktadır. Hastalığın doğal seyrinde ambülasyon kaybı ve kardiyopulmoner komplikasyonlar önemli morbidite nedenleridir. Genotip–fenotip ilişkisi açısından okuma çerçevesi hipotezi önemli bir biyolojik model oluşturmaktadır [113]. Okuma çerçevesini bozan çerçeve kayması veya anlamsız varyantlar genellikle Duchenne musküler distrofi ile ilişkilendirilirken, okuma çerçevesini koruyan varyantlar kısmen fonksiyonel distrofin sentezine izin vererek daha hafif seyirli Becker musküler distrofi fenotipine yol açabilmektedir [113]. Klinik yönetimde kortikosteroid tedavileri, kardiyoprotektif yaklaşımlar, solunum desteği, fizyoterapi, rehabilitasyon ve multidisipliner nöromüsküler takip temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Düzenli kardiyak ve pulmoner değerlendirmeler uzun dönem prognoz açısından kritik öneme sahiptir [110].

Translasyonel araştırmalarda ekzon atlama tedavileri, anlamsız varyant baskılama stratejileri, mikrodistrofin gen transfer sistemleri ve AAV-temelli gen tedavileri ön plana çıkmaktadır [112]. Ayrıca CRISPR/Cas tabanlı genom düzenleme yaklaşımları ve hasta özgül kas hücresi modelleri, hastalık modifikasyonuna yönelik yeni olanaklar sunmaktadır. Duchenne musküler distrofi, yapısal bir kas proteininin kaybının hücresel hasar, kronik inflamasyon ve ilerleyici kas yetmezliğine nasıl dönüştüğünü gösteren en önemli translasyonel nöromüsküler hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [109–113].

1.2.2.5. Hemofili A

Hemofili A, pıhtılaşma faktörü VIII (F8) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili X'e bağlı resesif koagülasyon bozukluğudur [114, 115]. Hastalık, intrinsik pıhtılaşma yolunun temel bileşenlerinden biri olan faktör VIII eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişen kanama eğilimi ile karakterizedir. Şiddetli olgularda spontan eklem ve kas içi kanamalar, ilerleyici eklem hasarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır [114]. F8 geni, koagülasyon kaskadında kritik rol oynayan pıhtılaşma faktörü VIII proteinini kodlamaktadır [116]. Faktör VIII, aktive olmuş faktör IX (FIXa) ile birlikte çalışarak intrinsik tenaz kompleksinin oluşumunu sağlamaktadır. Bu kompleks, faktör X aktivasyonunu hızlandırarak trombin üretiminin etkin şekilde gerçekleşmesinde merkezi rol üstlenmektedir [116].

Moleküler düzeyde faktör VIII eksikliği veya işlev bozukluğu, intrinsik tenaz kompleksinin aktivitesini azaltmakta ve trombin oluşumunu belirgin şekilde sınırlandırmaktadır [115]. Sonuç olarak fibrinojenin fibrine dönüşümü yetersiz kalmakta ve stabil fibrin pıhtısı oluşturulamamaktadır. Bu durum, damar hasarı sonrasında etkin hemostazın sağlanmasını güçleştirmektedir [114-116].

Hücresel düzeyde pıhtı stabilitesinin yetersizliği, tekrarlayan mikrovasküler kanamalara ve doku içerisinde kan birikimine neden olmaktadır. Özellikle eklem içi kanamalar sinovyumda kronik inflamasyon gelişmesine yol açarak zamanla hemofilik artropati ile sonuçlanabilmektedir [114]. Kas içi hematomlar ve derin doku kanamaları da önemli morbidite nedenleri arasında yer almaktadır [114-116].

Klinik fenotip; spontan veya travma sonrası gelişen hemartrozlar, kas hematomları, uzamış kanamalar, mukozal kanamalar ve ağır olgularda yaşamı tehdit edebilen intrakraniyal hemorajiler ile karakterizedir [114]. Klinik şiddet büyük ölçüde dolaşımdaki faktör VIII aktivitesine bağlıdır. Özellikle büyük delesyonlar, anlamsız varyantlar ve intron 22 inversiyonları genellikle ağır hemofili A fenotipi ile ilişkilendirilmektedir [116]. Ayrıca bazı hastalarda replasman tedavisine karşı gelişen faktör VIII inhibitörleri klinik yönetimi önemli ölçüde zorlaştırabilmektedir. Klinik yönetimde rekombinant veya plazma kaynaklı faktör VIII replasman tedavileri, profilaktik tedavi programları ve kanama kontrol stratejileri temel yaklaşımı oluşturmaktadır [115]. Faktör VIII inhibitörü gelişen hastalarda bypass ajanları ve bispesifik monoklonal antikor olan emicizumab önemli tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Düzenli profilaksi uygulamaları eklem hasarının önlenmesi ve yaşam kalitesinin korunması açısından kritik öneme sahiptir [116].

Translasyonel araştırmalarda uzun etkili faktör VIII molekülleri, faktör dışı hemostatik ajanlar ve özellikle AAV-temelli gen tedavileri ön plana çıkmaktadır [116]. Karaciğer hücrelerinde kalıcı faktör VIII ekspresyonu sağlamayı amaçlayan gen transfer stratejileri, birçok hastada uzun süreli faktör düzeyi artışı sağlayarak tedavi paradigmasını değiştirmektedir. Ayrıca genom düzenleme teknolojileri ve yeni nesil biyomühendislik ürünü koagülasyon proteinleri gelecekteki tedavi yaklaşımlarının önemli bileşenleri arasında değerlendirilmektedir. Hemofili A, tek bir koagülasyon faktörü eksikliğinin sistemik hemostazı nasıl etkilediğini ve moleküler tedavilerin klinik pratiği nasıl dönüştürebildiğini gösteren en başarılı translasyonel hematoloji modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [114-116].

1.2.3. Y Kromozomuna Bağlı Kalıtım

Y kromozomuna bağlı kalıtım, Y kromozomu üzerinde lokalize genlerdeki patojenik varyantların yalnızca babadan oğula aktarılmasıyla karakterize edilen nadir bir kalıtım modelidir [117, 118]. Bu aktarım örüntüsü nedeniyle hastalık fenotipi yalnızca erkeklerde ortaya çıkmakta ve etkilenen erkekler patojenik varyantı tüm erkek çocuklarına aktarmaktadır. Buna karşılık, kız çocukları Y kromozomunu miras almadıkları için hastalıktan etkilenmemekte ve varyantı sonraki kuşaklara aktaramamaktadır [117]. Bu özgün kalıtım paterni, Y kromozomuna bağlı hastalıkları diğer mendelyen kalıtım modellerinden ayıran temel genetik özelliklerden biridir [117, 118].

Y kromozomu, erkek cinsiyet gelişimi ve üreme fonksiyonlarıyla ilişkili nispeten az sayıda ancak biyolojik açıdan kritik öneme sahip genler içermektedir. Bu genler arasında testiküler farklılaşmanın başlatılmasında görev alan cinsiyet belirleyici bölge Y (SRY) geni ile spermatogenez için gerekli olan azospermi faktör (AZF) bölgelerinde yer alan azospermide delesyona uğrayan (DAZ) gen ailesi, Y kromozomuna bağlı RNA bağlayıcı motif proteini (RBMY) ve Y kromozomuna bağlı ubikitin-spesifik peptidaz 9 (USP9Y) genleri bulunmaktadır. Bu nedenle Y kromozomuna bağlı hastalıklar çoğunlukla spermatogenez, testiküler fonksiyon ve erkek fertilitesini etkileyen klinik tablolarla ilişkilidir [119].

Moleküler düzeyde Y kromozomuna bağlı bozukluklar sıklıkla mikrodelesyonlar, yapısal yeniden düzenlenmeler veya spermatogenezle ilişkili genlerde gelişen fonksiyon kaybı varyantlarından kaynaklanmaktadır [118]. Özellikle AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinde meydana gelen delesyonlar, sperm üretiminde görev alan çok sayıda genin kaybına yol açarak testiküler fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir [117]. Hücresel düzeyde bu genetik değişiklikler, germ hücre gelişiminin duraklaması, mayotik süreçlerin

bozulması ve spermatozoa oluşumunun yetersizliği ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda ağır oligospermi, non-obstrüktif azospermi veya değişen derecelerde erkek infertilitesi gelişebilmektedir [119]. Bu nedenle Y kromozomuna bağlı kalıtım, her ne kadar diğer kalıtım modellerine göre daha nadir görülse de, erkek üreme biyolojisi ve spermatogenez mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir moleküler genetik çerçeve sunmaktadır [117–119].

1.2.3.1. Y Kromozomu Mikrodelesyon Sendromu

Y kromozomu mikrodelesyon sendromu, özellikle Y kromozomunun uzun kolunda (Yq11) yer alan azospermi faktörü (AZF) bölgelerindeki delesyonlarla ilişkili erkek infertilitesinin en önemli genetik nedenlerinden biridir [120, 121]. Hastalık, sperm üretimi için gerekli genlerin kaybına bağlı olarak gelişen spermatogenetik yetmezlik ile karakterizedir ve non-obstrüktif azospermi ile ağır oligospermi olgularında sıklıkla saptanmaktadır [120]. AZF bölgeleri (AZFa, AZFb ve AZFc), spermatogenezin sürdürülmesi için gerekli çok sayıda fonksiyonel geni içermektedir. Bu bölgelerde bulunan DAZ gen ailesi, RBMY ve USP9Y genleri; spermatogoniyal hücre farklılaşması, mayotik ilerleme ve germ hücre gelişiminin düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. Bu genlerin kaybı, testiküler germ hücre gelişiminin bozulmasına ve sperm üretim kapasitesinin belirgin şekilde azalmasına yol açabilmektedir [117, 118, 121].

Moleküler düzeyde bu bölgelerde meydana gelen mikrodelesyonlar, spermatogenez için gerekli proteinlerin sentezini bozarak germ hücre gelişim programlarının kesintiye uğramasına neden olmaktadır. Etkilenen genlerin kaybı, hücre döngüsü düzenlenmesi, RNA işlenmesi ve mayotik kromozom davranışları gibi süreçlerde bozukluklara yol açabilmektedir [120].

Hücresel düzeyde spermatogoniyal kök hücrelerin farklılaşması, primer spermatosit gelişimi ve mayotik maturasyon süreçleri etkilenmektedir. Bunun sonucunda germ hücre kaybı, mayotik arrest, seminifer tübül dejenerasyonu ve sperm üretiminde ciddi azalma ortaya çıkabilmektedir [121]. Delesyonun yerleşimine bağlı olarak testiküler histopatoloji belirgin farklılık gösterebilmektedir [120, 121].

Klinik fenotip; ağır oligospermi, non-obstrüktif azospermi ve infertilite ile karakterizedir [120]. Klinik şiddet büyük ölçüde delesyonun lokalizasyonuna bağlıdır. AZFa delesyonları sıklıkla Sertoli hücresi-only sendromu ile ilişkilendirilirken, AZFb delesyonları genellikle mayotik maturasyon arrestine yol açmaktadır. AZFc delesyonları ise değişken derecelerde spermatogenetik yetersizlik oluşturmakta ve bazı olgularda rezidüel sperm üretiminin korunmasına izin verebilmektedir [120, 121]. Klinik yönetimde semen analizi, hormonal değerlendirme, moleküler genetik incelemeler ve genetik danışmanlık

temel yaklaşımı oluşturmaktadır [117]. Uygun hastalarda yardımcı üreme teknikleri ve özellikle mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikroTESE) uygulamaları fertilite açısından önemli avantajlar sağlayabilmektedir. Bununla birlikte elde edilen genetik değişikliğin erkek çocuklara aktarılabilme olasılığı nedeniyle genetik danışmanlık büyük önem taşımaktadır [120].

Translasyonel araştırmalar; tek hücreli transkriptomik analizler, spermatogoniyal kök hücre biyolojisi, testiküler organoid modelleri ve genomik haritalama teknolojileri üzerine yoğunlaşmaktadır [117, 121]. Ayrıca germ hücre gelişimini düzenleyen moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı anlaşılması, gelecekte hücresel ve gen temelli fertilite tedavilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Y kromozomu mikrodelesyon sendromu, spermatogenezde görev alan genlerin kaybının erkek fertilitesi üzerindeki etkilerini ortaya koyan önemli bir translasyonel üreme genetiği modeli olarak kabul edilmektedir [117, 120, 121].

1.2.3.2. Swyer Sendromu

Swyer sendromu, 46,XY tam gonadal disgenez ile karakterize cinsiyet gelişim bozukluklarından biridir [122, 123]. Hastalıkta bireyler kromozomal olarak 46,XY karyotipine sahip olmalarına rağmen testiküler farklılaşmanın gerçekleşememesi sonucunda kadın dış genital fenotipi geliştirmektedir. Bu durum embriyonik gonad gelişimini yöneten genetik ağların bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [122]. Gonadal farklılaşma sürecinde kritik rol oynayan genlerden biri, Y kromozomu üzerinde bulunan SRY genidir. SRY tarafından kodlanan testis belirleyici transkripsiyon faktörü, embriyonik gonadlarda SOX9 ekspresyonunu aktive ederek Sertoli hücre farklılaşmasını ve testiküler gelişimi başlatmaktadır [122]. Bununla birlikte Swyer sendromu yalnızca SRY varyantlarıyla açıklanamamakta; steroidojenik faktör-1 (NR5A1), desert hedgehog (DHH), mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz kinaz 1 (MAP3K1), SOX9, WT1 ve diğer gonadal gelişim genlerindeki patojenik varyantlar da benzer fenotiplere yol açabilmektedir [123].

Moleküler düzeyde testis belirleyici gen ağlarının bozulması, bipotansiyel gonadın testiküler farklılaşma programına girememesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda SOX9 aracılı transkripsiyonel aktivasyon yetersiz kalmakta ve testis gelişimi için gerekli hücresel programlar başlatılamamaktadır [122].

Hücresel düzeyde Sertoli ve Leydig hücre farklılaşması gerçekleşememekte, testiküler kord organizasyonu oluşamamakta ve fonksiyonel gonad dokusu yerine fibröz yapıda streak gonadlar gelişmektedir. Fonksiyonel Sertoli hücrelerinin bulunmaması nedeniyle anti-Müllerian hormon (AMH) üretimi gerçekleşmemekte, Leydig hücre yetersizliği nedeniyle testosteron sentezi de

oluşamamaktadır. Bu durum Müller kanallarının persiste etmesine ve kadın iç genital yapıların gelişmesine yol açarken, androjen eksikliği nedeniyle dış genital yapıların kadın fenotipi yönünde farklılaşmasıyla sonuçlanmaktadır [123].

Klinik olarak primer amenore, pubertal gelişim yetersizliği, infertilite, hipergonadotropik hipogonadizm ve kadın dış genital fenotipi ön plandadır. Genotip–fenotip ilişkisi oldukça heterojendir; etkilenen gen, varyant tipi ve rezidüel gonadal farklılaşma kapasitesi klinik görünümü etkileyebilmektedir [122]. Klinik yönetimde erken moleküler tanı büyük önem taşımaktadır. Disgenetik gonadlarda gonadoblastom ve diğer germ hücreli tümörlerin gelişme riski belirgin derecede arttığından profilaktik gonadektomi önerilmektedir [123]. Ayrıca östrojen replasman tedavisi, pubertal gelişimin sağlanması, kemik mineral yoğunluğunun korunması ve uzun dönem metabolik sağlığın desteklenmesi açısından temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır [122, 123].

Translasyonel araştırmalar; gonadal gelişim ağlarının genomik düzeyde haritalanması, tek hücreli transkriptomik analizler, uzun okuma dizileme teknolojileri ve gelişimsel gen düzenleyici ağların modellenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmalar, 46,XY gonadal disgenezin moleküler heterojenitesinin ve insan cinsiyet gelişiminin temel biyolojik mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır [118, 122, 123]. Swyer sendromu, gonadal farklılaşmayı yöneten transkripsiyonel düzenleyici ağların bozulmasının, kromozomal cinsiyet ile fenotipik cinsiyet arasındaki uyumsuzluğa nasıl yol açabileceğini gösteren önemli bir gelişimsel genetik model olarak kabul edilmektedir [122,123].

1.3. Mitokondriyal Kalıtım

Mitokondriyal kalıtım, mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın çoğunlukla maternal yolla aktarılmasıyla karakterize edilen çekirdek dışı kalıtım modelidir [124, 125]. Bu kalıtım biçiminde fenotipik çeşitlilik yalnızca patojenik mtDNA varyantının varlığıyla değil, heteroplazmi düzeyi, dokuya özgü eşik etkisi, mitotik segregasyon ve ilgili dokunun oksidatif fosforilasyona bağımlılığıyla da belirlenmektedir. Bu nedenle aynı mtDNA varyantı farklı bireylerde veya aynı bireyin farklı dokularında değişken klinik şiddet oluşturabilmektedir [125]. Mitokondriyal hastalıkların en belirgin özelliği, beyin, kas, retina, kalp, karaciğer ve endokrin sistem gibi enerji gereksinimi yüksek dokularda multisistemik bulgularla ortaya çıkmalarıdır [124].

1.3.1. MELAS Sendromu

MELAS (mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar) sendromu, çoğunlukla mitokondriyal tRNA lösin 1 (MT-TL1) genindeki

m.3243A>G varyantı ile ilişkili mitokondriyal ensefalomiyopati tablosudur [126]. MT-TL1 geni, mitokondriyal tRNALeu(UUR) molekülünü kodlamakta olup bu varyant; oksidatif fosforilasyon bozukluğu, ATP üretiminde azalma ve laktat birikimine yol açmaktadır [125]. Hücresel düzeyde enerji yetmezliği ve oksidatif stres özellikle nöronlar ve kas dokusunda progresif hasara neden olmaktadır. Klinik fenotip; inme benzeri ataklar, epilepsi, laktik asidoz, kas güçsüzlüğü, işitme kaybı ve progresif nörolojik etkilenim ile karakterizedir. Heteroplazmi oranı ve dokusal dağılım klinik şiddetin temel belirleyicileri arasında yer almaktadır [126]. Klinik yönetim destekleyici yaklaşım içermekte; nöbet kontrolü, metabolik destek tedavileri ve L-arjinin uygulamaları kullanılmaktadır. Günümüzde mitokondri hedefli antioksidan tedaviler, heteroplazmi modifikasyonu ve mitokondriyal genom düzenleme yaklaşımları önemli translasyonel araştırma alanları arasında değerlendirilmektedir [125].

1.3.2. Leber Herediter Optik Nöropatisi

Leber herediter optik nöropatisi (LHON), çoğunlukla mitokondriyal NADH dehidrogenaz alt birimi 1 (MT-ND1), mitokondriyal NADH dehidrogenaz alt birimi 4 (MT-ND4)] ve mitokondriyal NADH dehidrogenaz alt birimi 6 (MT-ND6)] genlerindeki patojenik mtDNA varyantlarıyla ilişkili mitokondriyal optik nöropatidir [127]. Bu genler, solunum zinciri kompleks I alt birimlerini kodlamakta olup kompleks I disfonksiyonu; retinal ganglion hücrelerinde ATP üretiminin azalmasına, oksidatif stres artışına ve optik sinir dejenerasyonuna yol açmaktadır [124]. Klinik fenotip genellikle genç erişkin dönemde başlayan ağrısız subakut santral görme kaybı ile karakterizedir. Erkek bireylerde penetransın daha yüksek olması, nükleer genetik arka planın ve çevresel faktörlerin fenotip üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir [128]. Klinik yönetimde erken tanı, görsel rehabilitasyon ve idebenon gibi mitokondriyal destek tedavileri önemli yer tutmaktadır. Günümüzde mitokondri hedefli gen tedavileri ve nöroprotektif yaklaşımlar, LHON için dikkat çekici translasyonel araştırma alanları arasında değerlendirilmektedir [124].

1.3.3. POLG İlişkili Hastalıklar

POLG ilişkili hastalıklar, DNA polimeraz gama (POLG) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili heterojen mitokondriyal hastalık grubudur [129]. POLG geni, mitokondriyal DNA (mtDNA) replikasyonu ve onarımında görev alan DNA polimeraz gama enziminin katalitik alt birimini kodlamaktadır. Fonksiyon bozukluğu sonucunda mtDNA delesyonları, mtDNA deplesyonu ve oksidatif fosforilasyon yetersizliği gelişebilmektedir [130]. Klinik spektrum, progresif eksternal oftalmopleji, ataksi, epileptik ensefalopati, periferik nöropati, miyopati

ve karaciğer yetmezliğini içeren geniş bir fenotipik çeşitlilik göstermektedir. Özellikle çocukluk başlangıçlı olgularda daha ağır nörometabolik etkilenim ortaya çıkabilmektedir [129, 130]. Klinik yönetim büyük ölçüde destekleyici yaklaşımlara dayanmakta olup, ciddi hepatotoksisite riski nedeniyle valproat kullanımından kaçınılması kritik öneme sahiptir. Günümüzde mtDNA bakım mekanizmalarını hedefleyen moleküler tedaviler, iPSC-organoid modelleri ve gen düzenleme stratejileri önemli translasyonel araştırma alanları arasında yer almaktadır [129].

1.4. Kompleks (Multifaktöriyel) Kalıtım

Kompleks veya multifaktöriyel kalıtım, hastalık fenotipinin tek bir genetik varyant ile açıklanamadığı; çok sayıda genetik yatkınlık faktörü, epigenetik düzenleme mekanizmaları, çevresel maruziyetler ve biyolojik ağ düzeyindeki etkileşimlerin birlikte rol oynadığı kalıtım modelini ifade etmektedir [5, 131]. Mendelyen hastalıklardan farklı olarak bu grupta fenotip, belirli bir patojenik varyantın doğrudan sonucu olmaktan ziyade çok sayıda düşük ve orta etkili risk allelinin kümülatif etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kompleks hastalıklar, genetik riskin süreklilik gösterdiği ve hastalık duyarlılığının çok boyutlu biyolojik süreçler tarafından şekillendirildiği dinamik patobiyolojik sistemler olarak değerlendirilmektedir [132]. Bu hastalıklarda fenotipik sonuç yalnızca genetik yatkınlıktan kaynaklanmamakta; gen–gen etkileşimleri (epistaz), gen–çevre etkileşimleri, epigenetik yeniden programlanma süreçleri, yaşam tarzı faktörleri, mikrobiyota kompozisyonu ve gelişimsel maruziyetler tarafından da belirlenmektedir [131]. Sonuç olarak aynı genetik risk yüküne sahip bireylerde dahi hastalık başlangıç yaşı, klinik şiddet, organ tutulumu ve tedavi yanıtı açısından belirgin farklılıklar ortaya çıkabilmektedir [131, 132].

Moleküler düzeyde kompleks hastalıklar; hücresel sinyal ağlarında düzensizlik, kronik inflamasyon, immün homeostaz kaybı, metabolik yeniden programlanma, proteostaz bozukluğu, mitokondriyal işlev değişiklikleri ve hücreler arası iletişim ağlarının yeniden şekillenmesi gibi çok katmanlı biyolojik süreçlerle ilişkilidir [41]. Bu nedenle hastalık patogenezi çoğu zaman tek bir moleküler yolaktan değil, birbirleriyle bağlantılı çok sayıda biyolojik ağın bozulmasından kaynaklanmaktadır. Günümüzde ağ biyolojisi ve sistem biyolojisi yaklaşımları, kompleks hastalıkların ortaya çıkışında rol oynayan bu çok düzeyli etkileşimlerin anlaşılmasında önemli araçlar olarak kullanılmaktadır [9].

Modern genomik tıp perspektifinde kompleks kalıtım; genomik varyasyonlar, transkriptomik profiller, proteomik değişiklikler, metabolomik imzalar ve çevresel etkilerin bütünleşik biçimde değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu

kapsamda multi-omik entegrasyon stratejileri, poligenik risk skorları, yapay zekâ destekli hesaplamalı modeller ve ağ temelli biyobelirteç analizleri hastalık alt tiplerinin tanımlanmasına, bireysel risk öngörüsünün geliştirilmesine ve hassas tıp uygulamalarının güçlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Böylece kompleks kalıtım kavramı, yalnızca çok sayıda risk faktörünün bir araya geldiği bir model olmaktan öte, hastalıkların sistem düzeyinde değerlendirilmesini gerektiren bütünleşik bir biyomedikal çerçeveye dönüşmektedir [5, 9, 41, 132].

1.4.1. Hirschsprung Hastalığı

Hirschsprung hastalığı, enterik sinir sisteminin embriyolojik gelişimindeki bozukluklar sonucunda distal gastrointestinal sistemde ganglion hücrelerinin bulunmaması ile karakterize kompleks nörogelişimsel hastalıktır [133, 134]. Hastalık, monogenik bir bozukluktan ziyade çok sayıda genetik yatkınlık faktörü ile gelişimsel düzenleyici mekanizmaların etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık modeli olarak kabul edilmektedir [133]. Hastalığın genetik temelinde en güçlü yatkınlık geni rearranged during transfection (RET) proto-onkogeni olmakla birlikte, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), endotelin reseptör tip B (EDNRB), endotelin 3 (EDN3), SRY-box transkripsiyon faktörü 10 (SOX10), paired-like homeobox 2B (PHOX2B) ve diğer gelişimsel düzenleyici genler enterik sinir sistemi oluşumunda önemli rol oynamaktadır [133, 135]. Bu genler, embriyogenez sırasında nöral krest kökenli prekürsör hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması ve bağırsak boyunca kolonizasyonunun koordinasyonunda görev almaktadır.

Moleküler düzeyde özellikle RET/GDNF sinyal eksenindeki bozukluklar, enterik nöral krest hücrelerinin hayatta kalmasını ve bağırsak boyunca ilerleyici migrasyonunu olumsuz etkilemektedir [135]. Bunun yanında endotelin sinyal yolunda meydana gelen değişiklikler ve transkripsiyonel düzenleyici ağlardaki bozukluklar, enterik ganglion gelişiminin tamamlanmasını engelleyebilmektedir. Bu durum, hastalığın yalnızca tek bir gen kusuruyla değil birbirleriyle etkileşim halindeki çoklu gelişimsel yolakların bozulmasıyla ortaya çıktığını göstermektedir [134].

Hücresel düzeyde nöral krest hücrelerinin distal bağırsak segmentlerine yeterli şekilde ulaşamaması veya farklılaşamaması sonucunda aganglionik bağırsak bölgeleri gelişmektedir. Enterik ganglion hücrelerinin yokluğu, peristaltik aktivitenin düzenlenmesini bozarak fonksiyonel intestinal obstrüksiyona neden olmaktadır. Aganglionik segmentin proksimalinde gelişen bağırsak dilatasyonu ise hastalığın karakteristik morfolojik özelliklerinden biridir [135].

Klinik fenotip; yenidoğan döneminde mekonyum çıkaramama, abdominal distansiyon, kusma, kronik konstipasyon ve değişen derecelerde intestinal

obstrüksiyon ile karakterizedir [133]. Hastalık şiddeti, aganglionik segment uzunluğu ve altta yatan genetik yük ile ilişkilidir. Genotip–fenotip ilişkisi oldukça heterojen olup özellikle RET varyantlarının penetransı değişkenlik gösterebilmekte; ek genetik yatkınlık faktörleri ve modifiye edici lokuslar klinik görünümü etkileyebilmektedir [134]. Bu durum Hirschsprung hastalığını kompleks kalıtımın klasik örneklerinden biri haline getirmektedir [133, 134]. Klinik yönetimde temel yaklaşım aganglionik bağırsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması ve fonksiyonel bağırsak devamlılığının sağlanmasıdır [133]. Bununla birlikte enterokolit gelişimi, bağırsak motilite sorunları ve uzun dönem gastrointestinal komplikasyonlar açısından düzenli takip gerekmektedir [133, 134].

Translasyonel araştırmalar; enterik sinir sistemi kök hücre biyolojisi, bağırsak organoid modelleri, nöral krest hücre temelli rejeneratif yaklaşımlar ve gelişimsel sinyal ağlarının fonksiyonel modellenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır [135]. Ayrıca tek hücreli transkriptomik analizler ve gelişimsel genomik çalışmalar, enterik nörogenez mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Hirschsprung hastalığı, gen–gen etkileşimleri ile gelişimsel sinyal ağlarındaki bozuklukların organ düzeyinde yapısal ve fonksiyonel anomalilere nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir kompleks kalıtım modeli olarak değerlendirilmektedir [133-135].

1.4.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, genetik yatkınlık faktörleri ile çevresel maruziyetlerin etkileşimi sonucunda gelişen kompleks nörodejeneratif hastalıktır [136, 137]. Hastalık, yalnızca yaşlanma ile ilişkili sporadik bir süreç olarak değil; nörodejeneratif duyarlılığı artıran genetik varyantlar, hücresel stres mekanizmaları ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimiyle şekillenen çok katmanlı patobiyolojik süreçlerin sonucu olarak değerlendirilmektedir. Hastalık biyolojisinde alfa-sinüklein (SNCA), lösinden zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2), glukosilseramidaz beta 1 (GBA1), PTEN-indüklenmiş kinaz 1 (PINK1), parkin RBR E3 ubikitin protein ligaz (PRKN) ve Parkinson hastalığı proteini 7 (PARK7/DJ-1) gibi genler önemli rol oynamaktadır. Bu genler; protein yıkım sistemleri, lizozomal fonksiyon, mitokondriyal kalite kontrolü, oksidatif stres yanıtı ve hücresel homeostazın sürdürülmesinde görev almaktadır [136]. Bunun yanında pestisit maruziyeti, ağır metaller, çevresel toksinler ve yaşlanma ile ilişkili biyolojik değişiklikler hastalık riskini artırabilmektedir [136, 137].

Moleküler düzeyde Parkinson hastalığının merkezinde yanlış katlanmış α-sinüklein proteinlerinin birikimi ve agregasyonu yer almaktadır. Bununla birlikte lizozomal yıkım sistemlerinde bozulma, otofaji yetersizliği, mitokondriyal

kalite kontrol mekanizmalarının aksaması ve hücresel proteostazın kaybı nörodejeneratif sürecin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır [136]. Özellikle GBA1 varyantları lizozomal fonksiyon bozukluğu ile, PINK1 ve PRKN varyantları ise hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasını sağlayan mitofaji mekanizmalarındaki yetersizlik ile ilişkilendirilmektedir [136, 137].

Hücresel düzeyde bu süreçler, dopaminerjik nöronlarda enerji metabolizmasının bozulmasına, oksidatif hasarın artmasına ve nöroinflamatuvar yanıtların aktivasyonuna yol açmaktadır. Mikroglial aktivasyon ve kronik nöroinflamasyon, nöronal hasarı daha da derinleştirerek nörodejeneratif döngünün sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. Sonuçta özellikle substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopaminerjik nöronların progresif kaybı ortaya çıkmakta ve nigrostriatal yolak fonksiyonları bozulmaktadır [137].

Klinik fenotip; bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite gibi klasik motor bulguların yanı sıra koku alma bozukluğu, uyku davranış bozuklukları, otonomik disfonksiyon, depresyon ve bilişsel etkilenim gibi motor dışı belirtileri de içermektedir [137]. Günümüzde bu motor dışı belirtilerin birçok olguda motor semptomlardan yıllar önce ortaya çıkabildiği ve hastalığın prodromal dönemini yansıttığı kabul edilmektedir. Genotip–fenotip ilişkileri değişkenlik göstermekte; özellikle GBA1 varyantları daha hızlı bilişsel kötüleşme ve daha ağır klinik seyir ile ilişkilendirilebilmektedir [136]. Klinik yönetimde dopaminerjik replasman tedavileri, dopamin agonistleri, monoamin oksidaz-B inhibitörleri, derin beyin stimülasyonu ve bireyselleştirilmiş semptom yönetimi yaklaşımları kullanılmaktadır [137]. Bununla birlikte mevcut tedaviler büyük ölçüde semptom kontrolüne yöneliktir ve nörodejeneratif süreci tamamen durduramamaktadır [136, 137].

Translasyonel araştırmalar; α-sinüklein hedefli immünoterapiler, LRRK2 inhibitörleri, lizozomal fonksiyonun güçlendirilmesine yönelik stratejiler, mitokondriyi koruyucu tedaviler ve kök hücre temelli nörorejeneratif yaklaşımlar üzerine yoğunlaşmaktadır [136]. Ayrıca kan ve beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri, multi-omik analizler ve yapay zekâ destekli hastalık modellemeleri, Parkinson hastalığında hassas nöroloji uygulamalarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Parkinson hastalığı, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşiminin hücresel homeostazı bozarak ilerleyici nörodejenerasyona nasıl dönüştüğünü gösteren en iyi tanımlanmış kompleks nörodejeneratif hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [136, 137].

1.4.3. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik lupus eritematozus (SLE), genetik yatkınlık faktörleri, epigenetik değişiklikler ve çevresel tetikleyicilerin etkileşimi sonucunda gelişen kompleks sistemik otoimmün hastalıktır [138, 139]. Hastalık, immün tolerans mekanizmalarının bozulması sonucunda kendi antijenlerine karşı gelişen anormal immün yanıt ve çoklu organ sistemlerini etkileyebilen kronik inflamasyon ile karakterizedir [138]. SLE yatkınlığında başta insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi olmak üzere interferon düzenleyici faktör 5 (IRF5), sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4 (STAT4), protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22 (PTPN22), tümör nekroz faktörü alfa ile indüklenen protein 3 (TNFAIP3), üç-prime onarım ekzonükleaz 1 (TREX1) ve kompleman sistemi bileşenlerini kodlayan genler önemli rol oynamaktadır [139]. Bu genler; doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, lenfosit aktivasyonu, otoantijen temizlenmesi ve immün toleransın sürdürülmesinde görev alan temel düzenleyici ağların parçalarını oluşturmaktadır [138, 139].

Moleküler düzeyde apoptotik hücre artıklarının ve nükleik asitlerin yeterince temizlenememesi, immün sistem tarafından kendi antijenlerine karşı yanıt geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır [138]. Bunun sonucunda özellikle tip I interferon sinyalizasyonunda belirgin aktivasyon ortaya çıkmakta ve SLE'nin karakteristik moleküler özelliklerinden biri olan interferon imzası gelişmektedir. Aynı zamanda B hücre aktivasyonu artmakta, plazma hücre farklılaşması hızlanmakta ve çok sayıda otoantikor üretilmektedir [139].

Hücresel düzeyde plazmasitoid dendritik hücreler, otoreaktif B hücreleri ve efektör T hücreleri arasındaki patolojik etkileşimler kronik immün aktivasyonu sürdürmektedir. Ayrıca düzenleyici T hücresi/T yardımcı 17 hücresi (Treg/Th17) dengesindeki bozulma, immün tolerans kaybını derinleştirmektedir [139]. Son yıllarda nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (NETs) artmış oluşumunun da otoantijen sunumunu ve interferon üretimini güçlendirerek hastalık patogenezine katkı sağladığı gösterilmiştir [138]. Bu süreçlerin sonucunda dolaşımda oluşan otoantikor–antijen kompleksleri çeşitli dokularda birikmekte ve kompleman aktivasyonu aracılığıyla inflamatuvar hasara yol açmaktadır. Organ tutulumu büyük ölçüde bu immün komplekslerin dağılımı ve lokal immün yanıtların özellikleri tarafından belirlenmektedir [139].

Klinik fenotip oldukça heterojen olup deri bulguları, artrit, hematolojik bozukluklar, serozit, lupus nefriti, nöropsikiyatrik tutulum ve kardiyovasküler komplikasyonları içeren geniş bir spektrum göstermektedir [138]. Hastalık şiddeti ve organ tutulumu bireyler arasında önemli farklılıklar gösterebilmekte; genetik yük, interferon aktivitesi ve immünolojik alt tipler klinik değişkenliğe katkıda bulunmaktadır [139]. Klinik yönetimde kortikosteroidler, antimalaryal

ajanlar, immünsüpresif tedaviler, B hücre hedefli biyolojik ajanlar ve interferon yolak inhibitörleri kullanılmaktadır [138]. Özellikle B hücre aktivasyonunu hedefleyen ve tip I interferon sinyalizasyonunu baskılayan yeni nesil biyolojik tedaviler, hastalık aktivitesinin kontrolünde giderek daha önemli hale gelmektedir [139].

Translasyonel araştırmalar; multi-omik biyobelirteç profillemesi, tek hücreli immünolojik analizler, interferon temelli moleküler sınıflandırmalar ve yapay zekâ destekli hasta alt grup belirleme yaklaşımları üzerine yoğunlaşmaktadır [9, 138]. Bu çalışmalar, bireysel immünolojik imzaların tanımlanmasına ve hastaya özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Sistemik lupus eritematozus, genetik yatkınlık ile çevresel etkilerin immün tolerans mekanizmalarını bozarak kronik otoimmünite ve multisistemik organ hasarına nasıl dönüştüğünü gösteren en önemli kompleks kalıtım modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [138, 139].

1.4.4. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, genetik yatkınlık faktörleri ile çevresel ve mikrobiyal tetikleyicilerin etkileşimi sonucunda gelişen kompleks, sistemik ve immün aracılı vaskülit hastalığıdır [140, 141]. Hastalık, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemi bileşenlerini etkileyen çok katmanlı immünolojik düzensizlikler sonucunda ortaya çıkmakta ve farklı çaplardaki arter ve venleri tutabilen multisistemik inflamasyon ile karakterize olmaktadır [140].

Hastalık yatkınlığında en güçlü genetik ilişki insan lökosit antijeni B51 (HLA-B51) aleli ile gösterilmiş olmakla birlikte, interlökin 10 (IL10), interlökin 23 reseptörü (IL23R) ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) gibi immün düzenleyici genler de önemli rol oynamaktadır [141]. Özellikle HLA-B51 ile ERAP1 arasındaki fonksiyonel etkileşimlerin antijen işlenmesi ve sunumu süreçlerini etkileyerek hastalık duyarlılığını artırabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında oral mikrobiyota değişiklikleri, enfeksiyöz ajanlar ve çevresel maruziyetler genetik yatkınlık zemininde inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir [140].

Moleküler düzeyde hastalık patogenezinin merkezinde aşırı aktive olmuş doğuştan gelen bağışıklık yanıtı yer almaktadır. Nötrofil hiperaktivasyonu, inflamatuvar sitokin üretiminde artış ve vasküler endotel hücreleri ile immün hücreler arasındaki etkileşimlerin bozulması inflamasyonun sürdürülmesine katkı sağlamaktadır [140]. Özellikle TNF-α, interlökin-1β (IL-1β), interlökin-17 (IL-17) ve interlökin-23 (IL-23) aracılı sinyal ağları hastalık aktivitesinde önemli rol oynamaktadır [141].

Hücresel düzeyde artmış nötrofil kemotaksisi, reaktif oksijen türleri üretiminde yükselme ve nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (NETs) oluşumu vasküler hasarın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra T yardımcı hücre 17 (Th17) yanıtının güçlenmesi ve düzenleyici T hücre fonksiyonlarındaki yetersizlikler, inflamatuvar sürecin kronikleşmesine neden olmaktadır [141]. Endotel hücrelerinde gelişen aktivasyon ve hasar ise vaskülitik lezyonların temel biyolojik zeminini oluşturmaktadır [140, 141].

Klinik fenotip; tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, üveit, deri lezyonları, vasküler tutulum, gastrointestinal etkilenim ve nörolojik komplikasyonları içeren geniş bir spektrum göstermektedir [142]. Hastalığın klinik seyri bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterebilmekte; özellikle göz ve damar tutulumu uzun dönem morbiditenin başlıca belirleyicileri arasında yer almaktadır. Genetik yatkınlık profili ve immünolojik alt tipler, klinik şiddet ile tedavi yanıtındaki farklılıkların açıklanmasına katkıda bulunabilmektedir [140]. Klinik yönetimde kortikosteroidler, klasik immünsüpresif ajanlar ve hedefe yönelik biyolojik tedaviler kullanılmaktadır [142]. Özellikle anti-TNF, anti-IL-1 ve anti-IL-17 eksenini hedefleyen biyolojik ajanlar dirençli veya ağır organ tutulumlu olgularda önemli terapötik seçenekler sunmaktadır. Organ tutulumunun tipi ve hastalık aktivitesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır [140-142].

Translasyonel araştırmalar; immün hücre alt popülasyonlarının yüksek çözünürlüklü karakterizasyonu, multi-omik immünprofil analizleri, biyobelirteç temelli hastalık aktivite modelleri ve kişiselleştirilmiş immünomodülatör tedavi yaklaşımları üzerine yoğunlaşmaktadır [9, 140]. Ayrıca tek hücreli transkriptomik çalışmalar ve sistem immünolojisi yaklaşımları, Behçet hastalığındaki inflamatuvar ağların daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Behçet hastalığı, genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyicilerin vasküler inflamasyon ve immün düzensizlik üzerinden multisistemik hastalık fenotipine nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir kompleks kalıtım modeli olarak kabul edilmektedir [140–142].

1.4.5. İdiyopatik/Genetik Epilepsi Spektrumu

İdiyopatik/genetik epilepsi spektrumu, nöronal eksitabiliteyi, sinaptik iletimi ve beyin ağlarının organizasyonunu etkileyen çok sayıda genetik varyantın etkileşimi sonucunda gelişen heterojen nörolojik hastalık grubudur [143, 144]. Hastalık biyolojisinde; voltaj kapılı sodyum kanal alfa alt birimi 1 (SCN1A), voltaj kapılı sodyum kanal alfa alt birimi 2 (SCN2A), gama-aminobütirik asit A reseptörü alfa 1 alt birimi (GABRA1) ve voltaj kapılı kalsiyum kanal alt birimi alfa1 H (CACNA1H) gibi genler önemli rol oynamaktadır. Bu genler;

iyon kanal fonksiyonları, inhibitör nörotransmisyon, sinaptik ileti ve nöronal ağ stabilitesinin düzenlenmesinde görev almaktadır [144].

Moleküler düzeyde patojenik varyantlar; voltaj bağımlı iyon akımlarında değişikliklere, inhibitör ve eksitatör sinyalizasyon arasındaki fizyolojik dengenin bozulmasına ve nöronal ağlarda aşırı senkronizasyona yol açabilmektedir [145]. Özellikle SCN1A ve SCN2A ile ilişkili bozukluklarda aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletimi etkilenirken, GABRA1 varyantları inhibitör GABAerjik sinyalizasyonun etkinliğini azaltabilmektedir. CACNA1H ile ilişkili değişiklikler ise nöronal membran eksitabilitesini ve ritmik deşarj oluşumunu etkileyebilmektedir [144].

Hücresel düzeyde bu bozukluklar; inhibitör internöron fonksiyonlarında yetersizlik, sinaptik ağ organizasyonunda düzensizlik ve kortikal devrelerde hiperaktif nöronal odakların gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak epileptiform deşarj oluşumuna yatkınlık artmakta ve nöronal ağlar normal fizyolojik aktivite paternlerini sürdürememektedir [145].

Klinik spektrum oldukça geniş olup febril nöbetlerden çocukluk çağı epileptik ensefalopatilerine, jeneralize epilepsilerden dirençli fokal epilepsi tablolarına kadar farklı fenotipleri içermektedir [144]. Genotip–fenotip ilişkileri; nöbet başlangıç yaşı, bilişsel etkilenim derecesi, nörogelişimsel prognoz ve antiepileptik tedavilere verilen yanıt üzerinde belirleyici olabilmektedir [143]. Aynı gen içerisinde yer alan farklı varyantların belirgin fenotipik değişkenlik oluşturabilmesi, epilepsi biyolojisindeki moleküler heterojeniteyi ortaya koymaktadır [143-145]. Klinik yönetimde antiepileptik ilaçlar, ketojenik diyet, nöromodülasyon uygulamaları ve seçilmiş olgularda cerrahi yaklaşımlar kullanılmaktadır [144]. Son yıllarda genotipe özgü tedavi stratejileri giderek önem kazanmış; özellikle belirli kanalopatilerde hassas farmakolojik yaklaşımlar geliştirilmeye başlanmıştır [143-145].

Translasyonel araştırmalar; kanal-spesifik moleküler tedaviler, antisens oligonükleotid uygulamaları, hasta-spesifik nöronal modeller, beyin organoidleri ve elektroensefalografi (EEG) bulgularının genomik verilerle bütünleştirilmesine dayalı yapay zekâ destekli analizler üzerine yoğunlaşmaktadır [144, 145]. İdiyopatik/genetik epilepsi spektrumu, genetik varyasyonların nöronal ağ organizasyonu ve sinaptik eksitabilite üzerindeki etkilerinin klinik nöbet fenotiplerine nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir kompleks nörogenetik model olarak değerlendirilmektedir [143-145].

1.4.6. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Kalıtsal/Kompleks Kardiyomiyopatiler

Konjenital kalp hastalıkları ve kalıtsal/kompleks kardiyomiyopatiler, kardiyak gelişim programlarını, miyokard yapısını ve kasılma fonksiyonlarını düzenleyen genlerdeki varyantların; modifiye edici genetik faktörler ve çevresel etkilerle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar, embriyonik kardiyak morfogenezden erişkin dönemdeki miyokard fonksiyonlarının sürdürülmesine kadar uzanan geniş bir biyolojik süreç yelpazesini etkileyebilmektedir [146, 147]. Kardiyak embriyogenez sırasında görev alan NK2 homeobox transkripsiyon faktörü 5 (NKX2-5), GATA bağlanma proteini 4 (GATA4) ve T-kutu transkripsiyon faktörü 5 (TBX5) gibi transkripsiyon faktörleri; kardiyak progenitör hücre farklılaşması, kalp tüpünün gelişimi, odacıklaşma ve septasyon süreçlerinin düzenlenmesinde kritik rol üstlenmektedir [147]. Buna karşılık β-miyozin ağır zinciri (MYH7) ve kardiyak miyozin bağlayıcı protein C (MYBPC3) gibi sarkomer proteinlerini kodlayan genler, kardiyomiyositlerin mekanik kuvvet üretimi ve kontraktil bütünlüğünün korunmasında temel görev yapmaktadır. Özellikle MYH7 ve MYBPC3 varyantları, hipertrofik kardiyomiyopatinin en sık genetik nedenleri arasında yer almaktadır [148].

Moleküler düzeyde bu genlerde meydana gelen patojenik varyantlar; kardiyak gelişim ağlarının koordinasyonunu bozabilmekte, sarkomer proteinlerinin yapısını değiştirebilmekte ve hücre içi mekanik stres yanıtlarını aktive edebilmektedir [146]. Bu durum kardiyomiyositlerde enerji tüketiminin artmasına, mekanotransdüksiyon sinyallerinin düzensizleşmesine ve hücre içi kalsiyum döngüsünün bozulmasına yol açabilmektedir. Sonuç olarak adaptif olmayan yeniden şekillenme süreçleri tetiklenmekte ve miyokard dokusunda yapısal değişiklikler gelişmektedir [146-148].

Hücresel düzeyde kardiyomiyosit hipertrofisi, interstisyel fibrozis, mitokondriyal enerji üretiminde yetersizlik, ekstraselüler matriks yeniden yapılanması ve elektriksel eşgüdümün bozulması görülebilmektedir. Bu değişiklikler zaman içerisinde miyokardın mekanik performansını azaltarak kardiyak fonksiyon kaybına ve progresif kalp yetmezliğine zemin hazırlayabilmektedir [148].

Klinik fenotip oldukça geniş bir spektrum göstermekte; atriyal ve ventriküler septal defektler gibi konjenital yapısal anomalilerden hipertrofik, dilate veya restriktif kardiyomiyopati tablolarına kadar farklı klinik görünümler ortaya çıkabilmektedir [147]. Genotip–fenotip ilişkileri yalnızca tek bir varyantın etkisiyle açıklanamamakta; modifiye edici genler, poligenik risk yükü ve çevresel faktörler hastalığın başlangıç yaşı, progresyon hızı, aritmi gelişme

riski ve ani kardiyak ölüm yatkınlığı üzerinde etkili olabilmektedir [148]. Klinik yönetimde farmakolojik tedaviler, ritim bozukluklarının kontrolüne yönelik girişimler, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör ve kalp pili uygulamaları ile ileri evre olgularda kalp transplantasyonu temel tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır [146]. Aile taraması ve genetik danışmanlık da risk altındaki bireylerin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır [146-148].

Translasyonel araştırmalar; hasta-spesifik iPSC kaynaklı kardiyomiyosit modelleri, multi-omik entegrasyonları, CRISPR tabanlı gen düzenleme teknolojileri ve hassas kardiyogenomik yaklaşımlar üzerine yoğunlaşmaktadır [148]. Bu çalışmalar, hastalıkların moleküler alt tiplerinin daha doğru tanımlanmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Konjenital kalp hastalıkları ve kalıtsal kardiyomiyopatiler, gelişimsel genetik programlar ile miyokard biyolojisi arasındaki ilişkinin klinik kardiyovasküler fenotiplere nasıl dönüştüğünü gösteren önemli kompleks kalıtım modelleri arasında yer almaktadır [146-148].

1.4.7. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Kompleks Nörogelişimsel Hastalıklar

Otizm spektrum bozukluğu, nörogelişimsel süreçleri düzenleyen çok sayıda genetik varyantın, epigenetik mekanizmaların ve çevresel etkilerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks nörogelişimsel hastalıktır. Hastalık, erken beyin gelişimi sırasında nöronal ağların oluşumu, sinaptik organizasyon ve hücreler arası iletişim mekanizmalarında meydana gelen çok katmanlı biyolojik değişikliklerle ilişkilidir [149, 150]. Otizm biyolojisinde sinaptik iskelet proteini 3 (SHANK3), kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 8 (CHD8), voltaj kapılı sodyum kanal alfa alt birimi 2 (SCN2A) ve temas ilişkili protein-benzeri 2 (CNTNAP2) gibi genler önemli rol oynamaktadır [150]. SHANK3 sinaptik organizasyon ve postsinaptik yoğunluk bütünlüğünün korunmasında görev alırken, CHD8 kromatin yeniden şekillenmesi ve nörogelişimsel gen ekspresyon programlarının düzenlenmesinde merkezi işlev üstlenmektedir. SCN2A nöronal uyarılabilirliği etkileyen voltaj kapılı sodyum kanal fonksiyonlarını düzenlerken, CNTNAP2 aksonal ileti, hücre adezyonu ve nöronal ağ bağlantılarının oluşumunda görev yapmaktadır [149, 150].

Moleküler düzeyde bu genlerdeki varyantlar; sinaptik protein ağlarının organizasyonunda bozulmaya, transkripsiyonel düzenleyici programların değişmesine ve erken nörogelişimsel süreçlerin normal seyrinden sapmasına yol açabilmektedir [150]. Ayrıca kromatin düzenlenmesindeki değişiklikler ve gen ekspresyon profillerindeki düzensizlikler, gelişmekte olan beyinde çok sayıda hücresel yolak üzerinde etkili olabilmektedir [150, 151].

Hücresel düzeyde nöronal farklılaşma, akson ve dendrit gelişimi, sinaptik olgunlaşma ve kortikal devrelerin organizasyonu etkilenebilmektedir [151]. Eksitatör ve inhibitör nöronal ağlar arasındaki fizyolojik dengenin bozulması, bilgi işleme süreçlerinde farklılıklara yol açabilmektedir. Bunun yanında gelişimsel sinaptik budanma mekanizmalarındaki değişiklikler, mikroglial aktivasyon ve nöroimmün etkileşimlerdeki düzensizliklerin de otizm patobiyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [150].

Klinik fenotip; sosyal iletişim ve sosyal etkileşim alanlarında güçlükler, sınırlı ve tekrarlayıcı davranış örüntüleri, duyusal işlemleme farklılıkları, dil gelişiminde değişkenlik ve farklı düzeylerde bilişsel etkilenim ile karakterizedir [149]. Genotip–fenotip ilişkileri oldukça heterojen olup nörogelişimsel etkilenmenin derecesi, eşlik eden epilepsi riski, entelektüel işlevler ve davranışsal özellikler üzerinde etkili olabilmektedir [150]. Aynı gen içerisindeki farklı varyantların belirgin biçimde farklı klinik sonuçlar oluşturabilmesi, otizmin moleküler heterojenitesini yansıtmaktadır [149, 150]. Klinik yönetimde erken tanı, davranışsal müdahaleler, bireyselleştirilmiş özel eğitim programları, konuşma ve dil terapileri, mesleki terapi uygulamaları ve eşlik eden belirtilere yönelik farmakolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır [149]. Erken dönemde başlanan gelişimsel destek programları, uzun dönem işlevsel sonuçların iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır [149-151].

Translasyonel araştırmalar; tek hücreli transkriptomik analizler, beyin organoid modelleri, hasta özgül iPSC sistemleri, nörogelişimsel ağ biyolojisi çalışmaları ve sinaptik işlevleri hedefleyen moleküler tedaviler üzerine yoğunlaşmaktadır [150, 151]. Ayrıca multi-omik veri entegrasyonu ve yapay zekâ destekli biyobelirteç yaklaşımları, otizmin biyolojik alt tiplerinin tanımlanmasına ve kişiselleştirilmiş müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Otizm spektrum bozukluğu, genetik ve epigenetik faktörlerin erken beyin gelişimini etkileyerek nörogelişimsel ağ organizasyonunda kalıcı değişikliklere nasıl yol açtığını gösteren en önemli kompleks nörogelişimsel hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [149-151].

1.4.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü, mukozal immün toleransı ve konak–mikrobiyota etkileşimlerini düzenleyen genetik yatkınlık faktörleri ile çevresel etkilerin etkileşimi sonucunda gelişen kompleks kronik inflamatuvar hastalık grubudur. Bu grup başlıca Crohn hastalığı ve ülseratif koliti içermekte olup, bağırsak mukozasında kontrolsüz ve süreğen immün aktivasyon ile karakterizedir [152, 153]. Hastalık biyolojisinde nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domaini içeren protein 2 (NOD2),

interlökin-10 reseptör alfa alt birimi (IL10RA), interlökin-10 reseptör beta alt birimi (IL10RB) ve X'e bağlı apoptoz inhibitörü proteini (XIAP) genleri önemli rol oynamaktadır [153]. NOD2, bakteriyel hücre duvarı bileşeni olan muramil dipeptidi tanıyarak doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev alırken; IL10RA ve IL10RB, antiinflamatuvar etkili interlökin-10 sinyalizasyonunun temel bileşenlerini oluşturmaktadır. XIAP ise hücresel ölüm mekanizmaları, inflamatuvar sinyal ağları ve konak savunma yanıtlarının düzenlenmesinde görev yapmaktadır [152, 153].

Moleküler düzeyde bu genlerde meydana gelen bozukluklar, bağırsak mukozasının mikrobiyal uyaranlara karşı verdiği fizyolojik yanıtların değişmesine ve immün homeostazın kaybına yol açabilmektedir [152]. Epitel bariyer fonksiyonunun zayıflaması, mikrobiyal ürünlerin mukozaya daha fazla geçmesine neden olmakta; bunun sonucunda inflamatuvar sitokin üretimi artmakta ve bağırsak mikrobiyotası ile immün sistem arasındaki karşılıklı denge bozulmaktadır [152-154].

Hücresel düzeyde makrofajlar, dendritik hücreler ve efektör T lenfositler tarafından sürdürülen inflamatuvar yanıt giderek kronikleşmektedir. Özellikle Th17 yanıtındaki artış ve düzenleyici immün mekanizmalardaki yetersizlik, mukozal inflamasyonun devamlılığına katkıda bulunmaktadır [154]. Uzun dönemde bu süreç; doku yıkımı, ülserasyon, fibrozis ve bağırsak duvarında yapısal yeniden şekillenme ile sonuçlanabilmektedir [152-154].

Klinik fenotip; kronik diyare, abdominal ağrı, kilo kaybı, büyüme ve gelişme geriliği, perianal hastalık, fistül oluşumu ve sistemik inflamasyon bulgularını içeren geniş bir spektrum göstermektedir. Özellikle çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında IL10RA**,** IL10RB ve XIAP gibi genlerdeki monogenik bozukluklar daha ağır klinik seyir, tedavi direnci ve erken komplikasyon gelişimi ile ilişkilendirilmektedir [153]. Klinik yönetimde kortikosteroidler, immünomodülatör ajanlar, TNF-α inhibitörleri, anti-integrin tedavileri ve diğer biyolojik ajanlar kullanılmaktadır [154]. Monogenik immün disregülasyon tablolarında ise hematopoietik kök hücre transplantasyonu seçilmiş olgularda küratif tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilmektedir [153, 154].

Translasyonel araştırmalar; mikrobiyom temelli tedaviler, bağırsak organoid modelleri, sitokin hedefli biyolojik ajanlar, tek hücreli immünolojik analizler ve hassas immünogenetik sınıflandırmalar üzerine yoğunlaşmaktadır [152, 154]. Ayrıca multi-omik veri entegrasyonu ve hasta-spesifik moleküler profilleme yaklaşımları, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının biyolojik alt tiplerinin belirlenmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik yatkınlık ile

mikrobiyota–immün sistem etkileşimlerinin bozulmasının kronik mukozal inflamasyon ve ilerleyici bağırsak hasarına nasıl dönüştüğünü gösteren önemli bir kompleks kalıtım modeli olarak kabul edilmektedir [152-154].

Kaynakça

1. Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2016). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* (8th ed.). Elsevier.
2. Strachan, T., & Read, A. P. (2018). *Human Molecular Genetics* (5th ed.). Garland Science.
3. Boycott, K. M., Rath, A., Chong, J. X., Hartley, T., Alkuraya, F. S., Baynam, G., ... & Lochmüller, H. (2017). International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *American Journal of Human Genetics, 100*(5), 695–705. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003
4. Badonyi, M., & Marsh, J. A. (2025). Prevalence of loss-of-function, gain-of-function and dominant-negative mechanisms across genetic disease phenotypes. *Nature Communications, 16*, 8392. https://doi.org/10.1038/s41467-025-63234-3
5. Taruscio, D., & Mantovani, A. (2021). Multifactorial rare diseases: Can uncertainty analysis bring added value to the search for risk factors and etiopathogenesis? *Medicina, 57*(2), 119. https://doi.org/10.3390/medicina57020119
6. Cheng, L., Li, Y., & Du, Q. (2026). *Toward a pre-disease state-centered new paradigm in multi-omics research*. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, qzag016. https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzag016
7. McKusick, V. A. (2007). Mendelian inheritance in man and its online version, OMIM. *American Journal of Human Genetics, 80*(4), 588–604. https://doi.org/10.1086/514346
8. Cooper, D. N., Chen, J. M., Ball, E. V., Howells, K., Mort, M., Phillips, A. D., ... & Stenson, P. D. (2010). Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. *Human Mutation, 31*(6), 631–655. https://doi.org/10.1002/humu.21260
9. Hasin, Y., Seldin, M., & Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology, 18*, 83. https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1
10. Klockgether, T., Mariotti, C., & Paulson, H. L. (2019). Spinocerebellar ataxia. *Nature Reviews Disease Primers, 5*(1), 24. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3
11. Paulson, H. L. (2009). The spinocerebellar ataxias. *Journal of Neuro-Ophthalmology, 29*(3), 227–237. https://doi.org/10.1097/WNO0b013e3181b416de
12. Orr, H. T., & Zoghbi, H. Y. (2007). Trinucleotide repeat disorders. *Annual Review of Neuroscience, 30*, 575–621. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113042
13. Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet Neurology, 9*(9), 885–894. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6

14. Ashizawa, T., Öz, G., & Paulson, H. L. (2018). Spinocerebellar ataxias: Prospects and challenges for therapy development. *Nature Reviews Neurology, 14*(10), 590–605. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0051-6

15. Cui, Z. T., Mao, Z. T., Yang, R., Li, J. J., Jia, S. S., Zhao, J. L., Zhong, F. T., Yu, P., & Dong, M. (2024). Spinocerebellar ataxias: From pathogenesis to recent therapeutic advances. *Frontiers in Neuroscience, 18*, 1422442. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1422442

16. Schwartz, P. J., Ackerman, M. J., George, A. L., Jr., & Wilde, A. A. M. (2013). Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *Journal of the American College of Cardiology, 62*(3), 169–180. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.044

17. Crotti, L., Celano, G., Dagradi, F., & Schwartz, P. J. (2008). Congenital long QT syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 3*, 18. https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-18

18. Schwartz, P. J., Priori, S. G., Spazzolini, C., Moss, A. J., Vincent, G. M., Napolitano, C., Denjoy, I., Guicheney, P., Breithardt, G., Keating, M. T., Towbin, J. A., Beggs, A. H., Brink, P., Wilde, A. A. M., Toivonen, L., Zareba, W., Robinson, J. L., Timothy, K. W., Corfield, V., … Hall, W. J. (2001). Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation, 103*(1), 89–95. https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.89

19. Groffen, A. J., Bikker, H., & Christiaans, I. (2024). *Long QT syndrome overview*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/

20. Yu, Y., Deschênes, I., & Zhao, M. T. (2023). Precision medicine for long QT syndrome: Patient-specific iPSCs take the lead. *Expert Reviews in Molecular Medicine, 25*, e5. https://doi.org/10.1017/erm.2022.43

21. Pilarski, R., Burt, R., Kohlman, W., Pho, L., Shannon, K. M., & Swisher, E. (2013). Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute, 105*(21), 1607–1616. https://doi.org/10.1093/jnci/djt277

22. Yehia, L., & Eng, C. (2020). PTEN hamartoma tumor syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/

23. Lee, Y. R., Chen, M., & Pandolfi, P. P. (2018). The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: New modes and prospects. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 19*(9), 547–562. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0015-0

24. Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C., & Abraham, R. T. (2017). The PI3K pathway in human disease. *Cell, 170*(4), 605–635. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029

25. Tan, M. H., Mester, J., Peterson, C., Yang, Y., Chen, J. L., Rybicki, L. A., Milas, K., Pederson, H., Remzi, B., Orloff, M. S., Eng, C. (2012). A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *American Journal of Human Genetics, 88*(1), 42–56. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.013

26. Malkin, D. (2011). Li-Fraumeni syndrome. *Genes & Cancer, 2*(4), 475–484. https://doi.org/10.1177/1947601911413466

27. Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C., Magenheim, R., & Evans, D. G. (2020). Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European Journal of Human Genetics, 28*(10), 1379–1386. https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4

28. Levine, A. J. (2020). p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nature Reviews Cancer, 20*(8), 471–480. https://doi.org/10.1038/s41568-020-0262-1

29. Bouaoun, L., Sonkin, D., Ardin, M., Hollstein, M., Byrnes, G., Zavadil, J., & Olivier, M. (2016). TP53 variations in human cancers: New lessons from the IARC TP53 database and genomics data. *Human Mutation, 37*(9), 865–876. https://doi.org/10.1002/humu.23035

30. Kratz, C. P., Achatz, M. I., Brugières, L., Frebourg, T., Garber, J. E., Greer, M. C., Hansford, J. R., Janeway, K. A., Kohlmann, W. K., McGee, R., Mullighan, C. G., Onel, K., Pajtler, K. W., Pfister, S. M., Savage, S. A., Schiffman, J. D., Schneider, K. A., Strong, L. C., Villani, A., & Wasserman, J. D. (2017). Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Cancer Research, 23*(11), e38–e45. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408

31. Dietz, H. C. (2017). Marfan syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/

32. Judge, D. P., & Dietz, H. C. (2005). Marfan's syndrome. *The Lancet, 366*(9501), 1965–1976. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67789-6

33. Neptune, E. R., Frischmeyer, P. A., Arking, D. E., Myers, L., Bunton, T. E., Gayraud, B., Ramirez, F., Sakai, L. Y., & Dietz, H. C. (2003). Dysregulation of TGF-β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature Genetics, 33*(3), 407–411. https://doi.org/10.1038/ng1116

34. Habashi, J. P., Doyle, J. J., Holm, T. M., Aziz, H., Schoenhoff, F., Bedja, D., Chen, Y., Modiri, A. N., Judge, D. P., & Dietz, H. C. (2006). Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Mar-

fan syndrome. *Science, 312*(5770), 117–121. https://doi.org/10.1126/science.1124287

35. Horton, W. A., Hall, J. G., & Hecht, J. T. (2007). Achondroplasia. *The Lancet, 370*(9582), 162–172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61090-3
36. Legare, J. M., & Modaff, P. (2026). *Achondroplasia*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/
37. Ornitz, D. M., & Marie, P. J. (2015). Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes & Development, 29*(14), 1463–1486. https://doi.org/10.1101/gad.266551.115
38. Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W., Bacino, C. A., Hoover-Fong, J., Font, R. U., Harmatz, P., Rutsch, F., Bober, M. B., & diğerleri. (2020). Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: A randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet, 396*(10252), 684–692. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5
39. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed.). Garland Science.
40. Cooper, G. M., & Hausman, R. E. (2019). *The cell: A molecular approach* (8th ed.). Sinauer Associates.
41. Lu, C., Li, Y., & Du, Q. (2026). Toward a pre-disease state-centered new paradigm in multi-omics research. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzag016
42. Członkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., Ferenci, P., Lutsenko, S., Medici, V., Rybakowski, J. K., Weiss, K. H., & Schilsky, M. L. (2018). Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers, 4*, 21. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3
43. Weiss, K. H., & Schilsky, M. (2023). *Wilson disease*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/
44. Bull, P. C., Thomas, G. R., Rommens, J. M., Forbes, J. R., & Cox, D. W. (1993). The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genetics, 5*(4), 327–337. https://doi.org/10.1038/ng1293-327
45. Bandmann, O., Weiss, K. H., & Kaler, S. G. (2015). Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology, 14*(1), 103–113. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5
46. Aboalam, H. S., Hassan, M. K., El-domiaty, N., Ibrahim, N. F., Ali, A. M., Hassan, W., Abu El Wafa, E. G., Elsaghier, A., Hetta, H. F., Elbadry, M., & El-Kassas, M. (2025). Challenges and recent advances in diagnosing

Wilson disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.102531

47. Kishnani, P. S., Hwu, W. L., Mandel, H., Nicolino, M., Yong, F., & Corzo, D. (2006). A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *Journal of Pediatrics, 148*(5), 671–676. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033

48. Sperry, E., Leslie, N., Berry, L., et al. (2025). *Pompe disease*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/

49. Kishnani, P. S., Corzo, D., Nicolino, M., Byrne, B., Mandel, H., Hwu, W. L., Leslie, N., ... Wraith, J. E. (2007). Recombinant human acid α-glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology, 68*(2), 99–109. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04

50. Lim, J. A., Li, L., & Raben, N. (2014). Pompe disease: From pathophysiology to therapy and back again. *Frontiers in Aging Neuroscience, 6*, 177. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00177

51. Fuller, D. D., ElMallah, M. K., Smith, B. K., Corti, M., Lawson, L. A., Falk, D. J., & Byrne, B. J. (2013). The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology, 189*(2), 241–249. https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.007

52. Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M. A., McGrath-Morrow, S. A., Crawford, T. O., & Lederman, H. M. (2016). Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 11*, 159. https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7

53. McKinnon, P. J. (2012). ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 7*, 303–321. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132509

54. Shiloh, Y., & Ziv, Y. (2013). The ATM protein kinase: Regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 14*(4), 197–210. https://doi.org/10.1038/nrm3546

55. Gieselmann, V., & Krägeloh-Mann, I. (2010). Metachromatic leukodystrophy—An update. *Neuropediatrics, 41*(1), 1–6. https://doi.org/10.1055/s-0030-1253412

56. Kehrer, C., Blumenstock, G., Gieselmann, V., Krägeloh-Mann, I., & on behalf of the German Leukonet. (2011). The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology, 53*(9), 850–855. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04028.x

57. von Figura, K., Gieselmann, V., & Jaeken, J. (2001). Metachromatic leukodystrophy. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed., pp. 3695–3724). McGraw-Hill.

58. Gieselmann, V. (2008). Metachromatic leukodystrophy: Genetics, pathogenesis and therapeutic options. *Acta Paediatrica, 97*(s457), 15–21. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00648.x

59. Sessa, M., Lorioli, L., Fumagalli, F., Acquati, S., Redaelli, D., Baldoli, C., Canale, S., Lopez, I. D., Morena, F., Calabria, A., Fiori, R., Silvani, P., Rancoita, P. M. V., Gabaldo, M., Benedicenti, F., Antonioli, M., Assanelli, A., Cicalese, M. P., Del Carro, U., ... Naldini, L. (2016). Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: An ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet, 388*(10043), 476–487. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30374-9

60. van Rappard, D. F., Boelens, J. J., & Wolf, N. I. (2015). Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 29*(2), 261–273. https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.001

61. Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet, 376*(9750), 1417–1427. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0

62. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine, 16*(2), 188–200. https://doi.org/10.1038/gim.2013.157

63. Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine, 13*(8), 697–707. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182141b48

64. Elborn, J. S. (2016). Cystic fibrosis. *The Lancet, 388*(10059), 2519–2531. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6

65. Ratjen, F., & Döring, G. (2003). Cystic fibrosis. *The Lancet, 361*(9358), 681–689. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12567-6

66. Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J. L., Drumm, M. L., Iannuzzi, M. C., Collins, F. S., & Tsui, L. C. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science, 245*(4922), 1066–1073. https://doi.org/10.1126/science.2475911

67. Cutting, G. R. (2015). Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics, 16*(1), 45–56. https://doi.org/10.1038/nrg3849

68. Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., Lands, L. C., McKone, E. F., Polineni, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Vermeulen, F., Marigowda, G., McKee, C. M., Moskowitz, S. M., Nair, N., Savage, J., Simard, C., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., ... Jain, R. (2019). Elexacaf-

tor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *The New England Journal of Medicine, 381*(19), 1809–1819. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639

69. Braverman, N. E., Raymond, G. V., Rizzo, W. B., Moser, A. B., Wilkinson, M. E., Stone, E. M., Steinberg, S. J., Wangler, M. F., Rush, E. T., & Hacia, J. G. (2016). Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Molecular Genetics and Metabolism, 117*(3), 313–321. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.009
70. Waterham, H. R., & Ebberink, M. S. (2012). Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1822*(9), 1430–1441. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.04.006
71. Steinberg, S. J., Raymond, G. V., Braverman, N. E., et al. (2020). *Zellweger spectrum disorder*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/
72. Kottemann, M. C., & Smogorzewska, A. (2013). Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature, 493*(7432), 356–363. https://doi.org/10.1038/nature11863
73. Niraj, J., Färkkilä, A., & D'Andrea, A. D. (2019). The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annual Review of Cancer Biology, 3*, 457–478. https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050422
74. D'Andrea, A. D. (2010). Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *The New England Journal of Medicine, 362*(20), 1909–1919. https://doi.org/10.1056/NEJMra0809889
75. Alter, B. P. (2014). Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology, 27*(3–4), 214–221. https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.10.002
76. Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy. *Neurologic Clinics, 33*(4), 831–846. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004
77. Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E. S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R. H., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T. O., … Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders, 28*(2), 103–115. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005
78. Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., Zeviani, M., Le Paslier, D., Frézal,

J., Cohen, D., Weissenbach, J., Munnich, A., & Melki, J. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell, 80*(1), 155–165. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3

79. Wirth, B. (2021). Spinal muscular atrophy: In the challenge lies a solution. *Trends in Neurosciences, 44*(4), 306–322. https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009

80. Lyon, M. F. (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature, 190*(4773), 372–373. https://doi.org/10.1038/190372a0

81. Balaton, B. P., & Brown, C. J. (2021). Contribution of genetic and epigenetic changes to escape from X-chromosome inactivation. *Epigenetics & Chromatin, 14*, 30. https://doi.org/10.1186/s13072-021-00404-9

82. Migeon, B. R. (2020). X-linked diseases: Susceptible females. *Genetics in Medicine, 22*(7), 1156–1174. https://doi.org/10.1038/s41436-020-0779-4

83. Kashtan, C. E. (2021). *Alport syndrome: Achieving early diagnosis and treatment*. *American Journal of Kidney Diseases, 77*(2), 272–279. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.026

84. Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., Kaito, H., Kanemoto, K., Kobayashi, A., Tanaka, E., Akioka, Y., Fukuda, A., Sakamoto, K., Morisada, N., Iijima, K., & Yoshikawa, N. (2019). A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology, 23*(2), 158–168. https://doi.org/10.1007/s10157-018-1629-4

85. Yamamura, T., Horinouchi, T., Nagano, C., Omori, T., Sakakibara, N., Aoto, Y., Ishiko, S., Nakanishi, K., Shima, Y., Nagase, H., Takeda, H., Rossanti, R., Ye, M. J., Nozu, Y., Ishimori, S., Ninchoji, T., Kaito, H., Morisada, N., Iijima, K., & Nozu, K. (2020). Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney International, 98*(6), 1605–1614. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.038

86. Kashtan, C. E., Ding, J., Gregory, M., Gross, O., Heidet, L., Knebelmann, B., Kashtan, M., Nakanishi, K., Nozu, K., Rheault, M., Rheault, M. N., & Alport Syndrome Research Collaborative. (2013). Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: A statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatric Nephrology, 28*(1), 5–11. https://doi.org/10.1007/s00467-012-2138-4

87. Minić, S., Trpinac, D., & Obradović, M. (2013). Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 8*, 25. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-25

88. Fusco, F., Pescatore, A., Steffann, J., Bodemer, C., Munnich, A., & Hadj-Rabia, S. (2019). Clinical utility gene card: Incontinentia pigmenti. *European*

Journal of Human Genetics, 27(12), 1894–1900. https://doi.org/10.1038/s41431-019-0463-9

89. Smahi, A., Courtois, G., Rabia, S. H., Döffinger, R., Bodemer, C., Munnich, A., Casanova, J.-L., & Israël, A. (2000). The NF-κB signalling pathway in human diseases: From incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Human Molecular Genetics, 11*(20), 2371–2375. https://doi.org/10.1093/hmg/11.20.2371
90. Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics, 23*(2), 185–188. https://doi.org/10.1038/13810
91. Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., Christodoulou, J., Clarke, A. J., Bahi-Buisson, N., Leonard, H., Bailey, M. E., Schanen, N. C., Zappella, M., Renieri, A., Huppke, P., Percy, A. K., & RettSearch Consortium. (2010). Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology, 68*(6), 944–950. https://doi.org/10.1002/ana.22124
92. Lyst, M. J., & Bird, A. (2015). Rett syndrome: A complex disorder with simple roots. *Nature Reviews Genetics, 16*(5), 261–275. https://doi.org/10.1038/nrg3897
93. Chahrour, M., & Zoghbi, H. Y. (2007). The story of Rett syndrome: From clinic to neurobiology. *Neuron, 56*(3), 422–437. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.001
94. Neul, J. L., Fang, P., Barrish, J., Lane, J., Caeg, E. B., Smith, E. O., Zoghbi, H., Percy, A., Glaze, D. G., & RettSearch Consortium. (2008). Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology, 70*(16), 1313–1321. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000291011.54508.aa
95. Fu, C., Armstrong, D., Marsh, E., Lieberman, D., Motil, K., Witt, R., Standridge, S., Lane, J., Dinkel, T., Jones, M., Hale, K., Suter, B., Glaze, D., Neul, J., Percy, A., & Benke, T. (2020). Multisystem comorbidities in classic Rett syndrome: A scoping review. *BMJ Paediatrics Open, 4*(1), e000731. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000731
96. Holland, S. M. (2013). Chronic granulomatous disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America, 27*(1), 89–99. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.002
97. Goldblatt, D., & Thrasher, A. J. (2000). Chronic granulomatous disease. *Clinical and Experimental Immunology, 122*(1), 1–9. https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01314.x
98. Segal, B. H. (2007). Role of macrophages in host defense against aspergillosis and strategies for immune augmentation. *The Oncologist, 12*(Suppl. 2), 7–13. https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S2-7

99. Kuhns, D. B., Alvord, W. G., Heller, T., Feld, J. J., Pike, K. M., Marciano, B. E., Uzel, G., DeRavin, S. S., Priel, D. A. L., Soule, B. P., Zarember, K. A., Malech, H. L., & Holland, S. M. (2010). Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *New England Journal of Medicine, 363*(27), 2600–2610. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007097

100. Kang, H. J., Bartholomae, C. C., Paruzynski, A., Arens, A., Kim, S., Yu, S. S., Hong, Y., Joo, C. W., Yoon, N. K., Rhim, J. W., Kim, J. G., von Kalle, C., Schmidt, M., Kim, S., & Ahn, H. S. (2011). Retroviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease: Results from phase I/II trial. *Molecular Therapy, 19*(11), 2092–2101. https://doi.org/10.1038/mt.2011.166

101. Desnick, R. J., Ioannou, Y. A., & Eng, C. M. (2001). Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed., pp. 3733–3774). McGraw-Hill.

102. Germain, D. P. (2010). Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 5*, 30. https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30

103. Aerts, J. M., Groener, J. E., Kuiper, S., Donker-Koopman, W. E., Strijland, A., Ottenhoff, R., van Roomen, C., Mirzaian, M., Wijburg, F. A., Linthorst, G. E., Vedder, A. C., Rombach, S. M., Cox-Brinkman, J., Somerharju, P., Boot, R. G., Hollak, C. E., Brady, R. O., & Poorthuis, B. J. (2008). Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 105*(8), 2812–2817. https://doi.org/10.1073/pnas.0712309105

104. Ortiz, A., Germain, D. P., Desnick, R. J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Eng, C., Hopkin, R. J., Laney, D., Linhart, A., Waldek, S., Wallace, E., Weidemann, F., Wilcox, W. R., & Warnock, D. G. (2018). Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism, 123*(4), 416–427. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014

105. Häberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Karall, D., Lindner, M., Mandel, H., Martinelli, D., Pintos-Morell, G., Santer, R., Skouma, A., & Wijburg, F. A. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 42*(6), 1192–1230. https://doi.org/10.1002/jimd.12100

106. Batshaw, M. L., Tuchman, M., Summar, M., Seminara, J., & Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. (2014). A longitudinal study of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism, 113*(1–2), 127–130. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.001

107. Summar, M. L., Koelker, S., Freedenberg, D., Le Mons, C., Häberle, J., Lee, H. S., Kirmse, B., & European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD). (2013). The incidence of urea

cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism, 110*(1–2), 179–180. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.008

108. Duff, C., & Baruteau, J. (2022). Modelling urea cycle disorders using iPSCs. *npj Regenerative Medicine, 7*, 56. https://doi.org/10.1038/s41536-022-00252-5

109. Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet, 359*(9307), 687–695. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7

110. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., Case, L. E., Cripe, L., Hadjiyannakis, S., Olson, A. K., Sheehan, D. W., Bolen, J., Weber, D. R., Ward, L. M., & DMD Care Considerations Working Group. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology, 17*(3), 251–267. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3

111. Hoffman, E. P., Brown, R. H., & Kunkel, L. M. (1987). Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell, 51*(6), 919–928. https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90579-4

112. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers, 7*(1), 13. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3

113. Monaco, A. P., Bertelson, C. J., Liechti-Gallati, S., Moser, H., & Kunkel, L. M. (1988). An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics, 2*(1), 90–95. https://doi.org/10.1016/0888-7543(88)90113-9

114. Mannucci, P. M., & Tuddenham, E. G. D. (2001). The hemophilias—From royal genes to gene therapy. *New England Journal of Medicine, 344*(23), 1773–1779. https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442307

115. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinas, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P., Feldman, B. M., Key, N. S., Klamroth, R., Lillicrap, D., O'Mahony, B., … WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and coauthors. (2020). WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia, 26*(Suppl. 6), 1–158. https://doi.org/10.1111/hae.14046

116. Peyvandi, F., Garagiola, I., & Young, G. (2016). The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet, 388*(10040), 187–197. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X

117. Krausz, C., & Casamonti, E. (2017). Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Human Genetics, 136*(5), 637–655. https://doi.org/10.1007/s00439-017-1793-8

118. Hughes, J. F., & Page, D. C. (2015). The biology and evolution of mammalian Y chromosomes. *Annual Review of Genetics, 49*, 507–527. https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112414-055311

119. Quintana-Murci, L., & Fellous, M. (2001). The human Y chromosome: The biological role of a "functional wasteland". *BioMed Research International, 1*, 410513. https://doi.org/10.1155/S1110724301000080

120. Krausz, C., Hoefsloot, L., Simoni, M., & Tüttelmann, F. (2014). EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State-of-the-art 2013. *Andrology, 2*(1), 5–19. https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x

121. Vogt, P. H., Edelmann, A., Kirsch, S., Henegariu, O., Hirschmann, P., Kiesewetter, F., Köhn, F. M., Schill, W. B., Farah, S., Ramos, C., Hartmann, M., Hartschuh, W., Meschede, D., Behre, H. M., Castel, A., Nieschlag, E., Weidner, W., & Haidl, G. (1996). Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics, 5*(7), 933–943. https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.933

122. Eggers, S., Sadedin, S. P., van den Bergen, J., Robevska, G., Ohnesorg, T., Hewitt, J. K., Lambeth, L. S., Bouty, A., Knarston, I. M., Tan, T. Y., Cameron, F. J., Werther, G. A., Hutson, J. M., O'Connell, M. A., Grover, S. R., Heloury, Y., Zacharin, M., Bergman, P. B., Kimber, C., … Sinclair, A. H. (2016). Disorders of sex development: Insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biology, 17*, 243. https://doi.org/10.1186/s13059-016-1105-y

123. Eggers, S., Ohnesorg, T., & Sinclair, A. (2014). Genetic regulation of mammalian gonad development. *Nature Reviews Endocrinology, 10*(11), 673–683. https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.163

124. Wallace, D. C., Fan, W., & Procaccio, V. (2010). Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 5*, 297–348. https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314

125. Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Suomalainen, A., Thorburn, D. R., Zeviani, M., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers, 2*, 16080. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80

126. El-Hattab, A. W., Adesina, A. M., Jones, J., & Scaglia, F. (2015). MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism, 116*(1–2), 4–12. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004

127. Carelli, V., Ross-Cisneros, F. N., & Sadun, A. A. (2004). Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Progress in Retinal and Eye Research, 23*(1), 53–89. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2003.10.003

128. Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (2000). Leber hereditary optic neuropathy. *GeneReviews*. University of Washington.

129. Rahman, S., & Copeland, W. C. (2019). POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nature Reviews Neurology, 15*(1), 40–52. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0101-0

130. Stumpf, J. D., & Copeland, W. C. (2011). Mitochondrial DNA replication and disease: Insights from DNA polymerase γ mutations. *Cellular and Molecular Life Sciences, 68*(2), 219–233. https://doi.org/10.1007/s00018-010-0530-4

131. Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., Chakravarti, A., Cho, J. H., Guttmacher, A. E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E., Rotimi, C. N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A. S., … Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature, 461*(7265), 747–753. https://doi.org/10.1038/nature08494

132. Boyle, E. A., Li, Y. I., & Pritchard, J. K. (2017). An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic. *Cell, 169*(7), 1177–1186. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.038

133. Amiel, J., Sproat-Emison, E., Garcia-Barceló, M., Lantieri, F., Burzynski, G., Borrego, S., Pelet, A., Arnold, S., Miao, X., Griseri, P., Brooks, A. S., Antinolo, G., de Pontual, L., Clement-Ziza, M., Munnich, A., Kashuk, C., West, K., Wong, K. K., Lyonnet, S., … Chakravarti, A. (2008). Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: A review. *Journal of Medical Genetics, 45*(1), 1–14. https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959

134. Shah, H., Shah, R., Rathod, M., Parekh, K., & Dudhat, K. (2024). Unravelling the complex interplay of genetic environmental factors in Hirschsprung's diseases. *Hospital and Clinical Management, 3*(1). https://doi.org/10.58489/2836-2292/011

135. Butler Tjaden, N. E., & Trainor, P. A. (2013). The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Translational Research, 162*(1), 1–15. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.03.001

136. Rocha, E. M., Keeney, M. T., Di Maio, R., De Miranda, B. R., & Greenamyre, J. T. (2022). LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences, 45*(3), 224–236. https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.12.002

137. De Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 5*(6), 525–535. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9

138. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity, 96*, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001

139. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Costa Reis, P., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology, 12*(12), 716–730. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186

140. Takeuchi, M., Kastner, D. L., & Remmers, E. F. (2015). The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity, 64*, 137–148. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.013

141. Gul, A. (2015). Pathogenesis of Behçet's disease: Autoinflammatory features and beyond. *Seminars in Immunopathology, 37*(4), 413–418. https://doi.org/10.1007/s00281-015-0502-8

142. Leccese, P., & Alpsoy, E. (2019). Behçet's disease: An overview of etiopathogenesis. *Frontiers in Immunology, 10*, 1067. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01067

143. Epi4K Consortium. (2013). De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature, 501*(7466), 217–221. https://doi.org/10.1038/nature12439

144. Auvin, S. (2025). Targeted therapies in epilepsies. *Revue Neurologique, 181*(5), 450–455. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2025.04.003

145. Noebels, J. (2015). Pathway-driven discovery of epilepsy genes. *Nature Neuroscience, 18*(3), 344–350. https://doi.org/10.1038/nn.3933

146. Blue, G. M., Kirk, E. P., Sholler, G. F., Harvey, R. P., & Winlaw, D. S. (2012). Congenital heart disease: Current knowledge about causes and inheritance. *Medical Journal of Australia, 197*(3), 155–159. https://doi.org/10.5694/mja12.10811

147. McNally, E. M., & Mestroni, L. (2017). Dilated cardiomyopathy: Genetic determinants and mechanisms. *Circulation Research, 121*(7), 731–748. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396

148. Towbin, J. A., McKenna, W. J., Abrams, D. J., Ackerman, M. J., Calkins, H., Darrieux, F. C. C., Daubert, J. P., de Chillou, C., DePasquale, E. C., Desai, M. Y., Estes, N. A. M., Hua, W., Indik, J. H., Ingles, J., James, C. A., John, R. M., Judge, D. P., Keegan, R., Krahn, A. D., … Zareba, W. (2019). 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm, 16*(11), e301–e372. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007

149. Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones, E. J. H., Jones, R. M., Pickles, A., State, M. W., Taylor, J. L., & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers, 6*, 5. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4

150. Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., Stevens, C., Reichert, J., Artomov, M., Gerges, S., Malone, S., Parikshak, N. N., & Buxbaum, J. D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both develop-

mental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell, 180*(3), 568–584.e23. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036

151. Geschwind, D. H., & State, M. W. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: On the path to precision medicine. *The Lancet Neurology, 14*(11), 1109–1120. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00044-7
152. Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature, 474*(7351), 307–317. https://doi.org/10.1038/nature10209
153. Uhlig, H. H., & Muise, A. M. (2017). Clinical genomics in inflammatory bowel disease. *Trends in Genetics, 33*(9), 629–641. https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.06.008
154. Neurath, M. F. (2017). Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 14*(5), 269–278. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.208

Bölüm 3

Nadir Hastalıklarda Modern Sınıflandırma Yaklaşımları ve Moleküler Temeller

Naciye Selcen Bayramcı[1]

Filiz Karaoğlan[2]

Özet

Nadir hastalıklar, düşük prevalanslarına rağmen yüksek klinik heterojenite, tanısal güçlükler ve ciddi biyomedikal yük ile ilişkili kompleks hastalık grubunu oluşturmaktadır. Günümüzde nadir hastalıkların sınıflandırılması yalnızca klinik fenotiplere veya klasik Mendelyen kalıtım modellerine dayanmamakta; genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik verilerin bütünleşik değerlendirildiği modern moleküler biyoloji ve sistem biyolojisi yaklaşımları doğrultusunda yeniden şekillenmektedir. Bu bölümde nadir hastalıklar; monogenetik, kromozomal/genomik, mitokondriyal, immünolojik, enfeksiyöz, multifaktöriyel ve etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış hastalıklar şeklinde etiyopatogenetik açıdan sınıflandırılmıştır. Ayrıca somatik mozaiklik, gen–çevre etkileşimleri, epigenetik düzenlemeler, immünometabolik süreçler, hücresel heterojenite ve biyolojik ağ dinamiklerinin hastalık heterojenitesindeki rolü ele alınmıştır. Yeni nesil dizileme teknolojileri, tek hücreli genomik yaklaşımlar, uzaysal transkriptomik analizler ve yapay zekâ destekli hesaplamalı biyoloji uygulamaları; hastalık mekanizmalarının anlaşılması, biyobelirteçlerin tanımlanması ve hassas tıp stratejilerinin geliştirilmesi açısından değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra mitokondriyal heteroplazmi, bağışıklığın doğuştan hata hastalıkları, zoonotik enfeksiyonlar ve kompleks nörodejeneratif süreçler çerçevesinde nadir hastalık biyolojisinin çok katmanlı yapısı incelenmiştir. Tüm bu gelişmeler, nadir hastalıkların klasik tanımlayıcı sınıflandırmaların ötesinde, moleküler mekanizmalar, biyolojik yolaklar ve sistem düzeyindeki etkileşimler temelinde değerlendirilen dinamik translasyonel biyomedikal paradigmalar olarak yeniden yapılandığını ortaya koymaktadır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, filizkaraoglan7222@gop.edu.tr, ORCID ID: 0009-0009-4210-8734

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5469

1. Nadir Hastalıklarda Sınıflandırma Yaklaşımları

Nadir hastalıklar; etiyopatogenetik mekanizmalar, kalıtım modeli, etkilenen organ veya sistem, klinik fenotip ve hastalık başlangıç yaşı gibi farklı kriterlere göre sınıflandırılabilmektedir. Günümüzde klasik klinik sınıflandırmalara ek olarak genomik, multi-omik ve sistem biyolojisi temelli moleküler sınıflandırma paradigmaları da giderek önem kazanmaktadır. Bu bütünleşik sınıflandırma yaklaşımları, nadir hastalıkların biyolojik mekanizmalarının daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına, tanısal doğruluğun artırılmasına ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır [1, 2].

1.1. Etiyopatogenetik Sınıflandırma

Nadir hastalıklar, etiyopatogenetik açıdan oldukça heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların büyük bölümü genetik kökenli olmakla birlikte enfeksiyöz, immünolojik, kromozomal, multifaktöriyel veya henüz tam olarak aydınlatılamamış biyolojik mekanizmalar sonucunda da gelişebilmektedir. Özellikle genomik teknolojiler, moleküler biyoloji ve sistem biyolojisi alanındaki ilerlemeler, daha önce idiyopatik olarak değerlendirilen birçok hastalığın moleküler temellerine ilişkin bilgi düzeyinin artmasına katkı sağlamıştır. Bu nedenle etiyopatogenetik sınıflandırma, hastalık biyolojisinin anlaşılması, tanısal yaklaşımların geliştirilmesi, genetik danışmanlık süreçlerinin planlanması ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından temel bir translasyonel çerçeve sunmaktadır [2, 3].

Günümüzde nadir hastalıkların sınıflandırılması yalnızca klinik bulgular veya tek gen temelli yaklaşımlarla sınırlı kalmamakta; genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik verilerin entegre edildiği çok katmanlı multi-omik stratejiler doğrultusunda yeniden şekillenmektedir [1, 2]. Sistem biyolojisi ve ağ tabanlı tıp yaklaşımları, farklı klinik fenotiplerin ortak biyolojik ağ bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini, buna karşın benzer moleküler düzensizliklerin farklı fenotipik sonuçlar oluşturabileceğini göstermektedir [3]. Bu bütünleşik yaklaşım, mekanizma temelli moleküler sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesine, biyobelirteç odaklı alt grupların tanımlanmasına ve hassas tıp uygulamalarının güçlendirilmesine katkı sağlamaktadır [2, 3].

Ayrıca fenotipik heterojenite, epigenetik düzenlemeler ve hücresel ağ düzeyindeki biyolojik değişkenlik, nadir hastalıkların çoğu zaman lineer neden-sonuç ilişkileriyle açıklanamayacağını göstermektedir. Bu nedenle modern etiyopatogenetik yaklaşım, hastalıkları yalnızca klinik fenotip veya kalıtım modeli temelinde değil, genotip–fenotip ilişkileri, biyolojik yolak düzensizlikleri ve çok katmanlı moleküler etkileşimler çerçevesinde değerlendiren dinamik bir biyomedikal paradigma olarak ele almaktadır [3, 4].

1.1.1. Monogenetik Hastalıklar

Monogenetik hastalıklar, tek bir gende meydana gelen patojenik varyantlar sonucunda ortaya çıkan ve çoğunlukla klasik Mendelyen kalıtım modelleri ile aktarılan genetik hastalıklardır. Bu hastalıklar: otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant veya X'e bağlı resesif kalıtım modeli gösterebilmektedir. Monogenetik hastalıkların moleküler temelinde, ilgili gen tarafından kodlanan proteinin yapısında, miktarında veya biyolojik işlevinde meydana gelen bozukluklar yer almaktadır. Bu varyantlar; fonksiyon kaybı, toksik işlev kazanımı, dominant-negatif etki veya haployetersizlik gibi farklı moleküler mekanizmalara yol açabilmektedir [4-6]. Ayrıca splice-site varyantları, trinükleotid tekrar genişlemeleri ve anlamsız kodon aracılı mRNA yıkımı mekanizmaları da bazı monogenetik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabilmektedir [6].

Her ne kadar monogenetik hastalıklar klasik Mendelyen kalıtım modelleri ile ilişkilendirilse de, güncel genomik yaklaşımlar birçok hastalığın deterministik tek gen–tek fenotip modeliyle tam olarak açıklanamayacağını ortaya koymaktadır [5, 6]. Eksik penetrans, değişken ekspresivite, allelik heterojenite, lokus heterojenitesi, pleiotropi ve modifiye edici genetik varyantlar; aynı patojenik varyantın farklı bireylerde değişken klinik fenotiplere yol açabilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu bulgular, monogenetik hastalık biyolojisinin yalnızca tekil gen kusurları temelinde değil genotip–fenotip ilişkileri, hücresel ağ etkileşimleri ve düzenleyici biyolojik mekanizmalar çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [3, 5].

Son yıllarda somatik mozaiklik kavramı, monogenetik hastalıkların biyolojisinin anlaşılmasında giderek daha önemli hale gelmiştir. Postzigotik dönemde gelişen somatik mutasyonlar, aynı birey içerisinde genetik olarak farklı hücre popülasyonlarının oluşmasına neden olabilmekte ve bu durum dokuya özgü fenotipik değişkenlik ile ilişkili olabilmektedir. Özellikle düşük düzeyli mozaik varyantların klasik genetik analiz yöntemleriyle saptanması güç olduğundan; tek hücreli genomik yaklaşımlar, ultra-derin dizileme teknolojileri ve yüksek duyarlılıklı varyant analiz yöntemleri somatik mozaik bozuklukların tanımlanmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Proteus sendromu, Sturge–Weber sendromu ve PIK3CA sinyal yolak aktivasyonu ile ilişkili aşırı büyüme spektrumu hastalıkları, somatik mozaikliğin klinik heterojenite üzerindeki etkisini gösteren önemli örnekler arasında yer almaktadır. Bu bulgular, monogenetik hastalıkların yalnızca germline varyantlar temelinde değil; hücresel klonalite ve doku-spesifik genomik değişkenlik çerçevesinde de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [5, 6].

Monogenetik hastalıklar, enzim eksiklikleri, yapısal protein bozuklukları, iyon kanal hastalıkları, nörodejeneratif süreçler ve metabolik yolak bozuklukları gibi geniş bir biyolojik spektrumu kapsamaktadır. Hastalık başlangıç yaşı yenidoğan döneminden ileri erişkin yaşlara kadar değişkenlik gösterebilmekte olup bazı monogenetik hastalıklar geç başlangıçlı progresif fenotiplerle ortaya çıkabilmektedir. Yeni nesil dizileme teknolojileri, tüm ekzom dizileme ve tüm genom analizlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte çok sayıda monogenetik hastalığın moleküler temeli ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır [4, 6]. Bu gelişmeler tanısal doğruluğun artmasına katkı sağlamanın yanı sıra hedefe yönelik tedavi stratejileri, gen düzenleme teknolojileri ve hassas tıp uygulamalarının gelişimini de hızlandırmıştır [5]. Ayrıca CRISPR-temelli fonksiyonel genomik yaklaşımlar, hasta kaynaklı indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) modelleri ve organoid sistemleri, varyantların biyolojik etkilerinin deneysel olarak doğrulanmasına, hastalık mekanizmalarının modellenmesine ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır [6].

Bu grupta yer alan hastalıklardan kistik fibrozis, CFTR genindeki patojenik varyantlar sonucunda gelişen otozomal resesif kalıtımlı bir kanalopatidir. CFTR proteininin işlev bozukluğu sonucunda epitel hücrelerinde klor ve su taşınımı bozulmakta özellikle solunum sistemi, pankreas ve gastrointestinal sistemde yoğun ve viskoz sekresyonların oluşumu gözlenmektedir. Klinik tablo; kronik solunum yolu enfeksiyonları, pankreatik yetmezlik, malabsorpsiyon ve progresif organ hasarı ile karakterizedir [7].

Huntington hastalığı ise HTT genindeki CAG trinükleotid tekrar genişlemesi sonucu gelişen otozomal dominant kalıtımlı progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık, dinamik mutasyon grubunda yer almakta olup tekrar sayısı kuşaklar boyunca değişkenlik gösterebilmekte ve hastalık başlangıç yaşı ile klinik şiddeti etkileyebilmektedir. Mutant huntingtin proteininin toksik etkileri özellikle striatal nöronlarda hücresel hasara yol açmakta, progresif motor bozukluklar, bilişsel gerileme ve psikiyatrik semptomlarla karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bazı ailelerde tekrar sayısının kuşaklar boyunca artış göstermesiyle ilişkili antisipasyon fenomeni gözlenebilmektedir. Hastalığın moleküler tanısında CAG tekrar analizleri temel genetik yaklaşımı oluşturmaktadır [8].

Günümüzde Huntington hastalığının biyolojisinin yalnızca toksik protein agregasyonundan ibaret olmadığı, transkripsiyonel disregülasyon, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş aksonal taşınım, proteostaz bozukluğu, otofaji yetersizliği ve nöroinflamatuvar süreçlerin de hastalık progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca somatik CAG tekrar instabilitesinin özellikle nöronal dokularda ilerleyici biçimde artabileceği ve hastalık progresyonunu

etkileyebileceği düşünülmektedir [5, 8]. DNA tamir mekanizmalarında görev alan bazı genetik düzenleyicilerin tekrar instabilitesi üzerinde etkili olabileceği gösterilmiş olup bu durum, Huntington hastalığının yalnızca klasik bir trinükleotid tekrar hastalığı olarak değil, çok katmanlı nörodejeneratif ağ hastalığı olarak değerlendirilmesine katkı sağlamıştır [8].

1.1.2. Kromozomal ve Genomik Hastalıklar

Kromozomal ve genomik hastalıklar, kromozomların sayısında, yapısında veya genom organizasyonunda meydana gelen bozukluklar sonucunda ortaya çıkan genetik hastalık grubudur. Bu bozukluklar; kromozomların eksikliği, fazlalığı ya da yapısal değişiklikleri şeklinde görülebilmekte ve genetik materyalin miktarını, düzenlenmesini ve gen ekspresyonunu etkileyerek gelişimsel anomaliler, nörogelişimsel bozukluklar ve multisistemik klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [6]. Kromozomal düzeyde meydana gelen bu değişiklikler, insan hastalıklarının önemli bir bölümünün moleküler temelini oluşturmakta ve geniş fenotipik spektrumlarla ilişkilendirilmektedir [6, 7].

Kromozomal anomaliler genel olarak sayısal ve yapısal anomaliler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Sayısal anomaliler arasında anöploidiler ve poliploidiler yer alırken, yapısal anomaliler delesyon, duplikasyon, inversiyon, translokasyon, izokromozom ve ring kromozom oluşumları şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra klasik karyotipleme yöntemleri ile saptanamayan, ancak moleküler sitogenetik yöntemlerle belirlenebilen submikroskobik genomik değişiklikler de önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır [6]. Özellikle kopya sayısı varyasyonları (CNV), mikrodelesyonlar ve mikroduplikasyonlar modern klinik genetik pratiğinde önemli yer tutan genomik bozukluklar arasında değerlendirilmektedir [5, 6].

Kromozomal ve genomik hastalıkların moleküler patogenezinde gen dozaj dengesizliği temel mekanizmalardan birini oluşturmaktadır. Kromozomal materyalin kaybı veya artışı, gen ekspresyonunun bozulmasına, hücresel düzenleyici ağların etkilenmesine ve embriyonik gelişim süreçlerinde anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Özellikle haployetersizlik, gen dozaj artışı, pozisyon etkisi ve genomik imprinting bozuklukları kromozomal hastalıkların oluşumunda önemli moleküler mekanizmalar arasında yer almaktadır [7]. Ayrıca düzenleyici genom bölgelerinde meydana gelen yapısal değişikliklerin de gen ekspresyon profillerini etkileyerek hastalık fenotipine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [5].

Günümüzde kromozomal hastalıkların tanısında klasik sitogenetik yöntemlerin yanı sıra ileri genomik teknolojiler de kullanılmaktadır. Karyotipleme ve floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) gibi klasik yöntemlere

ek olarak; kromozomal mikroarray analizi (CMA), array-CGH, SNP array ve yeni nesil dizileme tabanlı genomik analizler klinik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır [6]. Özellikle prenatal tanı alanında non-invaziv prenatal testler (NIPT), amniyosentez ve koryon villus örneklemesi gibi yöntemler kromozomal anomalilerin erken dönemde saptanmasına önemli katkı sağlamaktadır [7]. Ayrıca yeni nesil genomik yaklaşımlar sayesinde submikroskobik anomaliler, mozaik kromozomal bozukluklar ve kompleks yapısal varyantlar daha yüksek çözünürlükte tanımlanabilmektedir [5-7].

Kromozomal hastalıklara örnek olarak en sık görülen genetik sendromlardan biri olan Down sendromu verilebilir. Down sendromu, 21. kromozomun trisomisi sonucu ortaya çıkmakta olup serbest trisomi, Robertsonian translokasyon veya mozaik form şeklinde görülebilmektedir [9, 10]. Artmış gen dozajına bağlı olarak nörogelişimsel etkilenim, karakteristik kraniofasiyal özellikler, konjenital kalp anomalileri ve multisistemik klinik bulgular gelişebilmektedir. Fenotipik özellikler bireyler arasında değişkenlik gösterebilmekte olup özellikle mozaik formlarda klinik şiddet daha hafif seyredebilmektedir [10]. Ayrıca APP gen dozajındaki artışın, Down sendromlu bireylerde erken başlangıçlı Alzheimer benzeri nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir [11]. Bu durum, kromozomal anomalilerin yalnızca gelişimsel süreçleri değil, yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif mekanizmaları da etkileyebileceğini göstermektedir [6, 11].

Bir diğer kromozomal sendrom örneği Cri du Chat (Kedi Ağlaması) sendromudur. Bu sendrom, 5. kromozomun kısa kolunda özellikle 5p15 bölgesini etkileyen delesyonlar sonucu gelişen bir kromozomal hastalıktır. Delesyon bölgesindeki gen kayıplarına bağlı gelişen haployetersizlik mekanizması hastalığın temel moleküler patogenezini oluşturmaktadır. Klinik olarak karakteristik yüksek tonlu kedi ağlamasına benzer yenidoğan ağlaması, mikrosefali, hipotoni, nörogelişimsel etkilenim ve gelişimsel gecikme ile karakterizedir [12].

Kromozomal ve genomik hastalıklar arasında DiGeorge sendromu, Williams sendromu ve Prader–Willi/Angelman sendromları gibi mikrodelesyon ve genomik imprinting ilişkili hastalıklar da önemli yer tutmaktadır. Özellikle Prader–Willi ve Angelman sendromları, aynı kromozomal bölgedeki farklı parental imprinting bozukluklarının belirgin şekilde farklı klinik fenotiplere yol açabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir [6]. Bu hastalıklar, kromozomal hastalık biyolojisinin yalnızca büyük kromozomal anomalilerden ibaret olmadığını, düzenleyici genom bölgeleri ve epigenetik mekanizmaların da hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır [5, 6].

Son yıllarda optik genom haritalama, uzun-okuma dizileme teknolojileri ve üç boyutlu genom organizasyonu analizleri gibi ileri genomik yaklaşımlar, klasik sitogenetik yöntemlerle saptanamayan kompleks yapısal varyantların tanımlanmasına önemli katkılar sağlamıştır. Özellikle topolojik ilişkili domainler (TAD), enhancer–promoter etkileşimleri ve kromatin mimarisindeki değişikliklerin gen ekspresyonunu etkileyerek hastalık fenotipine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Yapısal varyantların genomik düzenleyici bölgeler arasındaki mekânsal ilişkileri bozması, klasik gen kaybı mekanizmalarının ötesinde yeni patogenetik modellerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmeler, kromozomal ve genomik hastalıkların yalnızca büyük ölçekli anomaliler temelinde değil, genom mimarisi, düzenleyici genom organizasyonu ve üç boyutlu kromatin yapısı perspektifiyle yeniden değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır [5].

1.1.3. Mitokondriyal ve Sitoplazmik Kalıtım Hastalıkları

Mitokondriyal ve sitoplazmik kalıtım hastalıkları, nükleer genom dışında bulunan genetik materyalde meydana gelen bozukluklar sonucunda gelişen ve çoğunlukla enerji metabolizmasını etkileyen hastalık grubudur. Bu hastalıkların temelinde başlıca mitokondriyal DNA (mtDNA) varyantları yer almakla birlikte, mitokondriyal fonksiyonlarda görev alan nükleer genlerdeki mutasyonlar da benzer klinik fenotiplere yol açabilmektedir. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon sistemi aracılığıyla hücresel ATP üretiminden sorumlu oldukları için mitokondriyal işlev bozuklukları özellikle enerji gereksinimi yüksek dokularda belirgin klinik etkiler oluşturmaktadır. Bu nedenle merkezi sinir sistemi, iskelet kası, kalp, retina ve endokrin sistem gibi yüksek metabolik aktivite gösteren organlar mitokondriyal hastalıklardan daha sık etkilenmektedir [13]. Bu çok sistemli tutulum paterni, mitokondriyal hastalıkların nadir hastalıklar içerisinde belirgin klinik heterojenite gösteren önemli hastalık gruplarından biri olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır [5].

Mitokondriyal kalıtımın en önemli özelliklerinden biri maternal geçiş göstermesidir. Mitokondrilerin büyük bölümü oosit sitoplazması aracılığıyla aktarıldığından mtDNA varyantları anneden tüm çocuklara geçebilmekte ancak yalnızca kız çocukları bu varyantları sonraki nesillere aktarabilmektedir. Bununla birlikte, mitokondriyal hastalıkların tümü yalnızca mtDNA varyantları ile ilişkili değildir. Oksidatif fosforilasyon sisteminde görev alan çok sayıda nükleer gen de benzer klinik fenotiplere yol açabilmektedir. Özellikle SURF1, POLG, TWNK ve OPA1 genlerinde meydana gelen patojenik varyantlar, mitokondriyal enerji metabolizmasını etkileyerek ciddi nörometabolik hastalıklara neden olabilmektedir [13]. Ayrıca mitokondriyal hastalıkların kalıtımı klasik Mendelyen modellerden daha kompleks özellikler

göstermektedir. Heteroplazmi, replikatif segregasyon ve mitokondriyal eşik etkisi gibi mekanizmalar klinik fenotipin şiddetini, doku tutulumunu ve hastalık progresyonunu belirleyen temel biyolojik süreçler arasında yer almaktadır [5, 13].

Heteroplazmi, aynı hücre içerisinde normal ve mutant mtDNA moleküllerinin birlikte bulunması durumunu ifade etmektedir. Hücre bölünmesi sırasında mitokondrilerin rastgele dağılım göstermesi, farklı hücre ve dokularda mutant mtDNA oranının değişmesine neden olabilmektedir. Bu süreç replikatif segregasyon olarak tanımlanmakta olup klinik heterojenitenin temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca belirli bir dokuda mutant mtDNA düzeyinin kritik eşiği aşması durumunda hücresel enerji üretimi bozulmakta ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu biyolojik süreç, eşik etkisi olarak tanımlanmakta ve mitokondriyal hastalıkların neden aynı aile içerisinde bile farklı klinik şiddetlerle seyredebildiğini açıklayan önemli mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir [13]. Bu durum, mitokondriyal hastalıklarda genotip–fenotip korelasyonlarının çoğu zaman öngörülebilir olmamasına katkıda bulunmaktadır [5, 13].

Mitokondriyal hastalıkların moleküler patogenezinde oksidatif fosforilasyon sistemi bozuklukları temel rol oynamaktadır. Elektron transport zinciri komplekslerinde meydana gelen işlev kaybı; ATP üretiminde azalma, reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış ve hücresel enerji yetersizliği ile sonuçlanabilmektedir [13]. Ayrıca mitokondriyal disfonksiyon; apoptoz, kalsiyum homeostazı, mitofaji ve hücresel stres yanıtı gibi çok sayıda biyolojik süreci de etkileyebilmektedir. Son yıllarda mitokondrilerin yalnızca enerji üretim organelleri olmadığı hücresel sinyalizasyon, immün yanıt düzenlenmesi, inflamatuvar süreçler ve yaşlanma mekanizmalarında da önemli görevler üstlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle mitokondriyal hastalıklar, hücresel enerji homeostazını etkileyen kompleks sistemik hastalıklar olarak değerlendirilmektedir [5, 13].

Mitokondriyal hastalıklar oldukça geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Aynı genetik varyant farklı bireylerde değişken klinik fenotiplere yol açabilirken, farklı genetik bozukluklar benzer klinik tablolar oluşturabilmektedir. Hastalık başlangıç yaşı yenidoğan döneminden ileri erişkin yaşlara kadar değişkenlik gösterebilmekte olup nörolojik bulgular, kas güçsüzlüğü, epilepsi, kardiyomiyopati, diyabet, işitme kaybı ve görme bozuklukları sık görülen klinik özellikler arasında yer almaktadır. Bu belirgin fenotipik heterojenite, mitokondriyal hastalıkların tanısal değerlendirmesini güçleştirebilmekte ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir [5, 13]. Özellikle nörolojik, metabolik

ve kardiyomiyopatik fenotiplerin birlikte görülebildiği olgularda mitokondriyal hastalıkların ayırıcı tanıda dikkate alınması büyük önem taşımaktadır [13].

Mitokondriyal hastalıklara örnek olarak MELAS sendromu (Mitokondriyal Ensefalomiyopati, Laktik Asidoz ve İnme-benzeri Ataklar), progresif seyir gösteren nörometabolik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hastalık çoğunlukla mtDNA'daki MT-TL1 genini etkileyen patojenik varyantlarla ilişkilendirilmekte olup enerji metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak özellikle sinir sistemi ve kas dokusunda belirgin etkiler oluşturmaktadır [13].

Bir diğer önemli mitokondriyal hastalık olan Leber Herediter Optik Nöropatisi (LHON), retinal ganglion hücrelerini etkileyen ve ani santral görme kaybı ile karakterize nörooftalmolojik bir hastalıktır. LHON'da en sık saptanan mtDNA varyantları, mitokondriyal elektron transport zincirinin kompleks I alt birimlerini kodlayan MT-ND1, MT-ND4 ve MT-ND6 genlerinde yer almaktadır. Hastalık özellikle genç erişkin erkeklerde daha sık görülmekte olup mitokondriyal enerji yetersizliği ve artmış oksidatif stresin retinal hücre hasarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir [13].

Mitokondriyal hastalıklara bir diğer örnek Miyoklonik Epilepsi ve Düzensiz Kırmızı Lifler (MERRF) sendromudur. Hastalık; miyoklonik epilepsi, ataksi, kas zayıflığı ve mitokondriyal miyopati ile karakterize olup çoğunlukla mtDNA'daki MT-TK genini etkileyen patojenik varyantlarla ilişkilendirilmektedir. Kas biyopsisinde görülen düzensiz kırmızı lif görünümü, kas hücrelerinde anormal mitokondri birikimini yansıtan karakteristik histopatolojik bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir [13].

Son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojileri, tek hücreli genomik yaklaşımlar ve multi-omik analizler; mitokondriyal hastalıkların moleküler heterojenitesinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [5]. Ayrıca mitokondriyal replasman tedavileri, mitokondri hedefli antioksidan stratejiler, gen düzenleme teknolojileri ve nükleer transfer yaklaşımları gibi yenilikçi tedavi yöntemleri üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Özellikle mitokondriyal replasman tedavisi, patojenik mtDNA varyantlarının maternal geçişini önlemeye yönelik umut verici translasyonel yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte heteroplazmi dinamikleri, uzun dönem güvenlilik ve etik boyutlar; mitokondriyal tedavi stratejilerinin klinik uygulamalarında hâlen önemli tartışma alanları arasında yer almaktadır [5, 13].

1.1.4. İmmünolojik Hastalıklar ve Bağışıklığın Doğuştan Hata Hastalıkları

İmmünolojik hastalıklar, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alan mekanizmaların bozulması sonucunda ortaya çıkan; enfeksiyon yatkınlığı,

otoimmünite, otoinflamasyon, alerjik fenotipler ve immün disregülasyon ile karakterize geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadır [14]. Bu hastalıklar, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, epigenetik düzenlemeler ve immün sistemin doğuştan ya da kazanılmış bileşenlerinde gelişen fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir [14, 15]. Günümüzde immünolojik hastalıkların yalnızca klasik klinik tablolarla sınırlı olmadığı; hücresel heterojenite, immünometabolik süreçler ve çok katmanlı moleküler ağ etkileşimleri ile şekillenen kompleks biyolojik süreçler olduğu kabul edilmektedir [15]. Özellikle nadir immünolojik hastalıklar ve bağışıklığın doğuştan hata hastalıkları (IEI), immün sistem düzenlenmesinde görev alan moleküler mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayan önemli biyolojik model hastalıklar olarak değerlendirilmektedir [14].

Son yıllarda tek hücreli multi-omik yaklaşımlar, uzaysal transkriptomik analizler ve immünoprofilleme teknolojileri; immünolojik hastalıklardaki hücresel heterojenitenin, dokuya özgü immünolojik mikroçevrenin ve inflamatuvar süreçlerin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [1-3]. Ayrıca inflammasomlar, mikrobiyota–immün sistem etkileşimleri, sitokin sinyalizasyon ağları ve immünometabolik düzenleyici süreçlerin; otoimmünite, otoinflamasyon ve immün yetmezlik gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu gelişmeler, immünolojik hastalıkların moleküler sınıflandırılmasına ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır. Özellikle biyolojik ajanlar, monoklonal antikor tedavileri, JAK inhibitörleri ve gen düzenleme temelli yaklaşımlar; nadir immünolojik hastalıkların hassas tıp perspektifiyle yeniden değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [5, 14].

1.1.4.1. Alerjik Fenotiplerle Seyreden İmmün Disregülasyon Hastalıkları

Astım ve alerjik rinit toplumda sık görülen hastalıklar olmakla birlikte, burada immün disregülasyon mekanizmalarının ve atopik inflamasyon süreçlerinin anlaşılması açısından model hastalıklar olarak ele alınmaktadır. Alerjik hastalıklar, bağışıklık sisteminin normalde zararsız olan çevresel antijenlere karşı aşırı ve uygunsuz immün yanıt geliştirmesi sonucunda ortaya çıkan klinik tablolardır. Genetik yatkınlık ile çevresel maruziyetlerin etkileşimi, alerjik hastalıkların temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır [16]. Ayrıca immün tolerans mekanizmaları, epitel bariyer bütünlüğü, sitokin ağları ve immünometabolik süreçlerdeki bozuklukların da hastalık gelişiminde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir [14].

Alerjik hastalıkların klinik spektrumu oldukça geniş olup astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve besin alerjileri gibi farklı klinik tabloları kapsamaktadır. Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda alerjik hastalık prevalansında belirgin

artış gözlenmiş, bu durum hijyen hipotezi, çevresel değişiklikler, yaşam tarzı farklılıkları, hava kirliliği ve erken dönem mikrobiyal maruziyetlerdeki değişimlerle ilişkilendirilmiştir [16]. Günümüzde bazı monogenik immün disregülasyon sendromlarında ağır atopik fenotiplerin gelişebildiği bilinmektedir. Özellikle IEI kapsamında tanımlanan nadir immünolojik bozukluklar, atopik inflamasyonun moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır [14].

Alerjik hastalıklara örnek olan astım, kronik hava yolu inflamasyonu ve değişken hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize heterojen bir solunum sistemi hastalığıdır. Hastalığın patogenezinde özellikle Tip 2 inflamasyon, eozinofilik yanıt, epitel bariyer disfonksiyonu ve hava yolu hiperreaktivitesi önemli rol oynamaktadır. Klinik olarak nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi ile karakterizedir [16]. Günümüzde astımın yalnızca tek bir hastalık olmadığı farklı moleküler endotipler ve immünolojik fenotiplerden oluşan heterojen bir hastalık spektrumu olduğu kabul edilmektedir. Özellikle T2-yüksek ve T2-düşük endotipler; farklı sitokin profilleri, immünolojik mekanizmalar ve tedavi yanıtları ile ilişkilendirilmektedir [5]. Ayrıca IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılı sinyal yolaklarının hedeflenmesine yönelik biyolojik ajan tedavileri, ağır eozinofilik astım olgularında önemli klinik başarılar sağlamıştır. Bu gelişmeler, astımın moleküler endotipleme yaklaşımıyla değerlendirilmesinin hassas tıp uygulamaları açısından önemini ortaya koymaktadır [14].

Alerjik rinit ise inhalan alerjenlere karşı gelişen IgE aracılı kronik inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan üst solunum yolu hastalığıdır. Mast hücre aktivasyonu ve inflamatuvar mediyatör salınımına bağlı olarak burun akıntısı, hapşırma, nazal tıkanıklık ve kaşıntı gibi semptomlar gelişmektedir [16.]. Alerjik rinitin sıklıkla astım ve diğer atopik hastalıklarla birlikte görülebildiği, bu nedenle birleşik hava yolu hastalığı yaklaşımı kapsamında değerlendirildiği bildirilmektedir [17].

Nadir immünolojik hastalıklar arasında yer alan bazı primer immün disregülasyon sendromlarında ağır atopik fenotipler dikkat çekmektedir. Örneğin Hiper-IgE sendromu (STAT3 mutasyonları), Wiskott–Aldrich sendromu ve FOXP3 mutasyonları ile ilişkili IPEX sendromu gibi bağışıklığın doğuştan hata hastalıklarında ciddi egzama, yüksek IgE düzeyleri, eozinofili, otoimmünite ve tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili ağır alerjik tablolar gelişebilmektedir. Bu hastalıklar, immün tolerans mekanizmalarının ve düzenleyici T hücre fonksiyonlarının bozulmasının atopik inflamasyon gelişiminde merkezi rol oynadığını göstermektedir [14]. Ayrıca son yıllarda filaggrin gen varyantları gibi epitel bariyer bütünlüğünü etkileyen genetik değişikliklerin de atopik hastalık yatkınlığını artırabileceği gösterilmiştir [17].

1.1.4.2. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin öz antijenlere karşı uygunsuz immün yanıt geliştirmesi sonucunda ortaya çıkan immünolojik hastalık grubunu oluşturmaktadır [15]. Bu hastalıkların temel patofizyolojik özelliği; merkezi ve periferik immün tolerans mekanizmalarının bozulması sonucunda öz toleransın kaybedilmesi ve immün sistemin kendi doku bileşenlerini hedef almasıdır [14]. Süreç; otoantikor üretimi, otoantijen-spesifik T hücre aktivasyonu, inflamatuvar sitokin salınımı ve immün aracılı doku hasarı ile karakterizedir. Günümüzde otoimmün hastalıkların; genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler, epigenetik düzenlemeler ve immün mikroçevre değişikliklerinin birlikte rol aldığı çok katmanlı biyolojik süreçler sonucunda geliştiği kabul edilmektedir [14, 15].

Otoimmün hastalıkların patogenezinde özellikle HLA gen bölgesi başta olmak üzere CTLA4, PTPN22 ve STAT4 gibi immün düzenleyici genlerdeki varyasyonların otoimmünite gelişimine yatkınlık oluşturabileceği gösterilmiştir [14, 15]. Bunun yanı sıra viral enfeksiyonlar, moleküler taklit mekanizmaları, mikrobiyota değişiklikleri, sigara, ultraviyole maruziyeti ve epigenetik düzenlemeler gibi çevresel faktörlerin immün toleransın bozulmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [15]. Özellikle Epstein–Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun otoimmün yanıtların tetiklenmesinde rol oynayabileceğine ilişkin güçlü moleküler ve epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır [18].

Otoimmün hastalıklar oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir. Bazı hastalıklar belirli organlarla sınırlı kalırken, bazıları multisistemik tutulum göstermektedir [14]. Patogenezde yalnızca otoantikorlar değil, T lenfosit aracılı immün yanıtlar, B hücre hiperaktivitesi, kompleman sistemi aktivasyonu ve doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait inflamatuvar mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır [14, 15]. Son yıllarda inflammasomlar, mikrobiyota–immün sistem etkileşimleri, immünometabolik düzenleyici süreçler ve sitokin sinyalizasyon ağlarının otoimmün hastalık biyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [15]. Ayrıca tek hücreli multi-omik teknolojileri, uzaysal transkriptomik analizler ve immünolojik profilleme yaklaşımları otoimmün hastalıklardaki hücresel heterojenitenin ve dokuya özgü immünolojik mikroçevrenin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır [5]. Bu gelişmeler, otoimmün hastalıkların moleküler endotiplere göre yeniden sınıflandırılmasına ve hassas tıp temelli hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır [5, 14, 15].

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen kronik nöroinflamatuvar ve demiyelinizan bir otoimmün hastalıktır [15, 19]. Hastalıkta T hücre ve B hücre aracılı immün yanıt sonucunda miyelin kılıfında

hasar meydana gelmekte, kan–beyin bariyerinin bozulması ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu gelişmektedir. Bu süreç, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nörodejenerasyon ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak görme bozuklukları, duyu kaybı, motor disfonksiyon ve koordinasyon bozuklukları gibi nörolojik bulgular ortaya çıkabilmektedir [19]. Son yıllarda özellikle B hücre biyolojisinin ve mikroglial aktivasyon süreçlerinin daha iyi anlaşılması, anti-CD20 temelli biyolojik tedaviler gibi hedefe yönelik immünomodülatör yaklaşımların gelişimine katkı sağlamıştır [15, 19].

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ise çok sayıda otoantijene karşı gelişen anormal immün yanıt ile karakterize multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalıkta nükleer antijenlere karşı otoantikor gelişimi, immün kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu ve Tip I interferon yanıtı temel patogenetik mekanizmalar arasında yer almaktadır. Klinik tablo oldukça heterojen olup cilt, eklem, böbrek, hematolojik sistem ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde SLE'nin; interferon sinyalizasyon ağları, B hücre hiperaktivitesi, nötrofil ekstraselüler tuzakları (NETs) ve immünometabolik mekanizmalar ile ilişkili kompleks bir immün disregülasyon hastalığı olduğu kabul edilmektedir [18].

1.1.4.3. Bağışıklık Sisteminin Doğuştan Hata Hastalıkları ve İmmün Yetmezlikler

İmmün yetmezlik hastalıkları, bağışıklık sisteminin bir veya birden fazla bileşeninde gelişen yapısal ya da fonksiyonel bozukluklar sonucunda organizmanın enfeksiyonlara karşı yeterli immün yanıt oluşturamaması ile karakterize heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu bozukluklar; doğuştan gelişen primer immün yetmezlikler veya sonradan ortaya çıkan sekonder immün yetmezlikler şeklinde görülebilmektedir. Günümüzde primer immün yetmezlikler yalnızca enfeksiyon yatkınlığı ile sınırlı hastalıklar olarak değil, bağışıklığın doğuştan hata hastalıkları (IEI) kapsamında değerlendirilmektedir. Bu hastalıklarda enfeksiyon yatkınlığının yanı sıra otoimmünite, otoinflamasyon, alerjik fenotipler, lenfoproliferasyon ve malignite gelişimi gibi farklı immünolojik tablolar da görülebilmektedir [14].

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) sınıflandırmaları, IEI grubunun yalnızca klasik immün yetmezliklerden ibaret olmadığını; immün disregülasyon sendromları, otoinflamatuvar hastalıklar, interferonopatiler ve kemik iliği yetmezliği sendromları gibi geniş bir biyolojik spektrumu kapsadığını göstermektedir. Yeni nesil dizileme teknolojileri, tek hücreli multi-omik analizleri ve immünolojik profilleme yaklaşımları sayesinde çok sayıda yeni genetik defekt tanımlanmış; bu durum immün sistem gelişimi

ve düzenlenmesine ilişkin moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [14].

İmmün yetmezlik hastalıklarında klinik tablo, etkilenen immün sistem komponentine göre değişkenlik göstermektedir. Antikor üretimindeki bozukluklar genellikle tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla seyrederken, hücresel immünite defektleri viral, fungal ve fırsatçı enfeksiyonlara duyarlılığı artırmaktadır. Kombine immün yetmezliklerde ise hem humoral hem de hücresel immün yanıtın etkilenmesi sonucunda erken çocukluk döneminden itibaren ağır enfeksiyonlar gelişebilmektedir [14].

Bağışıklığın doğuştan hata hastalıkları yüksek derecede moleküler heterojenite göstermekte olup günümüzde yüzlerce farklı genetik defekt tanımlanmıştır. Özellikle JAK-STAT sinyal yolakları, sitokin reseptörleri, T ve B hücre gelişimi, antijen sunumu ve DNA tamir mekanizmalarında görev alan genlerdeki patojenik varyantların farklı immünolojik fenotiplere yol açabileceği gösterilmiştir. Bu gelişmeler yalnızca tanısal doğruluğu artırmamış, aynı zamanda hedefe yönelik tedavi stratejilerinin gelişimine de katkı sağlamıştır. Günümüzde intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavileri, hematopoietik kök hücre nakli, biyolojik ajanlar, JAK inhibitörleri ve gen tedavisi uygulamaları bazı immün yetmezlik hastalıklarında önemli terapötik seçenekler arasında yer almaktadır [14].

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID), hem T hücre hem de B hücre fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulduğu yaşamı tehdit eden bir immün yetmezlik tablosudur. Hastalık erken çocukluk döneminde ağır, tekrarlayan ve fırsatçı enfeksiyonlarla karakterizedir. Özellikle IL2RG, ADA ve JAK3 genlerindeki patojenik varyantlar SCID gelişiminde sık ilişkilendirilen moleküler nedenler arasında yer almaktadır. Yenidoğan tarama programlarında T hücre reseptör eksizyon halkaları (TREC) analizlerinin kullanılması, SCID'in erken tanısında önemli klinik avantajlar sağlamıştır [14].

Sekonder immün yetmezliklerin en önemli örneklerinden biri Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)'dur. AIDS, insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) neden olduğu ilerleyici immün sistem yetmezliği ile karakterize kronik viral bir hastalıktır. HIV başlıca CD4+ T lenfositlerini hedef almakta; CCR5 ve CXCR4 koreseptörleri aracılığıyla hücre içine girerek viral replikasyon gerçekleştirmektedir. Kronik immün aktivasyon, CD4+ T hücre tükenmesi ve persistan inflamatuvar süreçler progresif immün disfonksiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır [20]. İleri evre HIV enfeksiyonunda bireyler fırsatçı enfeksiyonlara ve bazı malignitelere karşı belirgin duyarlılık göstermektedir [21]. Günümüzde kombine antiretroviral tedaviler (cART), HIV enfeksiyonunun doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmiş ve yaşam

süresini belirgin biçimde uzatmıştır. Bununla birlikte viral rezervuarlar, kronik inflamasyon ve fonksiyonel kür stratejileri güncel translasyonel araştırmaların temel çalışma alanları arasında yer almaktadır [22].

1.1.5. Enfeksiyöz Kökenli Nadir Hastalıklar

Enfeksiyöz hastalıklar; bakteri, virüs, mantar veya parazit gibi patojen mikroorganizmaların konak organizmada çoğalması ve immünolojik yanıt süreçlerini tetiklemesi sonucunda ortaya çıkan hastalıklardır. Klinik tablo, doğrudan mikrobiyal hasar, inflamatuvar yanıt, toksin üretimi veya immünopatolojik mekanizmalar sonucunda gelişebilmektedir. Bu hastalıkların bulaşında doğrudan temas, damlacık yolu, hava yolu, kontamine su ve gıda kaynaklarının yanı sıra zoonotik geçiş ve vektör aracılı iletim mekanizmaları da önemli rol oynamaktadır [23]. Günümüzde enfeksiyöz hastalıkların yalnızca mikrobiyal ajan temelli tablolar olmadığı; konak genetiği, immünogenetik özellikler, mikrobiyota bileşimi ve çevresel faktörlerle şekillenen dinamik biyolojik süreçler olduğu kabul edilmektedir [23, 24].

Nadir hastalıklar bağlamında enfeksiyöz hastalıklar; düşük prevalanslı zoonotik enfeksiyonlar, nadir nörotropik viral hastalıklar, genetik immün yetmezliklerle ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar ve belirli coğrafi bölgelerle sınırlı endemik enfeksiyon tabloları açısından önem taşımaktadır. Ayrıca bazı enfeksiyöz ajanların konak immünogenetik özellikleriyle etkileşimi, bireyler arasında belirgin klinik heterojenite gelişimine neden olabilmektedir [25]. Özellikle interferon sinyalizasyon yolakları, doğal bağışıklık mekanizmaları ve antiviral yanıt genlerindeki varyasyonların enfeksiyon duyarlılığı ve hastalık şiddeti üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir [24]. Bu durum, enfeksiyöz hastalık biyolojisinin yalnızca patojen özellikleri temelinde değil; konak–patojen etkileşimleri çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [23].

Özellikle zoonotik enfeksiyonlar ve ağır klinik seyir gösterebilen viral hastalıklar, küresel halk sağlığı açısından önemli tehditler arasında yer almaktadır. Artan uluslararası hareketlilik, iklim değişiklikleri, ekolojik dönüşümler, insan–hayvan etkileşimindeki değişiklikler ve vektör dağılımlarındaki farklılaşmalar, enfeksiyöz hastalıkların epidemiyolojik dağılımını etkileyebilmekte ve bazı enfeksiyonların farklı coğrafi bölgelerde yeniden ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyöz hastalıkların değerlendirilmesinde yalnızca mikrobiyolojik etkenlerin değil; çevresel faktörler, ekolojik dinamikler ve epidemiyolojik süreçlerin de dikkate alınması gerekmektedir [23].

Enfeksiyöz hastalıkların patogenezinde patojenin virülans özellikleri, immün sistem yanıtı ve hedef dokulara yönelik tropizmi belirleyici rol oynamaktadır [23]. Bazı enfeksiyonlar lokalize klinik tablolarla sınırlı kalırken, bazıları

sistemik inflamasyon, sitokin disregülasyonu, endotelyal hasar ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden ağır klinik tablolara yol açabilmektedir [25]. Özellikle nadir görülen veya yüksek mortalite ile ilişkili enfeksiyöz hastalıklar; erken tanı, hızlı izolasyon önlemleri, moleküler sürveyans sistemleri ve etkili halk sağlığı müdahaleleri gerektirmektedir [23].

Günümüzde metagenomik dizileme, moleküler epidemiyoloji, filogenomik analizler ve yeni nesil dizileme tabanlı patojen profilleme yaklaşımları, nadir ve yeniden ortaya çıkan enfeksiyöz hastalıkların tanımlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu teknolojiler, klasik yöntemlerle tanımlanamayan patojenlerin saptanmasına, bulaş zincirlerinin izlenmesine ve salgın dinamiklerinin moleküler düzeyde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca gerçek zamanlı genomik epidemiyoloji yaklaşımları, yüksek mortaliteli enfeksiyon etkenlerinin yayılım süreçlerinin hızlı biçimde analiz edilmesine katkı sunmaktadır. Bu gelişmeler, enfeksiyöz hastalıkların genomik epidemiyoloji ve hassas halk sağlığı perspektifiyle yeniden değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [24].

Enfeksiyöz hastalıklara örnek olarak Ebola virüs enfeksiyonu, *Filoviridae* ailesine ait Ebola virüsünün neden olduğu ağır seyirli viral hemorajik ateş tablosudur. Hastalık başlıca enfekte vücut sıvılarıyla doğrudan temas yoluyla bulaşmakta olup hızlı klinik kötüleşme, çoklu organ yetmezliği ve hemorajik bulgularla karakterizedir. Patogenezde yaygın endotelyal hasar, sitokin fırtınası, koagülasyon bozuklukları ve kontrolsüz inflamatuvar yanıt önemli rol oynamaktadır [23]. Son yıllarda filogenomik analizler ve gerçek zamanlı genomik sürveyans çalışmaları sayesinde viral mutasyon birikimi, bulaş zincirleri ve zoonotik geçiş süreçleri moleküler düzeyde değerlendirilebilmektedir. Ayrıca konak immünogenetik özelliklerinin inflamatuvar yanıt şiddeti ve klinik prognoz üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, Ebola virüs enfeksiyonunun yalnızca viral bir hastalık değil; konak–patojen etkileşimleri ve immünolojik disregülasyon süreçleriyle şekillenen kompleks bir biyolojik tablo olduğunu göstermektedir [24].

Enfeksiyöz hastalıkların bir diğer örneği olan kuduz, *Lyssavirus* cinsine ait nörotropik bir RNA virüsünün neden olduğu zoonotik viral ensefalit tablosudur. Hastalık çoğunlukla enfekte memeli hayvanların ısırıkları sonrası virüsün periferik sinirler aracılığıyla merkezi sinir sistemine retrograd aksonal taşınması sonucunda gelişmektedir. Klinik olarak ateş, ajitasyon, hidrofobi, nörolojik bozukluklar ve ilerleyici ensefalit ile karakterizedir. Virüsün santral sinir sistemine ulaşmasının ardından gelişen yaygın ensefalit tablosu, ölümcül nörolojik komplikasyonların temel nedenini oluşturmaktadır [26]. Semptomatik döneme ilerleyen olgularda mortalite son derece yüksek olup, hastalığın kontrolünde temas sonrası profilaksi, aşılama programları ve hayvan

rezervuarlarının kontrolü temel halk sağlığı yaklaşımlarını oluşturmaktadır [23, 26]. Ayrıca tek sağlık yaklaşımı kapsamında insan, hayvan ve çevre sağlığının bütüncül biçimde değerlendirilmesinin; kuduz gibi zoonotik enfeksiyonların kontrolünde kritik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır [23, 24, 26].

1.1.6. Multifaktöriyel ve Kompleks Hastalıklar

Multifaktöriyel hastalıklar, tek bir genetik varyant veya tek bir çevresel etken ile açıklanamayan; çok sayıda genetik, epigenetik ve çevresel faktörün etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıklarda risk, düşük penetranslı çok sayıda genetik varyantın birikimli etkisiyle artmakta ve çevresel faktörler bireyde mevcut olan genetik yatkınlığın klinik fenotipe dönüşmesinde belirleyici rol oynamaktadır [27, 28]. Bu nedenle multifaktöriyel hastalıklar, klasik Mendelyen kalıtım modelleriyle açıklanamayacak kadar karmaşık biyolojik ağ etkileşimlerine sahiptir. Günümüzde multifaktöriyel hastalıkların yalnızca genetik yatkınlık ve çevresel maruziyet modeli ile açıklanamayacağı; hücresel ağ dinamikleri, immünometabolik süreçler, epigenetik düzenlemeler ve doku mikroçevresi etkileşimlerinin de hastalık biyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir [28, 29].

Günümüzde multifaktöriyel hastalıkların moleküler temeli, poligenik risk mimarisi, gen düzenleyici ağlar, epigenetik mekanizmalar ve sistem biyolojisi yaklaşımları çerçevesinde değerlendirilmektedir [28, 29]. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), çok sayıda düşük etkili genetik varyantın kompleks hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA aracılı epigenetik düzenlemeler; çevresel maruziyetlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini şekillendirebilmektedir [28]. Diyet, fiziksel aktivite, toksin maruziyeti, kronik stres, inflamasyon, mikrobiyota değişiklikleri ve yaşam tarzı faktörleri de multifaktöriyel hastalıkların gelişiminde önemli çevresel belirleyiciler arasında yer almaktadır. Ayrıca gen–çevre etkileşimlerinin zaman içerisinde dinamik biçimde değişebileceği ve yaşamın farklı dönemlerinde farklı biyolojik sonuçlar doğurabileceği düşünülmektedir [27, 29].

Son yıllarda poligenik risk skorları (PRS), tek hücreli multi-omik analizleri, uzaysal transkriptomik yaklaşımlar ve sistem biyolojisi temelli ağ analizleri kompleks hastalıkların moleküler heterojenitesinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [2, 5, 28]. Bu teknolojiler, farklı bireylerde benzer klinik fenotiplerin farklı biyolojik yolaklar üzerinden gelişebileceğini; buna karşılık farklı hastalıkların ortak moleküler mekanizmaları paylaşabileceğini göstermektedir [3, 28, 29]. Böylece multifaktöriyel hastalıkların yalnızca klinik

fenotiplere göre değil, moleküler alt tipler, biyobelirteç profilleri ve biyolojik ağ dinamikleri temelinde de sınıflandırılabileceği düşünülmektedir [28, 29]. Özellikle yapay zekâ destekli hesaplamalı biyoloji yaklaşımları ve multi-omik veri entegrasyonu, kompleks hastalık biyolojisinin daha bütüncül biçimde değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır [1, 3, 28, 29].

Multifaktöriyel hastalıklar yalnızca yaygın kronik hastalıklarla sınırlı olmayıp, bazı nadir hastalıklarda da modifiye edici genler, epigenetik mekanizmalar ve çevresel tetikleyiciler hastalığın klinik şiddeti ve fenotipik değişkenliği üzerinde etkili olabilmektedir [27-29]. Özellikle Hirschsprung hastalığı, bazı konjenital kalp anomalileri ve belirli nörogelişimsel sendromlarda; düşük etkili çoklu genetik varyantların, epigenetik düzenlemelerin ve çevresel faktörlerin birlikte hastalık fenotipini şekillendirebileceği bildirilmektedir [27, 28, 30]. Bu bulgular, nadir hastalık biyolojisinin bazı durumlarda klasik monogenik modellerin ötesinde kompleks genetik mimariler ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [29, 30]. Ayrıca bazı monogenetik hastalıklarda bile modifiye edici genetik varyantların ve epigenetik süreçlerin klinik heterojeniteyi etkileyebileceği düşünülmektedir [28, 29].

Bu gelişmeler, multifaktöriyel hastalıkların yalnızca klinik belirtiler temelinde değil; moleküler ağlar, biyobelirteçler, hücresel mekanizmalar ve sistem biyolojisi perspektifi çerçevesinde yeniden değerlendirilmesine katkı sağlamakta ve hassas tıp uygulamalarının gelişimini desteklemektedir [28, 29].

1.1.7. Etiyolojisi Tam Olarak Aydınlatılamamış Hastalıklar

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış hastalıklar, mevcut bilimsel bilgi düzeyi ile patogenezi bütünüyle açıklanamayan ve belirli bir genetik, enfeksiyöz veya çevresel neden ile doğrudan ilişkilendirilemeyen hastalık grubunu oluşturmaktadır [27, 28]. Bu hastalıklarda klinik tablo çoğu zaman iyi tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığın başlangıcını ve progresyonunu açıklayan tek bir biyolojik mekanizma ortaya konulamamaktadır [28]. Güncel biyomedikal yaklaşımlar, bu hastalıkların önemli bir kısmının gen–çevre etkileşimleri, epigenetik düzenlemeler, immünolojik süreçler ve çok katmanlı moleküler ağ bozuklukları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [28, 29]. Bu nedenle idiyopatik kavramı, mutlak bir neden yokluğunu değil; mevcut moleküler ve klinik bilgi düzeyinin henüz yeterince açıklayıcı olmamasını ifade eden dinamik bir tanım olarak değerlendirilmektedir [3, 28, 29].

Günümüzde integratif multi-omik analizler, yeni nesil dizileme teknolojileri, tek hücreli genomik yaklaşımlar ve sistem biyolojisi temelli analizler sayesinde daha önce nedeni bilinmeyen kabul edilen birçok hastalığın moleküler temelleri daha ayrıntılı biçimde ortaya konulabilmektedir [1, 2, 28, 29]. Bu gelişmeler,

idiyopatik hastalıkların yalnızca klinik tanımlamalarla değil; biyobelirteçler, moleküler yolaklar, hücresel heterojenite ve biyolojik ağ etkileşimleri temelinde yeniden değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca yapay zekâ destekli hesaplamalı biyoloji yaklaşımları ve çok katmanlı veri entegrasyonu, hastalık alt tiplerinin belirlenmesi ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanması açısından önemli translasyonel avantajlar sunmaktadır [1, 28, 29].

Modern biyomedikal yaklaşımlar, birçok idiyopatik hastalığın aslında multifaktöriyel ve dinamik biyolojik süreçlerin sonucu olabileceğini göstermektedir. Genetik yatkınlık, epigenetik düzenlemeler, çevresel maruziyetler, metabolik değişiklikler, immünolojik mekanizmalar, yaşlanma ile ilişkili hücresel süreçler ve mitokondriyal disfonksiyonun birlikte hastalık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [3, 28, 29]. Bu nedenle günümüzde birçok hastalık, klasik nedeni bilinmeyen hastalık yaklaşımının ötesinde; kompleks biyolojik ağ etkileşimleri ve sistem düzeyindeki moleküler bozukluklar çerçevesinde değerlendirilmektedir [28, 29].

Özellikle nörobiyolojik kökenli idiyopatik hastalıklarda çevresel faktörlerin gen ekspresyonu üzerinde uzun süreli düzenleyici etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kodlamayan RNA aracılı düzenlemeler ve transkripsiyonel kontrol mekanizmaları gibi epigenetik süreçler, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ifadesinin kalıcı biçimde değişmesine yol açabilmektedir. Bu bağlamda erken yaşam ilişkili latent düzenleme (LEARn) modeli, erken yaşam dönemindeki çevresel maruziyetlerin ilerleyen yaşlarda nörodejeneratif hastalık gelişimine katkıda bulunabilecek epigenetik değişiklikleri tetikleyebileceğini öne sürmektedir [31, 32]. Bu yaklaşım, idiyopatik olarak sınıflandırılan bazı hastalıkların aslında gen–çevre etkileşimi ve epigenetik mekanizmalarla ilişkili kompleks süreçler sonucunda ortaya çıkabileceğini desteklemektedir [28, 32].

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış hastalıklara örnek olarak İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF), akciğer interstisyel dokusunda progresif fibrotik yeniden yapılanma ile karakterize kronik bir akciğer hastalığıdır. Hastalığın kesin etiyolojisi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte; genetik yatkınlık, alveoler epitel hasarı, anormal yara iyileşmesi, immünolojik süreçler ve çevresel maruziyetlerin hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir [27, 33, 34]. Özellikle TERT, TERC ve MUC5B genleri ile ilişkili varyantların hastalık riskini artırabileceği gösterilmiştir. Hastalıkta alveoler yapıların yerini progresif fibrotik doku almakta, bunun sonucunda akciğer kompliyansı azalmakta ve gaz değişimi bozulmaktadır. Klinik olarak ilerleyici dispne, kuru öksürük ve geri dönüşsüz solunum fonksiyon kaybı ile karakterizedir [33, 34]. Son yıllarda tek hücreli transkriptomik ve uzaysal omik yaklaşımlar,

IPF'de fibroblast alt popülasyonları ve fibrotik yeniden yapılanma süreçlerinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [5].

İdiyopatik hastalıklara bir diğer örnek Parkinson hastalığıdır. Özellikle idiyopatik Parkinson hastalığı, sporadik olguların büyük bölümünü oluşturan klinik alt tip olup multifaktöriyel nörodejeneratif süreçlerle ilişkilendirilmektedir [29, 35]. Hastalıkta substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöron kaybı, -sinüklein agregasyonu ve Lewy cisimciklerinin oluşumu temel nöropatolojik özellikler arasında yer almaktadır [36]. Ayrıca mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, proteostaz bozukluğu, nöroinflamasyon ve genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir [29, 35, 36]. Son yıllarda tek hücreli transkriptomik, proteomik ve uzaysal omik çalışmaları, Parkinson hastalığında hücresel heterojenite, glial aktivasyon süreçleri ve nöroinflamatuvar mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [35, 36]. Ayrıca LRRK2, GBA ve SNCA gibi genlerle ilişkili varyantların bazı sporadik Parkinson olgularında hastalık duyarlılığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olup bu durum, idiyopatik nörodejeneratif hastalıkların da karmaşık genetik ve çevresel etkileşimler sonucunda gelişebileceğini düşündürmektedir [29, 35, 36].

Bu gelişmeler, daha önce idiyopatik olarak sınıflandırılan birçok hastalığın moleküler alt tiplerinin tanımlanmasına, biyobelirteç temelli sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına önemli katkılar sağlamaktadır [2, 28].

Kaynakça

1. Tripathi, A. K. (2025). Editorial: Molecular underpinnings of genetic and rare diseases: From diagnostic tools to therapeutic approaches. *Frontiers in Molecular Biosciences, 12*, 1722468. https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1722468
2. Schmidt, A., Danyel, M., Grundmann, K., Brunet, T., Klinkhammer, H., Hsieh, T.-C., Engels, H., Peters, S., Knaus, A., Moosa, S., Averdunk, L., Boschann, F., Sczakiel, H. L., Schwartzmann, S., Mensah, M. A., Pantel, J. T., Holtgrewe, M., Bösch, A., Weiß, C., … Wagner, M. (2024). Next-generation phenotyping integrated in a national framework for patients with ultrarare disorders improves genetic diagnostics and yields new molecular findings. *Nature Genetics, 56*, 1644–1653. https://doi.org/10.1038/s41588-024-01836-1
3. Sadegh, S., Skelton, J., Anastasi, E., Maier, A., Adamowicz, K., Möller, A., Kriege, N. M., Kronberg, J., Haller, T., Kacprowski, T., Wipat, A., Baumbach, J., & Blumenthal, D. B. (2023). Lacking mechanistic disease definitions and corresponding association data hamper progress in network medicine and beyond. *Nature Communications, 14*(1), 1662. https://doi.org/10.1038/s41467-023-37349-4
4. Zhang, G., & Nebert, D. W. (2017). Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacology & Therapeutics, 175*, 75–90. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.036
5. Badonyi, M., & Marsh, J. A. (2025). Prevalence of loss-of-function, gain-of-function and dominant-negative mechanisms across genetic disease phenotypes. *Nature Communications, 16*, 8392. https://doi.org/10.1038/s41467-025-63234-3
6. Dawood, M., Heavner, B., Wheeler, M. M., et al. (2025). GREGoR: Accelerating genomics for rare diseases. *Nature, 647*, 331–342. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09613-8
7. Gallati, S. (2014). Disease-modifying genes and monogenic disorders: Experience in cystic fibrosis. *The Application of Clinical Genetics, 7*, 133–146. https://doi.org/10.2147/TACG.S18675
8. Canbek, S., Manazoğlu, H. C., Dinçtürk, Y., Aydın, B., Yarar, M. H., & Eser, M. (2026). Huntington hastalığının genetik profili: Kesin tanı ve tedavi için CAG tekrar analizinden elde edilen görüşler. *Nöropsikiyatri Arşivi, 63*, 209–218. https://doi.org/10.29399/npa.29059
9. Kalkanli, S., Simsek, S., Balkan, M., Akbas, H., Isi, H., Oral, D., Turkyilmaz, A., Fidanboy, M., Deveci, E., Baran, O., Kalkanli, N., Alp, M. N., & Budak, T. (2013). Genetics analysis with Down syndrome and histopathological examination of buccal epithelial cells. *International Journal of Morphology, 31*(2), 668–671. https://doi.org/10.4067/S0717-95022013000200053

10. Capone, G., Goyal, P., Ares, W., & Lannigan, E. (2006). Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 142C*(3), 158–172. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30097

11. Ogg, J., Postupna, N., Gibbons, L. E., Ariza, J., Xiao, M., Fonseca, L. M., Jayadev, S., Keene, C. D., Bird, T. D., & Latimer, C. S. (2025). *Down syndrome and a presenilin 2 variant: Dual genetic risk of Alzheimer's disease*. *Acta Neuropathologica*. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s00401-025-02931-1

12. Corcuera-Flores, J.-R., Castellanos-Cosano, L., Torres-Lagares, D., Serrera-Figallo, M. Á., Rodríguez-Caballero, Á., & Machuca-Portillo, G. (2016). A systematic review of the oral and craniofacial manifestations of cri du chat syndrome. *Clinical Anatomy, 29*(5), 555–560. https://doi.org/10.1002/ca.22654

13. Wallace, D. C., Fan, W., & Procaccio, V. (2010). Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annual Review of Pathology, 5*, 297–348. https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314

14. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Tang, M. L. K., & Sullivan, K. E. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology, 40*(1), 24–64. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x

15. Cho, J. H., & Feldmann, M. (2015). Heterogeneity of autoimmune diseases: Pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nature Medicine, 21*(7), 730–738. https://doi.org/10.1038/nm.3897

16. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. (2022). *Alerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2022* (Y. S. Demirel & A. F. Kalpaklıoğlu, Eds.). Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği.

17. Stefanovic, N., & Irvine, A. D. (2023). *Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009

18. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity, 96*, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001

19. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – A review. *European Journal of Neurology, 26*(1), 27–40. https://doi.org/10.1111/ene.13819

20. Connell, B. J., & Lortat-Jacob, H. (2013). *Human immunodeficiency virus and heparan sulfate: From attachment to entry inhibition*. *Frontiers in Immunology, 4*, 385. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00385

21. Spencer, P. M., & Jackson, G. G. (1989). Fungal and mycobacterial infections in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 23*(Suppl_A), 107–125. https://doi.org/10.1093/jac/23.suppl_A.107

22. Deeks, S. G. (2011). *HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annual Review of Medicine, 62*, 141–155. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042909-093756

23. McArthur, D. B. (2019). Emerging infectious diseases. *Nursing Clinics of North America, 54*(2), 297–311. https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006

24. Tiwari, S., Dhakal, T., Kim, B.-J., Jang, G. S., & Oh, Y. (2025). *Genomics in epidemiology and disease surveillance: An exploratory analysis*. *Life, 15*(12), 1848. https://doi.org/10.3390/life15121848

25. Qian, X., Zhang, Y., Ye, Y., Lin, Q., Lin, J., Lu, X., Chen, L., & Sun, G. (2025). *Rare infectious diseases: Detection and clinical implications*. *iLABMED, 3*, 148–157. https://doi.org/10.1002/ila2.70019

26. Rupprecht, C. E., Belsare, A. V., Cliquet, F., Mshelbwala, P. P., Seetahal, J. F. R., & Wicker, V. V. (2025). *The challenge of lyssavirus infections in domestic and other animals: A mix of virological confusion, consternation, chagrin, and curiosity*. *Pathogens, 14*(6), 586. https://doi.org/10.3390/pathogens14060586

27. Taruscio, D., & Mantovani, A. (2021). *Multifactorial rare diseases: Can uncertainty analysis bring added value to the search for risk factors and etiopathogenesis? Medicina, 57*(2), 119. https://doi.org/10.3390/medicina57020119

28. Namba, S., Sonehara, K., Koyanagi, Y. N., et al. (2026). A cross-population compendium of gene–environment interactions. *Nature, 651*, 688–697. https://doi.org/10.1038/s41586-025-10054-6

29. Lu, C., Li, Y., & Du, Q. (2026). *Toward a pre-disease state-centered new paradigm in multi-omics research*. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzag016

30. Shah, H., Shah, R., Rathod, M., Parekh, K., & Dudhat, K. (2024). *Unravelling the complex interplay of genetic environmental factors in Hirschsprung's diseases*. *Hospital and Clinical Management, 3*(1). https://doi.org/10.58489/2836-2292/011

31. Lahiri, D. K., Maloney, B., & Zawia, N. H. (2009). The LEARn model: An epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases. *Molecular Psychiatry, 14*(11), 992–1003. https://doi.org/10.1038/mp.2009.82

32. Lahiri, D. K., Maloney, B., Rogers, J. T., Ge, Y.-W., & Zawia, N. H. (2016). Transgenerational latent early-life associated regulation unites environment and genetics across generations. *Epigenomics, 8*(3), 373–387. https://doi.org/10.2217/epi.15.108

33. Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Jr., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Ryu, J. H., Selman, M., Wells, A. U.,

Behr, J., Bouros, D., Brown, K. K., Colby, T. V., Collard, H. R., Cordeiro, C. R., Cottin, V., Crestani, B., Drent, M., Dudden, R. F., … ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188*(6), 733–748. https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST

34. Mançano, A. D. (2018). Classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiologia Brasileira, 51*(5), V–VI. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2018.51.5e1

35. Rocha, E. M., Keeney, M. T., Di Maio, R., De Miranda, B. R., & Greenamyre, J. T. (2022). *LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease*. *Trends in Neurosciences, 45*(3), 224–236. https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.12.002

36. Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2024). The concept of prodromal Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease, 14*(Suppl. 1), S13–S22. https://doi.org/10.3233/JPD-249002

Bölüm 4

Nadir Hastalıkların Klinik Sistem Temelli Sınıflandırılması: Modern Moleküler Biyoloji, Sistem Biyolojisi ve Translasyonel Tıp Perspektifleri

Naciye Selcen Bayramcı[1]

Rümeysa Demirkaya[2]

Özet

Nadir hastalıklar, düşük prevalanslarına rağmen yüksek klinik heterojenite, multisistemik tutulum, tanısal gecikmeler ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle modern biyomedikal araştırmaların en karmaşık alanlarından birini oluşturmaktadır. Günümüzde nadir hastalık biyolojisi, klasik fenotip temelli sınıflandırmaların ötesine geçerek moleküler endotipler, hücresel ağ organizasyonu, immünometabolik süreçler ve biyolojik yolak bozukluklarının birlikte değerlendirildiği bütünleşik translasyonel modeller doğrultusunda yeniden şekillenmektedir. Aynı klinik fenotipin farklı moleküler mekanizmalar üzerinden gelişebilmesi ve farklı hastalıkların ortak biyolojik ağ perturbasyonlarını paylaşabilmesi, nadir hastalıkların çok katmanlı patobiyolojik doğasını ortaya koymaktadır. Bu bölümde nadir hastalıklar; nörolojik ve nörogelişimsel hastalıklar, metabolik ve lizozomal depo hastalıkları, immünolojik ve otoinflamatuvar hastalıklar, kromozomal ve genomik hastalıklar ile mitokondriyal hastalıklar başlıkları altında klinik sistem temelli yaklaşımla değerlendirilmiştir. Hastalıklar; ilişkili genler, kromozomal lokalizasyonlar, kodlanan proteinler, moleküler sinyal yolakları, hücresel patofizyoloji, klinik fenotip ve güncel hedefe yönelik tedavi stratejileri açısından ele alınmıştır. Ayrıca gen tedavileri, antisense oligonükleotid teknolojileri, RNA hedefli yaklaşımlar ve moleküler hedefe yönelik biyolojik ajanlar gibi modern translasyonel tedavi stratejilerine yer verilmiştir. Sonuç

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, rumeysa.demirkaya9822@gop.edu.tr, ORCID ID: 0009-0001-1421-8102

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5470

olarak modern nadir hastalık sınıflandırmaları; sistem biyolojisi, ağ tabanlı tıp ve hassas tıp yaklaşımlarının bütünleşmesiyle hasta-spesifik moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı anlaşılmasına, biyobelirteç keşfine ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır.

1. Klinik Sisteme Göre Sınıflandırma

Nadir hastalıkların klinik sisteme göre sınıflandırılması; etkilenen organ sistemi, baskın klinik fenotip, hücresel patofizyoloji ve moleküler biyolojik mekanizmaların birlikte değerlendirilmesine dayanan çok katmanlı bir biyomedikal yaklaşımı ifade etmektedir. Geleneksel klinik sınıflandırmalar çoğunlukla semptomlar ve organ tutulumu temelinde şekillenmiş olsa da günümüzde genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve tek hücreli multi-omik analizlerin gelişmesi, aynı klinik fenotipin farklı moleküler yolak bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir [1, 2]. Buna karşılık farklı klinik tabloların ortak biyolojik ağ bozukluklarını paylaşabildiği de ortaya konulmuştur [3].

Bu nedenle modern nadir hastalık biyolojisi; hastalıkları yalnızca anatomik lokalizasyon çerçevesinde değil, aynı zamanda hücresel heterojenite, biyolojik ağ organizasyonu, gen düzenleyici mekanizmalar, immünometabolik süreçler ve moleküler endotipler doğrultusunda değerlendirmektedir. Özellikle sistem biyolojisi, ağ tabanlı tıp, yapay zekâ destekli biyoinformatik analizler ve hassas tıp uygulamaları nadir hastalıkların klinik-moleküler yeniden sınıflandırılmasına katkı sağlamaktadır [1, 3].

Ayrıca modern nadir hastalık sınıflandırmaları, yalnızca klinik fenotiplerin tanımlanmasına dayanan statik kategoriler olmaktan uzaklaşarak moleküler endotiplerin, biyolojik yolak bozukluklarının ve hücresel ağ perturbasyonlarının bütünleşik biçimde değerlendirildiği dinamik biyomedikal modellere dönüşmektedir. Aynı klinik fenotipin farklı moleküler mekanizmalar üzerinden gelişebilmesi, fenotipik yakınsama kavramını ön plana çıkarmakta, buna karşılık farklı klinik tabloların ortak sinyal yolakları, inflamatuvar ağlar veya metabolik düzensizlikler üzerinden benzer biyolojik ağ bozukluklarını paylaşabileceği gösterilmektedir.

Bu yaklaşım, hastalıkların yalnızca anatomik lokalizasyon veya klinik semptomlara göre değil; etkilenen hücresel sistemler, biyolojik ağ organizasyonu, immünometabolik süreçler ve moleküler sinyal yolakları doğrultusunda yeniden sınıflandırılmasını mümkün hale getirmiştir. Böylece moleküler endotip ve yolak-tabanlı biyolojik taksonomi kavramları modern nadir hastalık biyolojisinin temel bileşenleri haline gelmiştir [1-3].

Klinik sistem temelli yaklaşım, multisistemik özellik gösteren nadir hastalıklarda dahi baskın klinik fenotip veya primer organ tutulumu esas alınarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte modern translasyonel biyoloji perspektifi, bu hastalıkların çoğunun organ sistemleri arasında dinamik ve çok katmanlı biyolojik etkileşimler sergilediğini ortaya koymaktadır. Hücresel sinyal ağları, immünometabolik süreçler, nöroimmün etkileşimler, endokrin düzenleme mekanizmaları ve sistemik moleküler yolaklar arasındaki çapraz iletişim; birçok nadir hastalıkta klinik bulguların yalnızca tek bir organ sistemi ile sınırlandırılamayacağını göstermektedir [2]. Bu bütünleşik yaklaşım, nadir hastalıkların yalnızca tanısal kategoriler olarak değil; dinamik biyolojik ağ bozuklukları, hücresel sistem perturbasyonları ve hasta-spesifik moleküler patoloji paternleri çerçevesinde değerlendirilmesini mümkün hale getirmektedir.

1.1. Nörolojik ve Nörogelişimsel Hastalıklar

Nadir nörolojik hastalıklar; merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi, nöromüsküler kavşak ve kas dokusunu etkileyen heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların büyük bölümü genetik kökenli olup kanalopatiler, sinaptik protein bozuklukları, protein agregasyon süreçleri, RNA metabolizması kusurları, mitokondriyal enerji yetersizliği, epigenetik disregülasyon ve nöroinflamatuvar mekanizmalar ile ilişkilidir [4, 5]. Modern nörogenetik araştırmalar, nadir nörolojik hastalıkların yalnızca tek gen bozuklukları ile açıklanamayacağını; hücresel stres yanıtları, proteostaz bozukluğu, otofaji yetersizliği, mitokondriyal disfonksiyon ve glia–nöron etkileşimlerinin de hastalık progresyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir [6, 7].

1.1.1. Spinal Müsküler Atrofi (SMA)

Spinal Müsküler Atrofi (SMA), 5q13 kromozomal bölgesinde lokalize olan SMN1 (Survival Motor Neuron 1) genindeki homozigot delesyonlar, gen dönüşümleri veya fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar sonucu gelişen otozomal resesif nöromüsküler hastalıktır [8, 9]. SMN1 geni, Survival Motor Neuron (SMN) proteinini kodlamaktadır. SMN proteini; spliceozom kompleksinde görev alan küçük nükleer ribonükleoproteinlerin (snRNP) biyogenezi, pre-mRNA işlenmesi, RNA transportu ve motor nöronlarda akzonal homeostazın sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir [10]. SMN protein düzeyinin azalması; özellikle uzun akzonlu spinal ön boynuz motor nöronlarında RNA işlenme bozukluğu, akzonal transport yetersizliği, nöromüsküler kavşak disfonksiyonu ve progresif motor nöron dejenerasyonu ile sonuçlanmaktadır [9, 10]. SMA'da temel olarak RNA metabolizması ve motor nöron sağkalım yolakları etkilenmektedir. Klinik olarak hipotoni,

simetrik kas güçsüzlüğü, solunum kası yetmezliği ve ilerleyici motor fonksiyon kaybı görülmektedir. Güncel hedefe yönelik tedaviler arasında SMN2 splicing modifikasyonu sağlayan nusinersen, adeno-ilişkili viral vektör serotip 9 (AAV9) aracılı SMN1 gen replasman tedavisi olan onasemnogene abeparvovec ve oral SMN2 splicing modülatörü risdiplam yer almaktadır [11, 12].

1.1.2. Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı, 4p16.3 lokalizasyonundaki HTT geninde meydana gelen CAG trinükleotid tekrar genişlemesi sonucu gelişen otozomal dominant nörodejeneratif hastalıktır [13, 14]. HTT geni huntingtin proteinini kodlamaktadır. Huntingtin proteini; veziküler transport, sinaptik homeostaz, transkripsiyonel düzenleme, akzonal taşınım ve nöronal sağkalım süreçlerinde görev almaktadır [15]. CAG tekrar sayısındaki patolojik artış, poliglutamin içeriği genişlemiş mutant huntingtin proteininin oluşmasına neden olmaktadır. Mutant huntingtin proteini, çözünür oligomerik ara ürünlerin oluşumu, proteostaz bozukluğu, nöronal çekirdek ve sitoplazmada protein agregasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, otofaji yetersizliği, transkripsiyonel disregülasyon ve nöroinflamatuvar süreçleri tetiklemektedir [6, 16]. Hastalık özellikle striatal nöron kaybı ile karakterize olup koreiform hareketler, psikiyatrik değişiklikler ve ilerleyici bilişsel bozulma ile seyretmektedir [14]. Güncel terapötik yaklaşımlar arasında semptomatik dopaminerjik modülasyonun yanı sıra mutant HTT ekspresyonunun azaltılmasına yönelik antisense oligonükleotid temelli tedaviler, RNA susturma stratejileri ve gen ekspresyonunu hedefleyen moleküler yaklaşımlar araştırılmaktadır [17, 18].

1.1.3. Rett Sendromu

Rett sendromu, Xq28 bölgesinde lokalize olan MECP2 (metillenmiş CpG bağlayıcı protein 2) genindeki çoğunlukla *de novo* fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlarla ilişkili nadir nörogelişimsel hastalıktır [19]. MECP2 geni, metillenmiş CpG bağlayıcı protein 2 (MeCP2) adlı epigenetik düzenleyici proteini kodlamaktadır. MeCP2 proteini; metillenmiş CpG bölgelerine bağlanarak kromatin organizasyonu, transkripsiyonel baskılama/aktivasyon dengesi, sinaptik maturasyon, dendritik gelişim ve nöronal plastisite üzerinde düzenleyici rol oynamaktadır [20, 21]. MECP2 mutasyonları sonucunda nöronal gen ekspresyon programları, sinaptik bağlantı stabilitesi, nörotransmisyon ve aktiviteye bağımlı gen düzenlenmesi bozulmaktadır. Klinik olarak gelişimsel regresyon, stereotipik el hareketleri, otistik özellikler, epilepsi, motor bozukluklar ve ciddi bilişsel etkilenim görülmektedir. Rett sendromunda temel olarak epigenetik transkripsiyonel düzenleme mekanizmaları ile sinaptik plastisite ağları etkilenmektedir. Mevcut terapötik yaklaşımlar büyük ölçüde

semptomatik destek tedavilerine dayanmakla birlikte gen replasmanı, MECP2 doz düzenlenmesi, antisense oligonükleotid teknolojileri ve RNA temelli moleküler yaklaşımlar önemli translasyonel araştırma alanları arasında yer almaktadır [22].

1.1.4. Dravet Sendromu

Dravet sendromu, 2q24.3 bölgesinde lokalize olan SCN1A genindeki patojenik varyantlarla ilişkili ağır epileptik ensefalopati tablosudur [23]. SCN1A geni, voltaj kapılı sodyum kanalının Nav1.1 alfa alt birimini kodlamaktadır. Mutasyonların büyük bölümü fonksiyon kaybına yol açan varyantlardan oluşmakta olup özellikle inhibitör GABAerjik internöronlarda sodyum kanal aktivitesini azaltmaktadır. Bunun sonucunda inhibitör nöronal aktivite zayıflamakta, eksitatör/inhibitör nöronal denge bozulmakta ve kortikal hipereksitabilite gelişmektedir [24]. Klinik fenotip; febril nöbetler, dirençli epileptik ataklar, status epileptikus, gelişimsel gerilik, ataksi ve bilişsel etkilenim ile karakterizedir. Dravet sendromunda temel olarak nöronal iyon kanal homeostazı ve GABAerjik inhibisyon ağları etkilenmektedir. Klinik yönetimde valproat, klobazam, stiripentol, fenfluramin ve kannabidiol gibi antiepileptik ajanlar kullanılmakta, ayrıca sodyum kanal blokajını artırabilecek bazı ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir [23]. SCN1A geninin 2q24.3 bölgesindeki voltaj kapılı sodyum kanal gen kümesi içerisinde yer aldığı ve hastalık patogenezinde kritik rol oynadığı literatürde bildirilmektedir [24, 25].

1.1.5. Tüberoskleroz Kompleksi (TSC)

Tüberoskleroz kompleksi (TSC), 9q34 bölgesindeki TSC1 ve 16p13.3 bölgesindeki TSC2 genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili otozomal dominant nörokutanöz ve multisistemik hastalıktır [26]. TSC1 geni hamartin proteinini, TSC2 geni ise tuberin proteinini kodlamaktadır. Hamartin–tuberin kompleksi, rapamisinin mekanistik hedefi kompleksi 1 (mTORC1) sinyalizasyonunu negatif yönde düzenleyen tümör baskılayıcı kompleks olarak görev yapmaktadır [26, 27]. TSC1/TSC2 fonksiyon kaybı, mTORC1 aktivasyonuna, hücresel büyüme ve anabolik protein sentezinin artmasına, anormal hücre proliferasyonuna ve hamartom gelişimine yol açmaktadır [26]. Hastalıkta beyin, deri, böbrek, kalp ve akciğer gibi farklı organ sistemlerinde tutulum görülebilmektedir. Tüberoskleroz kompleksinde temel moleküler bozukluk TSC1/TSC2 kompleksinin mTORC1 aktivasyonu üzerindeki inhibitör kontrolünün kaybıdır [27]. Güncel hedefe yönelik tedavi yaklaşımları arasında everolimus ve sirolimus gibi mTOR inhibitörleri yer almaktadır [26].

1.2. Metabolik ve Lizozomal Depo Hastalıkları

Doğumsal metabolizma hastalıkları, metabolik yolaklarda görev alan enzimler, kofaktörler, taşıyıcı proteinler veya organel işlevlerindeki genetik bozukluklar sonucu gelişen heterojen hastalık grubudur. Bu hastalıkların moleküler patogenezi çoğunlukla belirli bir enzimin eksikliği, yanlış katlanması, lizozomal hedeflenme bozukluğu, kofaktör bağımlı aktivite kaybı veya toksik substrat birikimi ile ilişkilidir. Bu nedenle gen–enzim–substrat–metabolik yolak ilişkisi, doğumsal metabolizma hastalıklarının sınıflandırılması ve moleküler düzeyde anlaşılmasında merkezi öneme sahiptir.

1.2.1. Fenilketonüri (PKU)

Fenilketonüri (PKU), 12q23.2 bölgesinde lokalize olan PAH genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen amino asit metabolizması bozukluğudur [30]. PAH geni, fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlamaktadır. Bu enzim, tetrahidrobiopterin kofaktörü varlığında fenilalaninin tirozine dönüşümünü katalize etmektedir. PAH aktivitesinin azalması veya kaybı, fenilalanin ve fenilketon metabolitlerinin kanda ve özellikle beyinde birikmesine yol açmaktadır [30, 31]. Hücresel düzeyde artmış fenilalanin konsantrasyonu; kan–beyin bariyerinde nötral amino asit taşınımını bozmakta, miyelinizasyon, nörotransmitter sentezi ve nöronal gelişim süreçlerini olumsuz etkilemektedir. Klinik olarak tedavi edilmediğinde ağır entelektüel yetersizlik, mikrosefali, nöbetler ve davranışsal bozukluklar gelişebilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımları arasında fenilalaninden kısıtlı diyet, tirozin desteği, bazı olgularda sapropterin tedavisi ve seçilmiş hastalarda enzim replasmanı temelli metabolik tedavi stratejileri yer almaktadır [31]. Ayrıca gen tedavisi, RNA temelli yaklaşımlar ve CRISPR/Cas9 tabanlı genom düzenleme stratejileri güncel translasyonel araştırma alanları arasında yer almaktadır [32].

1.2.2. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD)

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrogenaz kompleksini oluşturan BCKDHA, BCKDHB, DBT veya DLD genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili doğumsal amino asit metabolizması bozukluğudur [33]. BCKDHA geni 19q13.2, BCKDHB geni 6q14.1, DBT geni 1p21.2 ve DLD geni 7q31.1 bölgesinde lokalizedir. Bu genlerin kodladığı enzim kompleksi lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda görev almaktadır. Enzim kompleks aktivitesinin azalması veya kaybı, dallı zincirli amino asitlerin ve toksik alfa-ketoasit metabolitlerinin birikmesine yol açmaktadır [34]. Özellikle lösin birikimi nörotoksik etki göstermekte olup serebral ödem, metabolik ensefalopati ve koma gelişimine neden olabilmektedir [33]. Güncel tedavi yaklaşımları

arasında dallı zincirli amino asitlerden kısıtlı diyet, akut metabolik krizlerde hemodiyaliz, tiamin duyarlı olgularda tiamin desteği ve seçilmiş hastalarda karaciğer transplantasyonu yer almaktadır [34, 35].

1.2.3. Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı, 1q22 bölgesinde lokalize olan GBA1 genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen lizozomal depo hastalığıdır [36]. GBA1 geni, lizozomal beta-glukoserebrosidaz (glukosilseramidaz) enzimini kodlamaktadır. Bu enzim, lizozomlarda glukoserebrosidin glukoz ve seramide hidrolizinden sorumludur. Enzim aktivitesinin azalması veya kaybı sonucunda glukoserebrosid özellikle makrofajlarda birikmekte ve karakteristik Gaucher hücreleri oluşmaktadır [36, 37]. Patobiyolojik süreçte lizozomal disfonksiyon, makrofaj aktivasyonu, inflamatuvar sitokin salınımı ve kemik iliği infiltrasyonu gelişmektedir. Klinik fenotip; hepatosplenomegali, sitopeniler, kemik ağrısı, osteonekroz ve bazı alt tiplerde nörolojik tutulum ile karakterizedir [37]. Güncel hedefe yönelik tedavi yaklaşımları arasında enzim replasman tedavisi ve substrat azaltıcı tedaviler yer almaktadır [36]. Ayrıca GBA1 varyantları, lizozomal–otofajik yolak bozuklukları ve α-sinüklein homeostazındaki değişiklikler üzerinden Parkinson hastalığı riskini artıran önemli genetik faktörler arasında değerlendirilmektedir [38].

1.2.4. Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı, Xq22.1 bölgesinde lokalize olan GLA genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen X'e bağlı lizozomal depo hastalığıdır. GLA geni, alfa-galaktozidaz A enzimini kodlamaktadır. Bu enzim, glikosfingolipidlerin lizozomal yıkımında görev almaktadır. Enzim aktivitesinin azalması veya kaybı sonucunda globotriaozilseramid (Gb3) ve ilişkili glikosfingolipidler; endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, kardiyomiyositler, podositler ve nöronlarda birikmektedir. Bu mekanizmalar sonucunda endotelyal disfonksiyon, mikrovasküler hasar, inflamasyon, kardiyak hipertrofi ve progresif renal fibrozis gelişmektedir. Klinik fenotip; akroparestezi, anjiyokeratom, hipohidroz, proteinüri, kardiyomiyopati, inme ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları arasında enzim replasman tedavisi, farmakolojik şaperon tedavisi ve destekleyici kardiyorenal tedaviler yer almaktadır [39, 40].

1.2.5. Pompe Hastalığı

Pompe hastalığı, 17q25.3 bölgesinde lokalize olan GAA genindeki patojenik varyantlarla ilişkili lizozomal glikojen depo hastalığıdır [41]. GAA geni, lizozomal asit alfa-glukozidaz enzimini kodlamaktadır. Bu enzim lizozomlarda

glikojenin glukoza hidrolizinden sorumludur. Enzim aktivitesinin azalması veya kaybı sonucunda lizozomal glikojen birikimi gelişmekte; özellikle iskelet kası, kardiyak kas ve solunum kasları etkilenmektedir [42]. Fonksiyonel sonuç olarak lizozomal genişleme, otofajik akım bozukluğu, kas liflerinde yapısal organizasyon kaybı ve enerji metabolizması yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Klinik fenotip; infantil başlangıçlı olgularda kardiyomiyopati ve ağır hipotoni, geç başlangıçlı formlarda ise progresif proksimal miyopati ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında rekombinant enzim replasman tedavisi temel yaklaşımı oluşturmakta; ayrıca gen tedavisi, geliştirilmiş enzim hedefleme stratejileri ve lizozomal taşıma mekanizmalarını optimize etmeye yönelik translasyonel yaklaşımlar araştırılmaktadır [43, 44].

1.3. İmmünolojik ve Otoinflamatuvar Hastalıklar

Doğuştan bağışıklık yetmezlikleri (IEI), otoimmünite, otoinflamasyon ve immün disregülasyon süreçleri nadir hastalık biyolojisinin en hızlı gelişen alanlarından birini oluşturmaktadır [45, 46]. Bu hastalıkların moleküler temeli çoğunlukla sitokin sinyalizasyonu, inflammasom aktivasyonu, T ve B hücre gelişimi, antijen sunumu, interferon yanıtı, immün tolerans ve immünometabolik kontrol mekanizmalarındaki bozukluklara dayanmaktadır [45, 47]. Tek hücreli immünoprofil analizleri, uzaysal transkriptomik ve sitokin ağ modellemeleri; immünolojik mikroçevrenin ve inflamatuvar biyolojinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamıştır [46, 48].

1.3.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID), tek bir genle sınırlı olmayan, genetik açıdan heterojen doğuştan bağışıklık yetmezlikleri grubudur [45]. En sık ilişkili genlerden IL2RG Xq13.1 bölgesinde lokalizedir ve ortak gama zincirini kodlamaktadır; ADA geni 20q13.12 bölgesinde yer almakta olup adenozin deaminaz enzimini kodlamaktadır; JAK3 geni ise 19p13.11 bölgesinde lokalizedir ve Janus kinaz–sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK–STAT) sinyalizasyonunda görev alan tirozin kinazı kodlamaktadır [45, 49]. Bu genlerdeki patojenik varyantlar; T hücre gelişimi, sitokin reseptör sinyali, lenfosit sağkalımı ve purin metabolizmasını bozarak ağır hücresel ve humoral immün yetmezliğe yol açmaktadır. Klinik olarak erken bebeklik döneminde ağır, tekrarlayan ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir. SCID'de temel olarak IL-2/IL-7 reseptör sinyalizasyonu, JAK–STAT yolu ve lenfosit gelişim programları etkilenmektedir [49]. Güncel tedavi yaklaşımları arasında hematopoietik kök hücre nakli, adenozin deaminaz eksikliğine yönelik enzim replasman tedavisi ve belirli alt tiplerde gen tedavisi yer almaktadır [50].

1.3.2. Hiper-IgE Sendromu

Hiper-IgE sendromu, özellikle 17q21.2 bölgesinde lokalize olan STAT3 genindeki dominant-negatif mutasyonlarla ilişkili immün disregülasyon hastalığıdır [51]. STAT3 proteini, JAK–STAT sinyal yolunda görev alan transkripsiyon faktörüdür ve IL-6, IL-10, IL-21 ile IL-23 gibi sitokinlerin hücresel yanıtlarının düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır [45]. STAT3 fonksiyon bozukluğu; Th17 hücre farklılaşmasını bozmakta, mukokutanöz bariyer bağışıklığını zayıflatmakta ve antimikrobiyal savunma mekanizmalarını azaltmaktadır [51, 52]. Klinik olarak yüksek IgE düzeyleri, egzama, tekrarlayan deri ve akciğer enfeksiyonları, eozinofili ile bağ dokusu ve iskelet anomalileri görülebilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımları çoğunlukla enfeksiyon profilaksisi, uzun süreli antibiyotik tedavileri ve immünolojik komplikasyonların yönetimine dayanmaktadır [52].

1.3.3. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), 16p13.3 bölgesinde lokalize olan MEFV genindeki patojenik varyantlarla ilişkili otoinflamatuvar hastalıktır [53]. MEFV geni, pyrin (marenostrin) proteinini kodlamaktadır. Pyrin proteini, doğal bağışıklıkta inflammasom aktivasyonunun düzenlenmesinde görev almaktadır [54]. MEFV mutasyonları; pyrin inflammasomunun kontrolsüz aktivasyonuna, kaspaz-1 aktivitesinde artışa ve IL-1β salınımının yükselmesine neden olmaktadır [55]. Hücresel düzeyde nötrofil aracılı inflamasyon ve serozal dokularda tekrarlayan inflamatuvar ataklar gelişmektedir. Klinik fenotip; tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve amiloidoz riski ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımında kolşisin temel ajan olup dirençli olgularda IL-1 inhibitörleri kullanılabilmektedir [56].

1.3.4. CAPS ve TRAPS

Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS), 1q44 bölgesinde lokalize olan NLRP3 genindeki fonksiyon kazanımına yol açan mutasyonlarla ilişkili otoinflamatuvar hastalık grubudur [57]. NLRP3 geni, inflammasom kompleksinin sensör proteinlerinden biri olan kriyopirini kodlamaktadır. Fonksiyon kazanımına yol açan mutasyonlar; *NLRP3* inflammasomunun aşırı aktivasyonuna, kaspaz-1 aktivitesinde artışa ve IL-1β/IL-18 salınımının yükselmesine neden olmaktadır. Klinik olarak ürtiker benzeri döküntüler, ateş, artrit, sensörinöral işitme kaybı ve nöroinflamasyon görülebilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında anakinra, kanakinumab ve rilonasept gibi IL-1 hedefli biyolojik ajanlar kullanılmaktadır [57, 58].

Tümör nekroz faktörü reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ise 12p13.31 bölgesinde lokalize olan TNFRSF1A genindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir. Bu gen, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör 1 proteinini kodlamaktadır. Mutasyonlar; reseptör katlanmasını, hücre yüzey ekspresyonunu ve TNF aracılı inflamatuvar sinyalizasyonu bozarak endoplazmik retikulum stresine ve inflamatuvar yanıt artışına neden olabilmektedir. Klinik olarak uzamış ateş atakları, miyalji, karın ağrısı, döküntü ve amiloidoz riski görülebilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında IL-1 inhibitörleri temel yaklaşımı oluşturmakta; bazı olgularda TNF hedefli biyolojik ajanlar da değerlendirilmektedir [59].

1.3.5. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik lupus eritematozus (SLE), poligenik genetik yatkınlık, epigenetik düzensizlikler ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kompleks bir otoimmün hastalıktır [60]. İnsan lökosit antijeni (HLA) bölgesi ile birlikte IRF5, STAT4, PTPN22, TNFAIP3, TREX1 ve kompleman sistemi ile ilişkili genler gibi çok sayıda immün düzenleyici lokus, hastalık yatkınlığı ile ilişkilendirilmektedir [61]. Moleküler patogenezde nükleer antijenlere karşı otoantikor oluşumu, immün kompleks birikimi, kompleman aktivasyonu, tip I interferon sinyalizasyonu, B hücre hiperaktivitesi, nötrofil ekstrasellüler tuzak (NET) oluşumu ve immünometabolik disregülasyon yer almaktadır [60, 61]. Güncel tedavi yaklaşımları; kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar, antimalaryaller, BAFF inhibitörü belimumab ve seçilmiş olgularda interferon yolunu hedefleyen biyolojik tedaviler üzerinden yürütülmektedir [60].

1.4. Kromozomal ve Genomik Hastalıklar

Kromozomal ve genomik hastalıklar; kromozom sayısı, yapısı veya genom organizasyonundaki bozukluklarla ilişkili hastalık grubunu oluşturmaktadır [62]. Bu hastalıklarda tek bir gen bozukluğundan çok gen dozajı değişiklikleri, kopya sayısı varyantları, mikrodelesyon/mikroduplikasyonlar, imprinting bozuklukları, topolojik kromatin organizasyonu ve düzenleyici genom bölgelerindeki değişiklikler ön plandadır [62, 63]. Optik genom haritalama, uzun-okuma dizileme ve üç boyutlu kromatin organizasyonu analizleri, klasik sitogenetik yöntemlerle saptanamayan kompleks yapısal varyantların ve genom mimarisi bozukluklarının tanımlanmasına önemli katkılar sağlamaktadır [63, 64].

1.4.1. Down Sendromu

Down sendromu, 21. kromozomun tam veya kısmi trisomisi sonucu gelişen genomik dozaj hastalığıdır [65]. Down sendromunun moleküler biyolojisi, tek bir gen defektinden ziyade kromozom 21 üzerindeki çok sayıda

genin artmış dozajına bağlı kompleks genomik dengesizlik ile ilişkilidir. APP, DYRK1A, RCAN1, SOD1 *ve* DSCAM gibi genlerin artmış ekspresyonu; nörogelişim, sinaptik işlev, oksidatif stres ve nörodejeneratif süreçlerle ilişkilendirilmektedir [65, 66]. Hücresel düzeyde gen dozaj dengesizliği, transkripsiyonel ağ bozukluğu, mitokondriyal stres, oksidatif hasar ve gelişimsel sinyal yolaklarında değişiklikler görülmektedir. Klinik fenotip; nörogelişimsel etkilenim, karakteristik kraniofasiyal bulgular, konjenital kalp hastalıkları ve erken başlangıçlı Alzheimer benzeri nörodejenerasyon riski ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici ve komplikasyon odaklı olmakla birlikte; gen dozajı, nöroinflamasyon ve nöroprotektif mekanizmaları hedefleyen translasyonel tedavi stratejileri araştırılmaktadır [66].

1.4.2. Cri du Chat Sendromu

Cri du Chat sendromu, 5p15.2–5p15.3 bölgesini içeren terminal veya interstisyel delesyonlarla ilişkili kromozomal hastalıktır [67]. CTNND2, SEMA5A *ve* TERT gibi bu bölgede yer alan genlerin haployetersizliği; nörogelişimsel etkilenim, kraniofasiyal anomaliler ve karakteristik yüksek perdeli ağlama fenotipine katkıda bulunabilmektedir [68]. Temel mutasyon tipi kromozomal delesyondur [67, 68]. Hücresel düzeyde gen dozaj azalması, nöronal gelişim ağlarının bozulması ve gelişimsel transkripsiyon programlarında dengesizlik görülmektedir. Klinik olarak mikrosefali, hipotoni, gelişimsel gerilik, karakteristik ağlama ve entelektüel yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Güncel tedavi yaklaşımı; destekleyici rehabilitasyon, konuşma terapisi, nörogelişimsel takip ve komplikasyon yönetimine dayanmaktadır [67].

1.4.3. Prader–Willi ve Angelman Sendromları

Prader–Willi ve Angelman sendromları, 15q11–q13 kromozomal bölgesindeki genomik imprinting bozukluklarıyla ilişkili nörogelişimsel hastalıklardır [69]. Prader–Willi sendromunda paternal 15q11–q13 bölgesindeki gen ekspresyon kaybı; Angelman sendromunda ise çoğunlukla maternal UBE3A gen fonksiyon kaybı rol oynamaktadır [69, 70]. UBE3A geni, E3 ubiquitin ligaz proteinini kodlamakta olup sinaptik protein homeostazı ve nöronal plastisite süreçlerinde görev almaktadır. Bu hastalıklar, aynı kromozomal bölgenin ebeveyn kökenine bağlı olarak farklı fenotipler oluşturabileceğini gösteren klasik genomik imprinting örnekleri arasında yer almaktadır. Hücresel düzeyde epigenetik imprinting mekanizmaları, ubiquitin–proteazom sistemi, sinaptik plastisite ve nörogelişimsel gen ekspresyon kontrolü etkilenmektedir. Güncel tedavi yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici olmakla birlikte; özellikle Angelman sendromunda UBE3A reaktivasyonu, antisense

oligonükleotid temelli tedaviler ve gen ekspresyonunu hedefleyen moleküler stratejiler translasyonel araştırma alanları arasında yer almaktadır [70, 71].

1.5. Mitokondriyal Hastalıklar

Mitokondriyal hastalıklar; enerji metabolizması, oksidatif fosforilasyon ve hücresel stres yanıtı süreçlerindeki bozukluklarla ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [72]. Bu hastalıklarda hem mitokondriyal DNA (mtDNA)'da yer alan genler hem de mitokondriyal fonksiyonlardan sorumlu nükleer genler etkilenebilmektedir. Heteroplazmi, eşik etkisi, replikatif segregasyon ve dokuya özgü enerji gereksinimi klinik değişkenliğin temel belirleyicileri arasında yer almaktadır [72, 73]. Hücresel düzeyde oksidatif fosforilasyon bozukluğu, ATP üretim yetersizliği, reaktif oksijen türlerinde artış, mitokondriyal dinamiklerde bozulma ve apoptotik stres yanıtlarında değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Klinik fenotipler nöromüsküler tutulumdan multisistemik organ yetmezliğine kadar geniş bir spektrum göstermektedir [73].

1.5.1. MELAS Sendromu

Mitokondriyal Ensefalomiyopati, Laktik Asidoz ve İnme-benzeri Ataklar (MELAS) sendromu, çoğunlukla mtDNA'da yer alan MT-TL1 genindeki m.3243A>G varyantı ile ilişkili mitokondriyal hastalıktır [73]. MT-TL1 geni, mitokondriyal tRNA-Leu(UUR) molekülünü kodlamaktadır. Bu varyant, mitokondriyal protein sentezini, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin biyogenezini ve elektron transport zinciri işlevlerini bozabilmektedir [72]. Mitokondriyal enerji homeostazının bozulması sonucunda ATP üretiminde azalma, laktat birikimi ve yüksek enerji gereksinimi olan dokularda işlev kaybı gelişmektedir. Klinik fenotip; laktik asidoz, epileptik nöbetler, inme benzeri ataklar, kas güçsüzlüğü ve ilerleyici nörolojik etkilenim ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici olup arginin/sitrülin desteği, metabolik destek tedavileri ve mitokondri hedefli translasyonel yaklaşımlar değerlendirilmektedir [74].

1.5.2. Leber Herediter Optik Nöropatisi (LHON)

Leber Herediter Optik Nöropatisi (LHON), mtDNA'da yer alan MT-ND1, MT-ND4 ve MT-ND6 genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili mitokondriyal optik nöropatidir [75, 76]. LHON'da en sık saptanan mtDNA varyantları, mitokondriyal elektron transport zincirinin kompleks I alt birimlerini kodlayan genlerde yer almaktadır. Kompleks I fonksiyon bozukluğu; retinal ganglion hücrelerinde ATP üretimini azaltmakta ve reaktif oksijen türlerinin artışına neden olmaktadır [72]. Hücresel düzeyde mitokondriyal enerji yetersizliği,

oksidatif stres ve retinal ganglion hücre dejenerasyonu gelişmektedir. Klinik fenotip ani veya subakut santral görme kaybı ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları arasında idebenon gibi mitokondri hedefli antioksidan tedaviler yer almakta; ayrıca gen tedavisi ve mitokondriyal biyogenezi hedefleyen translasyonel stratejiler araştırılmaktadır [76].

1.5.3. Leigh Sendromu

Leigh sendromu, mtDNA veya nükleer genlerdeki çok sayıda farklı patojenik varyantla ilişkili ağır nörometabolik hastalıktır [77]. SURF1, NDUFS, NDUFV, MT-ATP6 *ve* PDHA1 gibi genler hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bu genler; oksidatif fosforilasyon kompleksleri, kompleks IV biyogenezi, kompleks I işlevi ve pirüvat metabolizması gibi mitokondriyal enerji üretim süreçlerinde görev almaktadır. Bunun sonucunda ATP üretim yetersizliği, laktik asidoz, nöronal enerji krizi ve özellikle bazal ganglionlar ile beyin sapında nörodejeneratif etkilenim gelişmektedir. Klinik fenotip; psikomotor gerileme, hipotoni, solunum bozuklukları, distoni ve ilerleyici nörolojik etkilenim ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici metabolik tedavilere, vitamin/kofaktör desteğine ve genotipe özgü translasyonel stratejilere dayanmaktadır [78].

1.5.4. POLG İlişkili Hastalıklar

POLG ilişkili hastalıklar, 15q26.1 bölgesinde lokalize olan POLG genindeki patojenik varyantlarla ilişkili heterojen mitokondriyal hastalık grubudur [79]. POLG geni, mtDNA replikasyonundan sorumlu mitokondriyal DNA polimeraz gama'nın katalitik alt birimini kodlamaktadır. Bu enzim, mtDNA replikasyonu ve tamirinde temel rol oynamaktadır. POLG mutasyonları; mtDNA delesyonları, mtDNA kopya sayısında azalma ve mitokondriyal solunum zinciri yetersizliği ile sonuçlanabilmektedir. Klinik fenotip; epileptik ensefalopati, ataksi, periferik nöropati, karaciğer yetmezliği, progresif eksternal oftalmopleji ve nörometabolik bozukluklar şeklinde geniş değişkenlik gösterebilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici olup özellikle valproat kullanımından kaçınılması kritik önem taşımaktadır; ayrıca genotipe özgü mitokondriyal tedavi stratejileri ve hedefe yönelik translasyonel yaklaşımlar araştırılmaktadır [80].

1.6. Onkolojik ve Tümör Predispozisyon Hastalıkları

Nadir kanserler, düşük prevalanslarına rağmen yüksek biyolojik heterojenite, sınırlı hasta kohortları ve kısıtlı klinik veri nedeniyle translasyonel onkolojinin önemli çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır [81]. Bu hastalıklarda onkogen aktivasyonu, tümör baskılayıcı gen kaybı, reseptör tirozin kinaz

sinyalizasyonu, RAS–mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu, fosfoinozitid 3-kinaz–protein kinaz B–rapamisinin mekanistik hedefi (PI3K–AKT–mTOR) sinyal yolu, DNA tamir bozuklukları ve tümör mikroçevresi dinamikleri belirleyici moleküler süreçler arasında yer almaktadır. Genomik profilleme, tek hücreli tümör analizleri ve tümör mikroçevresine yönelik multi-omik yaklaşımlar, nadir tümörlerin biyolojik heterojenitesinin ve hedeflenebilir moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır [82].

1.6.1. Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST)

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), çoğunlukla 4q12 bölgesinde lokalize olan KIT geni veya yine 4q12 bölgesinde yer alan PDGFRA genindeki fonksiyon kazanımına yol açan mutasyonlarla ilişkili mezenkimal tümörlerdir [83, 84]. KIT geni, CD117 olarak da bilinen reseptör tirozin kinazı; PDGFRA geni ise trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa proteinini kodlamaktadır. Bu mutasyonlar; liganddan bağımsız reseptör aktivasyonuna ve RAS–MAPK, PI3K–AKT–mTOR ile JAK–STAT sinyal yollarının sürekli uyarılmasına neden olmaktadır [84]. Hücresel düzeyde interstisyel Cajal hücrelerinden köken alan proliferasyon artışı ve tümör gelişimi ortaya çıkmaktadır. Klinik fenotip; gastrointestinal kanama, karın ağrısı, abdominal kitle ve metastatik hastalık ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında imatinib, sunitinib, regorafenib ve ripretinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır [85].

1.6.2. Mezotelyoma

Mezotelyoma, çoğunlukla asbest maruziyeti ile ilişkili olmakla birlikte BAP1, NF2 ve CDKN2A gibi tümör baskılayıcı genlerdeki değişikliklerle moleküler düzeyde ilişkilendirilebilen agresif malignitedir [86]. BAP1 geni 3p21.1 bölgesinde yer almakta olup kromatin düzenlenmesi ve DNA hasar yanıtında görev alan deubiquitinaz proteinini kodlamaktadır. NF2 geni 22q12.2 bölgesinde lokalizedir ve merlin proteinini kodlayarak hücre temas inhibisyonu ile Hippo sinyal yolunda rol oynamaktadır. CDKN2A ise 9p21.3 bölgesinde yer almakta olup p16INK4a/p14ARF aracılığıyla hücre döngüsü kontrolünü düzenlemektedir [87]. Bu genlerdeki kayıplar; genomik instabilite, kontrolsüz proliferasyon ve apoptoz direnci gelişimine katkı sağlayabilmektedir. Klinik olarak plevral kalınlaşma, dispne, göğüs ağrısı ve progresif malign plevral hastalık görülebilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımları arasında kemoterapi, immünoterapi ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile radyoterapi kombinasyonları yer almaktadır [86].

1.6.3. Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), 17q11.2 bölgesinde lokalize olan NF1 genindeki fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlarla ilişkili otozomal dominant tümör predispozisyon sendromudur [88]. NF1 geni, neurofibromin proteinini kodlamaktadır. Neurofibromin; RAS-GTP'nin RAS-GDP'ye dönüşümünü hızlandıran GTPaz aktive edici protein işlevi görerek RAS–MAPK sinyal yolunu negatif yönde düzenlemektedir [89]. NF1 fonksiyon kaybı; RAS aktivasyonuna, MAPK sinyalizasyonunda artışa, Schwann hücresi proliferasyonuna ve tümör gelişimine yol açmaktadır. Klinik fenotip; café-au-lait lekeleri, nörofibromlar, Lisch nodülleri, öğrenme güçlüğü ve malign periferik sinir kılıfı tümörü gelişme riski ile karakterizedir. Güncel hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında özellikle pleksiform nörofibromlarda mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz (MEK) inhibitörleri, başta selumetinib olmak üzere önemli terapötik seçenekler arasında yer almaktadır [90]. Ayrıca NF1 geninin 17q11.2 bölgesinde lokalize olduğu, neurofibromin proteinini kodladığı ve RAS–MAPK sinyal yolunun düzenlenmesinde rol oynadığı literatürde belirtilmektedir [89].

1.7. Nadir Kardiyovasküler Hastalıklar

Nadir kardiyovasküler hastalıklar, kanalopatiler, kardiyomiyopatiler ve vasküler yeniden şekillenme süreçleriyle ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [91]. Bu hastalıklarda iyon kanal genleri, sarkomer proteinleri, vasküler büyüme faktörü sinyalizasyonu, transforme edici büyüme faktörü beta/kemik morfogenetik protein (TGF-β/BMP) yolu, endotelyal homeostaz ve hücre–matriks etkileşimleri temel moleküler belirleyiciler arasında yer almaktadır [92]. Hücresel düzeyde iyon akımı bozuklukları, sarkomer organizasyon kaybı, fibrotik yeniden şekillenme, endotelyal disfonksiyon ve vasküler proliferatif süreçler gelişebilmektedir. Klinik fenotipler aritmi, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm riski ve progresif vasküler komplikasyonlar şeklinde geniş bir spektrum göstermektedir [91].

1.7.1. Brugada Sendromu

Brugada sendromu, 3p22.2 bölgesinde lokalize olan SCN5A genindeki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal kardiyak kanalopatidir [93]. SCN5A geni, kardiyak voltaj kapılı sodyum kanalı Nav1.5 alfa alt birimini kodlamaktadır. Fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar; kardiyomiyositlerde faz 0 depolarizasyon akımını azaltmakta, aksiyon potansiyeli iletimini bozmakta ve ventriküler aritmilere yatkınlık oluşturmaktadır [94]. Hücresel düzeyde kardiyak iletim gecikmesi, elektriksel heterojenite ve ventriküler fibrilasyon riski gelişmektedir. Klinik fenotip; senkop, gece uykuda ani kardiyak ölüm ve karakteristik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ile karakterizedir.

Güncel tedavi yaklaşımlarında yüksek riskli hastalarda implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör kullanımı temel yaklaşımı oluşturmakta; ayrıca ateş kontrolü ve seçilmiş olgularda kinidin tedavisi uygulanabilmektedir [95].

1.7.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), özellikle 2q33 bölgesinde lokalize olan BMPR2 genindeki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal veya idiyopatik vasküler hastalık formu gösterebilmektedir [96]. BMPR2 geni, kemik morfogenetik protein reseptörü tip II proteinini kodlamaktadır. Bu reseptör, transforme edici büyüme faktörü beta/kemik morfogenetik protein (TGF-β/BMP) sinyal ailesinin bir üyesi olup pulmoner arter düz kas hücreleri ve endotelyal hücrelerde proliferasyon–apoptoz dengesinin düzenlenmesinde görev almaktadır [97]. BMPR2 fonksiyon kaybı; vasküler düz kas proliferasyonu, endotelyal disfonksiyon, inflamasyon ve pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile sonuçlanmaktadır. Klinik fenotip; progresif efor dispnesi, sağ ventrikül yüklenmesi, sağ kalp yetmezliği ve yüksek mortalite riski ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, prostasiklin analogları ve seçilmiş hastalarda gen/yolak hedefli translasyonel stratejiler değerlendirilmektedir [96].

1.8. Solunum Sistemi Hastalıkları

Nadir solunum sistemi hastalıkları; fibrotik süreçler, hava yolu bozuklukları, vasküler yeniden şekillenme ve alveoler homeostaz bozuklukları ile ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [98]. Bu hastalıklarda alveoler epitel yenilenmesi, sürfaktan metabolizması, mTOR sinyal yolu, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) aracılı makrofaj fonksiyonu ve doku fibrozisi belirleyici moleküler mekanizmalar arasında yer almaktadır [99]. Hücresel düzeyde epitel hasarı, anormal doku onarımı, fibroblast aktivasyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve alveoler immün homeostaz bozukluğu gelişebilmektedir. Klinik fenotipler progresif solunum yetmezliği, diffüz parankimal akciğer hastalığı, alveoler infiltrasyon ve pulmoner fibrozis ile karakterize olabilmektedir [98, 99].

1.8.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), tek genli bir hastalık olmamakla birlikte TERT, TERC, RTEL1, PARN, SFTPC, SFTPA2 ve MUC5B promotor varyantları gibi genetik faktörlerle ilişkilendirilebilen kompleks fibrotik akciğer hastalığıdır [100]. Telomer biyolojisi ile ilişkili genlerdeki bozukluklar; alveoler epitel hücrelerinde replikatif stres, telomer kısalması ve hücresel senesensi artırabilmektedir. Sürfaktan protein genlerindeki varyantlar ise protein katlanma

stresi ve endoplazmik retikulum stresine yol açabilmektedir [99]. Hücresel düzeyde tekrarlayan alveoler epitel hasarı, fibroblast aktivasyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve progresif fibrozis gelişmektedir. Klinik fenotip progresif dispne, restriktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında antifibrotik ajanlar olan pirfenidon ve nintedanib kullanılmaktadır [100].

1.8.2. Lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM)

Lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM), TSC1 veya özellikle TSC2 genlerindeki germline ya da somatik mutasyonlarla ilişkili, mTOR sinyal yolunun düzensiz aktivasyonu ile karakterize nadir kistik akciğer hastalığıdır [101]. TSC2 mutasyonları daha sık bildirilmektedir. Hamartin–tuberin kompleksinin fonksiyon kaybı, rapamisinin mekanistik hedefi kompleksi 1 (mTORC1) aktivasyonunu artırarak düz kas benzeri LAM hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır. Hücresel düzeyde mTOR aracılı hücre büyümesi, lenfanjiyogenez ve progresif kistik akciğer destrüksiyonu gelişmektedir. Klinik fenotip; dispne, tekrarlayan pnömotoraks, şilotoraks ve ilerleyici solunum yetmezliği ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında sirolimus gibi mTOR inhibitörleri hastalık progresyonunu yavaşlatabilmektedir [102].

1.8.3. Pulmoner Alveoler Proteinozis (PAP)

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP), çoğunlukla granülosit–makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sinyalizasyonunun bozulmasıyla ilişkili alveoler makrofaj disfonksiyonu hastalığıdır [103]. Otoimmün formda GM-CSF'ye karşı gelişen otoantikorlar temel patogenetik mekanizmayı oluşturmaktadır. Kalıtsal formlarda ise CSF2RA veya CSF2RB genlerindeki patojenik varyantlar GM-CSF reseptör sinyalizasyonunu bozabilmektedir. CSF2RA geni Xp22.33/Yp11.3 bölgesinde, CSF2RB geni ise 22q12.3 bölgesinde lokalizedir. GM-CSF sinyalizasyonunun bozulması sonucunda alveoler makrofajların sürfaktan temizleme kapasitesi azalmakta ve alveol içerisinde lipoproteinöz materyal birikimi gelişmektedir [104]. Klinik fenotip; progresif dispne, öksürük, hipoksemi ve enfeksiyon yatkınlığı ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları arasında tüm akciğer lavajı, inhaler veya subkutan GM-CSF uygulamaları ve seçilmiş olgularda hedefe yönelik immünomodülatör stratejiler yer almaktadır [103].

1.9. Endokrin ve Hormonal Düzenleme Hastalıkları

Nadir endokrin hastalıklar; hormon sentezi, salgılanması veya reseptör sinyalizasyonundaki bozukluklarla ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [91]. Bu hastalıklarda hipofizer transkripsiyon programları,

steroidogenez, G protein aracılı sinyal iletimi, reseptör duyarlılığı ve hormonal geri bildirim mekanizmaları moleküler patogenezin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Hücresel düzeyde hormon biyosentezi bozukluğu, reseptör aktivasyon kusurları, ikinci haberci sistemlerinde değişiklikler ve endokrin organ gelişiminde anomaliler gelişebilmektedir. Klinik fenotipler büyüme-gelişme bozuklukları, metabolik dengesizlikler, pubertal anomaliler ve multisistemik endokrin etkilenim ile karakterize olabilmektedir [105].

1.9.1. Akromegali

Akromegali, çoğunlukla somatotrop hipofiz adenomlarından kaynaklanan ve GNAS genindeki somatik aktive edici mutasyonlarla ilişkili olabilen endokrin hastalıktır. GNAS geni 20q13.32 bölgesinde lokalizedir ve uyarıcı G proteini alfa (Gsα) alt birimini kodlamaktadır. GNAS aktivasyonu, siklik adenozin monofosfat/protein kinaz A (cAMP/PKA) sinyal yolunu artırarak büyüme hormonu (GH) salgısını uyarabilmektedir. Artmış GH düzeyleri karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretimini artırmakta; IGF-1 ise kemik, yumuşak doku, kardiyovasküler sistem ve metabolik dokularda proliferatif etkiler oluşturmaktadır [106]. Klinik fenotip; akral büyüme, yüz hatlarında kabalaşma, kardiyometabolik komplikasyonlar ve uyku apnesi ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında cerrahi tedaviye ek olarak somatostatin analogları, GH reseptör antagonisti pegvisomant ve dopamin agonistleri kullanılmaktadır [107].

1.9.2. Addison Hastalığı

Primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), çoğunlukla otoimmün adrenal korteks yıkımıyla ilişkili olmakla birlikte, bazı genetik formlarda CYP21A2, CYP11A1, NR0B1 veya ABCD1 gibi genlerdeki bozukluklarla da ilişkili olabilmektedir [108]. CYP21A2 geni 6p21.33 bölgesinde yer almakta olup 21-hidroksilaz enzimini kodlamaktadır; bu enzim kortizol ve aldosteron sentezinde görev almaktadır. NR0B1 geni ise Xp21.2 bölgesinde lokalizedir ve adrenal gelişim için kritik öneme sahip DAX1 nükleer reseptör proteinini kodlamaktadır. Hücresel düzeyde steroidogenez bozukluğu, adrenal korteks yetersizliği ve glukokortikoid/mineralokortikoid eksikliği gelişmektedir. Klinik fenotip; hiperpigmentasyon, hipotansiyon, hiponatremi, hiperkalemi ve adrenal kriz ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımında hidrokortizon ve fludrokortizon replasmanı temel yaklaşımı oluşturmaktadır [109].

1.9.3. Psödohipoparatiroidizm

Psödohipoparatiroidizm, 20q13.32 bölgesinde lokalize olan GNAS genindeki mutasyonlar veya imprinting bozuklukları ile ilişkili, hormon

direnci ile karakterize nadir endokrin hastalıktır [110]. GNAS geni, Gsα alt birimini kodlamaktadır. Gsα proteini, paratiroid hormon (PTH) reseptörü gibi G protein bağlı reseptörlerden adenilat siklaz–cAMP sinyal yoluna iletimde görev almaktadır. GNAS fonksiyon bozukluğu, özellikle böbrek proksimal tübüllerinde PTH yanıtının azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH düzeyleri gelişmektedir [111]. Klinik fenotip; Albright kalıtsal osteodistrofisi, brakidaktili, kısa boy, obezite ve nörolojik etkilenim ile karakterize olabilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında kalsiyum ve aktif D vitamini analogları temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır [110].

1.10. Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

Nadir kas-iskelet sistemi hastalıkları, bağ dokusu, kemik matriksi ve kas yapısındaki moleküler bozukluklarla ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [112]. Bu hastalıklarda kollajen biyosentezi, kemik morfogenetik protein (BMP) sinyalizasyonu, kas membran stabilitesi, kalsiyum homeostazı, ekstrasellüler matriks organizasyonu ve kas rejenerasyonu temel moleküler süreçler arasında yer almaktadır [113]. Hücresel düzeyde matriks bütünlüğü kaybı, mekanik stabilite bozukluğu, kas liflerinde dejenerasyon ve anormal kemik yeniden şekillenmesi gelişebilmektedir. Klinik fenotipler kemik kırılganlığı, kas güçsüzlüğü, progresif deformiteler ve hareket kısıtlılığı ile karakterize olabilmektedir [112, 113].

1.10.1. Osteogenesis Imperfecta

Osteogenesis imperfecta, çoğunlukla 17q21.33 bölgesindeki COL1A1 ve 7q21.3 bölgesindeki COL1A2 genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal kemik kırılganlığı hastalığıdır [112]. COL1A1 ve COL1A2 genleri, tip I kollajenin alfa zincirlerini kodlamaktadır. Mutasyonlar, kollajen miktarında azalma veya anormal kollajen üçlü heliks yapısının oluşmasına neden olabilmektedir. Hücresel düzeyde kemik matriks mineralizasyonunda bozulma, osteoblast fonksiyonlarında değişiklik ve bağ dokusu dayanıklılığında azalma gelişmektedir [114]. Klinik fenotip; tekrarlayan kırıklar, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, işitme kaybı ve iskelet deformiteleri ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında bifosfonatlar, ortopedik girişimler ve fizik tedavi temel uygulamalar arasında yer almakta; ayrıca gen ve hücre temelli translasyonel stratejiler araştırılmaktadır [112].

1.10.2. Fibrodisplazi Ossifikans Progresiva (FOP)

Fibrodisplazi ossifikans progresiva (FOP), 2q24.1 bölgesinde lokalize olan ACVR1 genindeki fonksiyon kazanımına yol açan mutasyonlarla ilişkili

heterotopik ossifikasyon hastalığıdır [115]. ACVR1 geni, activin A reseptör tip I/ALK2 olarak bilinen kemik morfogenetik protein (BMP) tip I reseptörünü kodlamaktadır. Mutasyonlar; BMP sinyal yolunun uygunsuz aktivasyonuna ve yumuşak dokularda osteoblastik farklılaşmanın tetiklenmesine neden olmaktadır [116]. Hücresel düzeyde kas, tendon ve ligament dokularında inflamasyon sonrası ektopik kemik oluşumu gelişmektedir. Klinik fenotip; çocukluk çağında başlayan ağrılı alevlenmeler, ilerleyici eklem hareket kısıtlılığı ve solunum mekaniklerinde bozulma ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında travmadan kaçınma, inflamatuvar alevlenmelerin kontrolü ve retinoik asit reseptör gama agonisti palovarotene gibi hedefe yönelik translasyonel stratejiler öne çıkmaktadır [117].

1.10.3. Duchenne Müsküler Distrofi (DMD)

Duchenne müsküler distrofi (DMD), Xp21.2 bölgesinde lokalize olan DMD genindeki okuma çerçevesini bozan delesyonlar, anlamsız mutasyonlar veya çerçeve kayması mutasyonları ile ilişkili X'e bağlı resesif kas hastalığıdır [118]. DMD geni distrofin proteinini kodlamaktadır. Distrofin; kas hücresi sitoskeletonunu sarkolemmaya ve ekstrasellüler matrikse bağlayan distrofin–glikoprotein kompleksinin temel bileşenidir. Distrofin eksikliği; kas membran stabilitesini bozmakta, kas kasılması sırasında sarkolemmal hasar, hücre içine kalsiyum girişi, inflamasyon, nekroz ve fibroadipoz doku ile yer değiştirme süreçlerine neden olmaktadır. Klinik fenotip; ilerleyici kas güçsüzlüğü, Gowers bulgusu, baldır psödohipertrofisi, kardiyomiyopati ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları arasında kortikosteroid tedavileri, ekzon atlama temelli antisense oligonükleotid uygulamaları, anlamsız mutasyon baskılama stratejileri, mikro-distrofin gen tedavileri ve kardiyopulmoner destek yaklaşımları yer almaktadır [119].

1.11. Gastrointestinal Hastalıklar

Nadir gastrointestinal hastalıklar, motilite bozuklukları, mukozal bariyer kusurları ve enterik sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [120]. Bu hastalıklarda enterik nöron gelişimi, düz kas kontraktilitesi, epitel bariyer fonksiyonu, otoimmün nöropati, mitokondriyal enerji metabolizması ve mikrobiyota–immün sistem etkileşimleri önemli moleküler süreçler arasında yer almaktadır [121]. Hücresel düzeyde nöronal migrasyon kusurları, nöromüsküler iletim bozuklukları, epitel bütünlüğünde kayıp ve kronik inflamatuvar süreçler gelişebilmektedir. Klinik fenotipler bağırsak motilite bozuklukları, malabsorpsiyon, kronik konstipasyon, intestinal obstrüksiyon ve progresif gastrointestinal disfonksiyon ile karakterize olabilmektedir [120, 121].

1.11.1. Akalazya

Akalazya, çoğu olguda tek bir gen bozukluğu ile açıklanamayan ve özofagus miyenterik pleksusundaki inhibitör nöron kaybı ile ilişkili nöromüsküler motilite hastalığıdır [122]. Moleküler düzeyde nitrik oksit sentaz aracılı inhibitör sinyalizasyonun azalması, enterik nöron dejenerasyonu, otoimmün mekanizmalar ve bazı HLA ilişkili yatkınlık faktörleri tartışılmaktadır [123]. Hücresel düzeyde alt özofagus sfinkterinde gevşeme yetersizliği ve özofagus gövdesinde peristaltizm kaybı gelişmektedir. Klinik fenotip; disfaji, regürjitasyon, göğüs ağrısı ve kilo kaybı ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında pnömatik dilatasyon, laparoskopik Heller miyotomisi, peroral endoskopik miyotomi (POEM) ve botulinum toksin uygulamaları kullanılmaktadır [122].

1.11.2. Kronik İdiyopatik Bağırsak Psödo-obstrüksiyonu (CIPO)

Kronik idiyopatik bağırsak psödo-obstrüksiyonu (CIPO), enterik sinir sistemi, bağırsak düz kası veya interstisyel Cajal hücrelerini etkileyen genetik, mitokondriyal, otoimmün veya dejeneratif mekanizmalarla ilişkili heterojen motilite bozukluğudur [121]. ACTG2 gibi düz kas aktin genleri, FLNA, TYMP ve bazı mitokondriyal genetik bozukluklar psödo-obstrüksiyon fenotipleriyle ilişkilendirilebilmektedir. ACTG2 geni 2p13.1 bölgesinde lokalizedir ve gama-2 aktin proteinini kodlamaktadır; bu protein bağırsak düz kas kontraktilitesinde önemli rol oynamaktadır [124]. Hücresel düzeyde bağırsak düz kas kontraktilitesinde bozulma, enterik nöromüsküler koordinasyon kaybı ve intestinal içeriğin ilerletilememesi gelişmektedir. Klinik fenotip; abdominal şişkinlik, kusma, kabızlık veya ishal atakları, malnütrisyon ve bağırsak yetmezliği ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında beslenme desteği, prokinetik ajanlar, enfeksiyon kontrolü, seçilmiş cerrahi girişimler ve ağır olgularda intestinal transplantasyon değerlendirilmektedir [125].

1.12. Dermatolojik Hastalıklar

Nadir dermatolojik hastalıklar, epidermal bariyer bütünlüğü, keratinizasyon süreçleri ve dermoepidermal bağlantı bozuklukları ile ilişkili heterojen hastalık grubunu oluşturmaktadır [126]. Bu hastalıklarda keratin ara filamentleri, hemidesmozom yapıları, kollajen ağları, laminin kompleksleri, desmozomal adezyon proteinleri ve immün aracılı epidermal bütünlük mekanizmaları belirleyici moleküler süreçler arasında yer almaktadır [127]. Hücresel düzeyde epidermal stabilite kaybı, hücre–hücre adezyon bozukluğu, bariyer disfonksiyonu ve kronik inflamasyon gelişebilmektedir. Klinik fenotipler deri frajilitesi, bül oluşumu, hiperkeratoz, kronik yara iyileşme bozukluğu ve enfeksiyon yatkınlığı ile karakterize olabilmektedir [126, 127].

1.12.1. Epidermolizis Bülloza

Epidermolizis bülloza, klinik alt tipe göre KRT5, KRT14, LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1 veya COL7A1 gibi genlerdeki patojenik varyantlarla ilişkili kalıtsal mekanik kırılganlık hastalığıdır [127]. KRT5 ve KRT14 genleri bazal keratinosit ara filament proteinlerini; laminin (LAMA3, LAMB3 ve LAMC2) genleri dermoepidermal bağlantı komplekslerini; COL7A1 geni ise tip VII kollajeni kodlamaktadır. Tip VII kollajen, bağlayıcı fibrillerin temel bileşeni olup epidermis ile dermis arasındaki mekanik bağlantının sağlanmasında görev almaktadır. Mutasyon tipi hastalığın alt tipine göre yanlış anlamlı, anlamsız, çerçeve kayması veya kesim-birleşme bölgesi (splice-site) değişiklikleri şeklinde olabilmektedir [128]. Hücresel düzeyde keratinosit bütünlüğünün bozulması, dermoepidermal ayrışma, bül oluşumu, kronik yara ve skar gelişimi ortaya çıkmaktadır. Klinik fenotip; travma ile bül oluşumu, mukozal tutulum, pseudosindaktili, beslenme güçlüğü ve skuamöz hücreli karsinom gelişme riski ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında yara bakımı ve enfeksiyon kontrolüne ek olarak protein replasmanı, hücre tedavileri, gen düzeltme stratejileri ve COL7A1 hedefli gen tedavileri araştırılmaktadır [129].

1.12.2. Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris, desmozomal adezyon proteinleri olan desmoglein-3 ve sıklıkla desmoglein-1'e karşı gelişen otoantikorlarla ilişkili edinsel otoimmün büllöz hastalıktır [130]. DSG3 ve DSG1 genleri, 18q12.1 bölgesinde lokalize olan ve desmoglein proteinlerini kodlayan gen kümesi içerisinde yer almaktadır. Bu proteinler, keratinositler arasındaki desmozomal hücre–hücre bağlantılarının korunmasında temel rol oynamaktadır. Otoantikorlar desmoglein işlevini bozarak akantolize, intraepidermal ayrışmaya ve gevşek bül oluşumuna neden olmaktadır [131]. Hücresel düzeyde keratinositler arası adezyon kaybı gelişmekte ve epidermal bütünlük bozulmaktadır. Klinik fenotip; ağız mukozasında ağrılı erozyonlar, deride yaygın flasid büller, sıvı kaybı ve sekonder enfeksiyon riski ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımlarında sistemik kortikosteroidler, rituksimab, immünsupresif ajanlar ve destekleyici yara bakımı uygulanmaktadır [130].

1.12.3. Filaggrin İlişkili Bariyer Hastalıkları

Filaggrin ilişkili bariyer bozuklukları, 1q21.3 bölgesindeki epidermal diferansiyasyon kompleksi içerisinde yer alan FLG genindeki fonksiyon kaybına yol açan varyantlarla ilişkilidir [126]. FLG geni profilaggrin/filaggrin proteinini kodlamaktadır. Filaggrin; keratin filamentlerinin agregasyonu, stratum corneum yapısının oluşumu, doğal nemlendirici faktörlerin üretimi ve

epidermal bariyer bütünlüğünün korunmasında temel rol oynamaktadır. FLG fonksiyon kaybı transepidermal su kaybını artırmakta, alerjen penetrasyonunu kolaylaştırmakta ve tip 2 inflamatuvar immün yanıtı tetikleyebilmektedir [132]. Hücresel düzeyde epidermal bariyer disfonksiyonu, mikrobiyal kolonizasyon artışı ve kronik inflamasyon gelişmektedir. Klinik fenotip; atopik dermatit, iktiyozis vulgaris ve alerjik hastalıklara yatkınlık ile ilişkilidir. Güncel tedavi yaklaşımlarında bariyer onarıcı emoliyanlar, antiinflamatuvar topikal tedaviler ve ağır atopik dermatit olgularında interlökin-4/interlökin-13 (IL-4/IL-13) yolunu hedefleyen biyolojik ajanlar kullanılmaktadır [126].

2. Yapay Zekâ, Multi-Omik Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri

Nadir hastalık biyolojisinin yüksek heterojenitesi, çok katmanlı biyolojik veri entegrasyonunu zorunlu hale getirmiştir [133]. Günümüzde genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, görüntüleme ve elektronik sağlık kaydı verilerinin birlikte analiz edilmesi modern biyoinformatik sistemlerin temel çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır [48]. Genetik ve moleküler biyoloji temelli klinik nadir hastalık atlası yaklaşımında her hastalık; gen lokalizasyonu, mutasyon tipi, protein/enzim fonksiyonu, etkilenen biyolojik yolak, hücresel patogenez ve klinik fenotip arasındaki ilişki üzerinden modellenmelidir. Bu yapı yalnızca tanısal sınıflandırmayı değil, aynı zamanda biyobelirteç geliştirme, hasta alt gruplarının belirlenmesi, tedavi yanıtının öngörülmesi ve hedefe yönelik translasyonel stratejilerin tasarlanmasını da desteklemektedir [133]. Graf nöral ağları, multimodal yapay zekâ sistemleri, dijital fenotipleme platformları ve açıklanabilir yapay zekâ yaklaşımları; genotip–fenotip ilişkilerinin modellenmesine, hasta alt gruplarının belirlenmesine ve terapötik hedeflerin tanımlanmasına katkı sağlamaktadır [134]. Bunun yanı sıra organoid modeller, indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) sistemleri, CRISPR temelli fonksiyonel genomik taramalar, dijital ikiz yaklaşımları ve federe öğrenme altyapıları; hassas tıp uygulamalarının nadir hastalıklarda daha etkin biçimde kullanılmasına olanak sağlamaktadır [48].

3. Sonuç

Modern nadir hastalık sınıflandırmaları, yalnızca organ sistemi veya klinik semptom temelli kategoriler olmaktan uzaklaşarak moleküler biyoloji, sistem biyolojisi, multi-omik analizler ve yapay zekâ destekli hesaplamalı biyoloji yaklaşımları doğrultusunda yeniden şekillenmektedir. Bu nedenle klinik sistem temelli sınıflandırmanın gen adı, kromozomal lokalizasyon, protein/enzim ürünü, moleküler fonksiyon, mutasyon tipi, etkilenen sinyal yolağı, hücresel mekanizma, klinik fenotip ve hedefe yönelik tedavi ekseninde yeniden yapılandırılması bu yaklaşımı klasik klinik sınıflandırma anlayışının

ötesine taşımakta ve genetik ile moleküler biyoloji temelli bütünleşik bir nadir hastalık atlasına dönüştürmektedir [48, 133]. Bu bütünleşik yapı yalnızca nadir hastalıkların tanımlanmasını değil, hastalık mekanizmalarının sistem düzeyinde anlaşılmasını, moleküler alt grupların belirlenmesini, biyobelirteçlerin geliştirilmesini ve hasta-spesifik hassas tıp stratejilerinin oluşturulmasını destekleyen güçlü bir translasyonel biyomedikal çerçeve sunmaktadır. Ayrıca yapay zekâ destekli çok katmanlı veri entegrasyonu, fonksiyonel genomik yaklaşımlar ve dijital fenotipleme sistemleri; gelecekte nadir hastalıkların daha erken tanınmasına, dinamik risk öngörüsüne ve kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilecektir [133].

Kaynakça

1. Hasin, Y., Seldin, M., & Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology, 18*(1), 83. https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1
2. Lim, J., Park, C., Kim, M., Kim, H., Kim, J., & Lee, D.-S. (2024). Advances in single-cell omics and multiomics for high-resolution molecular profiling. *Experimental & Molecular Medicine, 56*, 515–526. https://doi.org/10.1038/s12276-024-01186-2
3. Barabási, A.-L., Gulbahce, N., & Loscalzo, J. (2011). Network medicine: A network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics, 12*(1), 56–68. https://doi.org/10.1038/nrg2918
4. Wallace, D. C., Fan, W., & Procaccio, V. (2010). Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annual Review of Pathology, 5*, 297–348. https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314
5. Zoghbi, H. Y., & Orr, H. T. (2000). Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 217–247. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.217
6. Hipp, M. S., Park, S.-H., & Hartl, F. U. (2014). Proteostasis impairment in protein-misfolding and aggregation diseases. *Trends in Cell Biology, 24*(9), 506–514. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.05.003
7. Liddelow, S. A., & Barres, B. A. (2017). Reactive astrocytes: Production, function, and therapeutic potential. *Immunity, 46*(6), 957–967. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.006
8. Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. L. (2026). *Spinal muscular atrophy*. In M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. Retrieved May 25, 2026, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/
9. Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy. *Neurologic Clinics, 33*(4), 831–846. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004
10. Singh, R. N., Howell, M. D., Ottesen, E. W., & Singh, N. N. (2017). Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms, 1860*(3), 299–315. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2016.12.008
11. Hoy, S. M. (2019). *Onasemnogene abeparvovec: First global approval*. *Drugs, 79*(11), 1255–1262. https://doi.org/10.1007/s40265-019-01162-5
12. Darras, B. T., Masson, R., Mazurkiewicz-Bełdzińska, M., et al. (2021). Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *New England Journal of Medicine, 385*(5), 427–435. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047

13. Caldeira Brás, I., Dawson, J., Kay, C., et al. (2026). *Huntington disease*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305

14. McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: A clinical review. *European Journal of Neurology, 25*(1), 24–34. https://doi.org/10.1111/ene.13413

15. Saudou, F., & Humbert, S. (2016). The biology of huntingtin. *Neuron, 89*(5), 910–926. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003

16. Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology, 10*(1), 83–98. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3

17. Tabrizi, S. J., Leavitt, B. R., Landwehrmeyer, G. B., et al. (2019). Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *New England Journal of Medicine, 380*(24), 2307–2316. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900907

18. Farag, M., Tabrizi, S. J., & Wild, E. J. (2025). *Huntington's disease clinical trials update: March 2025*. *Journal of Huntington's Disease, 14*(2), 191–206. https://doi.org/10.1177/18796397251337000

19. Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., et al. (2010). *Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature*. *Annals of Neurology, 68*(6), 944–950. https://doi.org/10.1002/ana.22124

20. Shahbazian, M. D., & Huda Y. Zoghbi (2002). Rett syndrome and MeCP2: Linking epigenetics and neuronal function. *American Journal of Human Genetics, 71*(6), 1259–1272. https://doi.org/10.1086/345360

21. Lyst, M. J., & Bird, A. (2015). *Rett syndrome: A complex disorder with simple roots*. *Nature Reviews Genetics, 16*(5), 261–275. https://doi.org/10.1038/nrg3897

22. Allison, K., Maletic-Savatic, M., & Pehlivan, D. (2024). MECP2-related disorders while gene-based therapies are on the horizon. *Frontiers in Genetics, 15*, 1332469. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1332469

23. Brunklaus, A., Ellis, R., Reavey, E., Forbes, G. H., & Zuberi, S. M. (2012). Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain, 135*(8), 2329–2336. https://doi.org/10.1093/brain/aws151

24. Catterall, W. A. (2014). Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 54*, 317–338. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140232

25. Lim, B. C., Hwang, H., Kim, H., Chae, J. H., Choi, J., Kim, K. J., Hwang, Y. S., Yum, M. S., & Ko, T. S. (2015). Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving SCN1A: Migrating partial

seizures of infancy or atypical Dravet syndrome? *Epilepsy Research, 109*, 34–39. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.008

26. Henske, E. P., Jó wiak, S., Kingswood, J. C., Sampson, J. R., & Thiele, E. A. (2016). Tuberous sclerosis complex. *Nature Reviews Disease Primers, 2*, 16035. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3
27. Rosner, M., Freilinger, A., Lubec, G., & Hengstschläger, M. (2005). The tuberous sclerosis genes, TSC1 and TSC2, trigger different gene expression responses. *International Journal of Oncology, 27*(5), 1411–1424. https://doi.org/10.3892/ijo.27.5.1411
28. Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D. M., Vockley, J., & Blau, N. (2019). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in Medicine, 21*(1), 102–106. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8
29. Saudubray, J.-M., van den Berghe, G., & Walter, J. H. (2012). *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment* (5th ed.). Springer.
30. Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet, 376*(9750), 1417–1427. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0
31. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., et al. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine, 16*(2), 188–200. https://doi.org/10.1038/gim.2013.157
32. Martinez, M., Harding, C. O., Schwank, G., & Thöny, B. (2024). *State-of-the-art 2023 on gene therapy for phenylketonuria*. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 47*(1), 80–92. https://doi.org/10.1002/jimd.12651
33. Kenneson, A., Osara, Y., Pringle, T., Youngborg, L., & Singh, R. H. (2018). *Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry*. *Molecular Genetics and Metabolism Reports, 15*, 22–27. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.01.001
34. Frazier, D. M., Allgeier, C., Homer, C., Marriage, B. J., Ogata, B., Rohr, F., Splett, P. L., Stembridge, A., Singh, R. H., & Nutrition Management Guidelines for MSUD Subcommittee. (2014). Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism, 112*(3), 210–217. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006
35. Blackburn, P. R., Gass, J. M., Vairo, F. P. E., Farnham, K. M., Atwal, H. K., Macklin, S., Klee, E. W., Atwal, P. S., & Berry, S. A. (2017). Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics, 10*, 57–66. https://doi.org/10.2147/TACG.S125962
36. Costa, A., Mulas, O., & Caocci, G. (2026). Gaucher disease: The hematologist's perspective of a multisystemic disorder. *Annals of Hematology*. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s00277-026-06977-3
37. Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C.,

Billette de Villemeur, T., Berger, M., & Fain, O. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences, 18*(2), 441. https://doi.org/10.3390/ijms18020441

38. Sidransky, E., & Lopez, G. (2012). The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology, 11*(11), 986–998. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70190-4

39. Desnick, R. J., Ioannou, Y. A., & Eng, C. M. (2001). Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed., pp. 3733–3774). McGraw-Hill.

40. Germain, D. P. (2010). Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 5*, 30. https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30

41. Kishnani, P. S., Hwu, W.-L., Mandel, H., Nicolino, M., Yong, F., & Corzo, D. (2006). A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of Pediatrics, 148*(5), 671–676. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033

42. van der Ploeg, A. T., & Reuser, A. J. J. (2008). Pompe's disease. *The Lancet, 372*(9646), 1342–1353. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X

43. Kishnani, PS., Corzo, D., Nicolino, M., Byrne, B., Mandel, H., Hwu, WL., Leslie, N., Levine, J., Spencer, C., McDonald, M., Li, J., Dumontier, J., Halberthal, M., Chien, YH., Hopkin, R., Vijayaraghavan, S., Gruskin, D., Bartholomew, D., van der Ploeg, A., ... Wraith, JE. (2007). Recombinant human acid alpha-glucosidase - Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*, *68*(2), 99-109. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04

44. Colella, P. (2024). Advances in Pompe disease treatment: From enzyme replacement to gene therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy, 28*(6), 703–719. https://doi.org/10.1007/s40291-024-00733-x

45. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., et al. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies expert committee. *Journal of Clinical Immunology, 40*(1), 24–64. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x

46. Brodin, P., & Davis, M. M. (2017). Human immune system variation. *Nature Reviews Immunology, 17*(1), 21–29. https://doi.org/10.1038/nri.2016.125

47. O'Neill, L. A. J., Kishton, R. J., & Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology, 16*(9), 553–565. https://doi.org/10.1038/nri.2016.70

48. Rood, J. E., Maartens, A., Hupalowska, A., et al. (2022). Impact of the Human Cell Atlas on medicine. *Nature Medicine, 28*(12), 2486–2496. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02104-7

49. Fischer, A., Notarangelo, L. D., Neven, B., Cavazzana, M., & Puck, J. M. (2015). Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nature Reviews Disease Primers, 1*, 15061. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.61

50. Cicalese, M. P., Ferrua, F., Castagnaro, L., Pajno, R., Barzaghi, F., Giannelli, S., Dionisio, F., Brigida, I., Bonopane, M., Casiraghi, M., Tabucchi, A., Carlucci, F., Grunebaum, E., Cohen, A., Aiuti, A., & Roncarolo, M. G. (2016). Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood, 128*(1), 45–54. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-688226

51. Holland, S. M., DeLeo, F. R., Elloumi, H. Z., Hsu, A. P., Uzel, G., Brodsky, N., Freeman, A. F., Demidowich, A., Davis, J., Turner, M. L., Anderson, V. L., Darnell, D. N., Welch, P. A., Kuhns, D. B., Frucht, D. M., Malech, H. L., Gallin, J. I., Kobayashi, S. D., Whitney, A. R., … Grimbacher, B. (2007). STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New England Journal of Medicine, 357*(16), 1608–1619. https://doi.org/10.1056/NEJMoa073687

52. Minegishi, Y. (2009). Hyper-IgE syndrome. *Current Opinion in Immunology, 21*(5), 487–492. https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.07.013

53. Shohat, M., & Halpern, G. J. (2011). *Familial Mediterranean fever—A review*. *Genetics in Medicine, 13*(6), 487–498. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182060456

54. Aksentijevich, I., Putnam, C. D., Remmers, E. F., Mueller, J. L., Le, J., Kolodner, R. D., Moak, Z., Chuang, M., Austin, F., Goldbach-Mansky, R., Hoffman, H. M., & Kastner, D. L. (2007). *The clinical continuum of cryopyrinopathies: Novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model*. *Arthritis & Rheumatism, 56*(4), 1273–1285. https://doi.org/10.1002/art.22491

55. Akin, H., Onay, H., Turker, E., Cogulu, O., & Ozkinay, F. (2010). *MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey*. *Molecular Biology Reports, 37*(1), 93–98. https://doi.org/10.1007/s11033-009-9543-1

56. Ozen, S., Demirkaya, E., Erer, B., et al. (2016). *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever*. *Annals of the Rheumatic Diseases, 75*(4), 644–651. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690

57. Kuemmerle-Deschner, J. B. (2015). CAPS—Pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Seminars in Immunopathology, 37*(4), 377–385. https://doi.org/10.1007/s00281-015-0491-7

58. Broderick, L., De Nardo, D., Franklin, B. S., Hoffman, H. M., & Latz, E. (2015). The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annual Review of Pathology, 10*, 395–424. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040431

59. Cudrici, C., Deuitch, N., & Aksentijevich, I. (2020). Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Current perspectives. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(9), 3263. https://doi.org/10.3390/ijms21093263

60. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity, 96*, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001

61. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Costa Reis, P., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology, 12*(12), 716–730. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186

62. Lupski, J. R. (2015). Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environmental and Molecular Mutagenesis, 56*(5), 419–436. https://doi.org/10.1002/em.21943

63. Spielmann, M., Lupiáñez, D. G., & Mundlos, S. (2018). Structural variation in the 3D genome. *Nature Reviews Genetics, 19*(7), 453–467. https://doi.org/10.1038/s41576-018-0007-0

64. Cretu Stancu, M., van Roosmalen, M. J., Renkens, I., Nieboer, M. M., Middelkamp, S., de Ligt, J., Pregno, G., Giachino, D., Mandrile, G., Valle-Inclan, J. E., Korzelius, J., de Bruijn, E., Cuppen, E., & Talkowski, M. E. (2017). Mapping and phasing of structural variation in patient genomes using nanopore sequencing. *Nature Communications, 8*, 1326. https://doi.org/10.1038/s41467-017-01343-4

65. Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers, 6*(1), 9. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7

66. Hithersay, R., Startin, C. M., Hamburg, S., Mok, K. Y., Hardy, J., Fisher, E. M. C., & Strydom, A. (2019). Association of dementia with mortality among adults with Down syndrome older than 35 years. *JAMA Neurology, 76*(2), 152–160. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3616

67. Mainardi, P. C. (2006). Cri du Chat syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 1*, 33. https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-33

68. Corcuera-Flores, J.-R., Castellanos-Cosano, L., Torres-Lagares, D., Serrera-Figallo, M. Á., Rodríguez-Caballero, Á., & Machuca-Portillo, G. (2016). A systematic review of the oral and craniofacial manifestations of cri du chat syndrome. *Clinical Anatomy, 29*(5), 555–560. https://doi.org/10.1002/ca.22654

69. Buiting, K. (2010). Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 154C*(3), 365–376. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30273

70. Bird, L. M. (2014). Angelman syndrome: Review of clinical and molecular aspects. *The Application of Clinical Genetics, 7*, 93–104. https://doi.org/10.2147/TACG.S57386

71. Hipp, J. F., Bacino, C. A., Bird, L. M., et al. (2025). The UBE3A-ATS antisense oligonucleotide rugonersen in children with Angelman syndrome: A phase 1 trial. *Nature Medicine, 31*, 2936–2945. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03784-7

72. Wallace, D. C., Fan, W., & Procaccio, V. (2010). Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annual Review of Pathology, 5*, 297–348. https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314

73. Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Suomalainen, A., Thorburn, D. R., Zeviani, M., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers, 2*, 16080. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80

74. El-Hattab, A. W., Adesina, A. M., Jones, J., & Scaglia, F. (2015). MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism, 116*(1–2), 4–12. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004

75. Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (1993). *Leber hereditary optic neuropathy*. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. PMID: 20301353.

76. Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (2016). Leber hereditary optic neuropathy. In L. Bindoff & M. Mancuso (Eds.), *Mitochondrial case studies: Underlying mechanisms and diagnosis* (pp. 55–64). Elsevier https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800877-5.00007-3

77. Lake, N. J., Compton, A. G., Rahman, S., & Thorburn, D. R. (2016). Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Annals of Neurology, 79*(2), 190–203. https://doi.org/10.1002/ana.24551

78. Rahman, S., Blok, R.B., Dahl, H.-.-H.M., Danks, D.M., Kirby, D.M., Chow, C.W., Christodoulou, J. and Thorburn, D.R. (1996), Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol., 39: 343-351. https://doi.org/10.1002/ana.410390311

79. Stumpf, J. D., & Copeland, W. C. (2011). Mitochondrial DNA replication and disease: Insights from DNA polymerase γ mutations. *Cellular and Molecular Life Sciences, 68*(2), 219–233. https://doi.org/10.1007/s00018-010-0530-4

80. Rahman, S., & Copeland, W. C. (2019). POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nature Reviews Neurology, 15*(1), 40–52. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0101-0

81. Gatta, G., van der Zwan, J. M., Casali, P. G., Siesling, S., Dei Tos, A. P., Kunkler, I., Otter, R., Licitra, L., Mallone, S., Tavilla, A., Trama, A., &

Capocaccia, R. (2011). Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *European Journal of Cancer, 47*(17), 2493–2511. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.008

82. Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

83. Ricci, R. (2016). Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hereditary Cancer in Clinical Practice, 14*, 15. https://doi.org/10.1186/s13053-016-0055-4

84. Joensuu, H., Hohenberger, P., & Corless, C. L. (2013). Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet, 382*(9896), 973–983. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3

85. Casali, P. G., Abecassis, N., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J. V. M. G., Brodowicz, T., Broto, J. M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., … ESMO Guidelines Committee. (2022). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology, 33*(1), 20–33. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005

86. Carbone, M., Adusumilli, P. S., Alexander, H. R., Baas, P., Bardelli, F., Bononi, A., Bueno, R., Felley-Bosco, E., Galateau-Sallé, F., Jablons, D., Mansfield, A. S., Minaai, M., de Perrot, M., Pesavento, P., Rusch, V., Severson, D. T., Taioli, E., Tsao, A., Woodard, G., … Yang, H. (2019). Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 69*(5), 402–429. https://doi.org/10.3322/caac.21572

87. Hmeljak, J., Sanchez-Vega, F., Hoadley, K. A., Shih, J., Stewart, C., Heiman, D., Tarpey, P., Danilova, L., Drill, E., Gibb, E. A., Bowlby, R., Kanchi, K.-L., Cherniack, A. D., Robertson, A. G., Benz, C., Burns, K. H., Laird, P. W., Kucherlapati, R., Kwiatkowski, D. J., … Cancer Genome Atlas Research Network. (2018). Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discovery, 8*(12), 1548–1565. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0804

88. Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., & Johnson, K. J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers, 3*, 17004. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4

89. Ratner, N., & Miller, S. J. (2015). A RASopathy gene commonly mutated in cancer: The neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer, 15*(5), 290–301. https://doi.org/10.1038/nrc3911

90. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Bornhorst, M., Shah, A. C., Martin, S., Roderick, M. C., Pichard, D. C., Carbonell, A., Paul, S. M., Therrien, J., Kapustina, O., Heisey, K., Clapp, D. W., … Widemann, B. C. (2020). Selumetinib in

children with inoperable plexiform neurofibromas. *New England Journal of Medicine, 382*(15), 1430–1442. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735

91. Christidi, A., & Mavrogeni, S. (2022). Rare metabolic and endocrine diseases with cardiovascular involvement: Insights from cardiovascular magnetic resonance—A review. *Hormone and Metabolic Research, 54*(6), 339–353. https://doi.org/10.1055/a-1846-4878
92. McNally, E. M., & Mestroni, L. (2017). Dilated cardiomyopathy: Genetic determinants and mechanisms. *Circulation Research, 121*(7), 731–748. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
93. Antzelevitch, C., Brugada, P., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Corrado, D., Gussak, I., LeMarec, H., Nademanee, K., Perez Riera, A. R., Shimizu, W., Schulze-Bahr, E., Tan, H., & Wilde, A. (2005). Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation, 111*(5), 659–670. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51
94. Brugada, J., Campuzano, O., Arbelo, E., Sarquella-Brugada, G., & Brugada, R. (2018). Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology, 72*(9), 1046–1059. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.037
95. Gourraud, J.-B., Barc, J., Thollet, A., Le Marec, H., & Probst, V. (2017). Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Archives of Cardiovascular Diseases, 110*(3), 188–195. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.09.009
96. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., … Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal, 43*(38), 3618–3731. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237
97. Morrell, N. W., Aldred, M. A., & Chung, W. K. (2019). Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal, 53*(1), 1801899. https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018
98. Griese, M. (2018). Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review, 27*(147), 170100. https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2017
99. Meyer, K. C. (2017). Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Review of Respiratory Medicine, 11*(5), 343–359. https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1312346

100. Kropski, J. A., & Blackwell, T. S. (2019). Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Review of Medicine, 70*, 211–224. https://doi.org/10.1146/annurev-med-041317-102715

101. Henske, E. P., & McCormack, F. X. (2012). Lymphangioleiomyomatosis—A wolf in sheep's clothing. *The Journal of Clinical Investigation, 122*(11), 3807–3816. https://doi.org/10.1172/JCI58709

102. McCormack, F. X., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L. G., Strange, C., Nakata, K., Barker, A. F., et al. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine, 364*(17), 1595–1606. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100391

103. Trapnell, B. C., Nakata, K., Bonella, F., Campo, I., Griese, M., Hamilton, J., Wang, T., & Morgan, C. (2019). Pulmonary alveolar proteinosis. *Nature Reviews Disease Primers, 5*(1), 16. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0066-3

104. Suzuki, T., Sakagami, T., Rubin, B. K., Nogee, L. M., Wood, R. E., Zimmerman, S. L., Smolarek, T., Dishop, M. K., Wert, S. E., Whitsett, J. A., Grabowski, G., Carey, B. C., Stevens, C., van der Loo, J. C. M., & Trapnell, B. C. (2008). Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in *CSF2RA*. *Journal of Experimental Medicine, 205*(12), 2703–2710. https://doi.org/10.1084/jem.20080990

105. Jameson, J. L., & De Groot, L. J. (2016). *Endocrinology: Adult and pediatric* (7th ed.). Elsevier.

106. Melmed, S. (2020). Pituitary-tumor endocrinopathies. *New England Journal of Medicine, 382*(10), 937–950. https://doi.org/10.1056/NEJMra1810772

107. Giustina, A., Biermasz, N., Casanueva, F. F., et al. (2024). Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary, 27*(1), 7–22. https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1

108. Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). Adrenal insufficiency. *The Lancet, 397*(10274), 613–629. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7

109. Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., & Torpy, D. J. (2016). Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 101*(2), 364–389. https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710

110. Mantovani, G., Bastepe, M., Monk, D., et al. (2018). Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology, 14*(8), 476–500. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0

111. Turan, S., & Bastepe, M. (2015). GNAS spectrum of disorders. *Current Osteoporosis Reports, 13*(3), 146–158. https://doi.org/10.1007/s11914-015-0268-x

112. Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet, 387*(10028), 1657–1671. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X

113. Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet, 359*(9307), 687–695. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7

114. Rodriguez Celin, M., Steiner, R. D., & Basel, D. (2025). *COL1A1- and COL1A2-related osteogenesis imperfecta*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/

115. Shore, E. M., Xu, M., Feldman, G. J., Fenstermacher, D. A., Cho, T.-J., Choi, I. H., Connor, J. M., Delai, P., Glaser, D. L., LeMerrer, M., Morhart, R., Rogers, J. G., Smith, R., Triffitt, J. T., Urtizberea, J. A., Zasloff, M., Brown, M. A., & Kaplan, F. S. (2006). A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature Genetics, 38*(5), 525–527. https://doi.org/10.1038/ng1783

116. Kaplan, F. S., Pignolo, R. J., & Shore, E. M. (2013). From mysteries to medicines: Drug development for fibrodysplasia ossificans progressiva. *Expert Opinion on Orphan Drugs, 1*(8), 637–649. https://doi.org/10.1517/21678707.2013.825208

117. Kaplan, F. S., Pignolo, R. J., Al Mukaddam, M. M., & Shore, E. M. (2017). Hard targets for a second skeleton: Therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Expert Opinion on Orphan Drugs, 5*(4), 291–294. https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1304211

118. Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet, 359*(9307), 687–695. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7

119. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers, 7*(1), 13. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3

120. Shah, H., Shah, R., Rathod, M., Parekh, K., & Dudhat, K. (2024). Unravelling the complex interplay of genetic environmental factors in Hirschsprung's diseases. *Hospital and Clinical Management, 3*(1). https://doi.org/10.58489/2836-2292/011

121. Knowles, C. H., De Giorgio, R., Kapur, R. P., Bruder, E., Farrugia, G., Geboes, K., Lindberg, G., Martin, J. E., Meier-Ruge, W. A., Milla, P. J., Smith, V. V., Vandervinden, J.-M., & Veress, B. (2013). The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: Report on behalf

of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut, 59*(7), 882–887. https://doi.org/10.1136/gut.2009.200444

122. Oude Nijhuis, R. A. B., Zaninotto, G., Roman, S., Boeckxstaens, G. E., Fockens, P., Langendam, M. W., Plumb, A. A., Smout, A. J. P. M., Targarona, E. M., Trukhmanov, A. S., Weusten, B. L. A. M., & Bredenoord, A. J. (2020). European guideline on achalasia – UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterology Journal, 8*(1), 13–33. https://doi.org/10.1177/2050640620903213

123. Boeckxstaens, G. E., Zaninotto, G., & Richter, J. E. (2014). Achalasia. *The Lancet, 383*(9911), 83–93. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60651-0

124. Thorson, W., Diaz-Horta, O., Foster, J., II, Spiliopoulos, M., Quintero, R., Farooq, A., Blanton, S., & Tekin, M. (2014). *De novo ACTG2 mutations cause congenital distended bladder, microcolon, and intestinal hypoperistalsis*. *Human Genetics, 133*(6), 737–742. https://doi.org/10.1007/s00439-013-1406-0

125. Di Nardo, G., Di Lorenzo, C., Lauro, A., Stanghellini, V., Thapar, N., Karunaratne, T. B., & Staiano, A. (2017). Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: Diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterology & Motility, 29*(8), e12945. https://doi.org/10.1111/nmo.12945

126. Stefanovic, N., & Irvine, A. D. (2024). Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 132*(2), 187–195. https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009

127. Has, C., & Bruckner-Tuderman, L. (2014). The genetics of skin fragility. *Annual Review of Genomics and Human Genetics, 15*, 245–268. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025540

128. Fine, J.-D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Moss, C., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., … Zambruno, G. (2014). Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology, 70*(6), 1103–1126. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903

129. Prodinger, C., Reichelt, J., Bauer, J. W., & Laimer, M. (2019). Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Experimental Dermatology, 28*(10), 1176–1189. https://doi.org/10.1111/exd.13979

130. Didona, D., Maglie, R., Eming, R., & Hertl, M. (2019). Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology, 10*, 1418. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418

131. Kasperkiewicz, M., Ellebrecht, C. T., Takahashi, H., Yamagami, J., Zillikens, D., Payne, A. S., & Amagai, M. (2017). Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers, 3*, 17026. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.26

132. Irvine, A. D., McLean, W. H. I., & Leung, D. Y. M. (2011). Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New England Journal of Medicine, 365*(14), 1315–1327. https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040

133. Lu, C., Li, Y., & Du, Q. (2026). Toward a pre-disease state-centered new paradigm in multi-omics research. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, qzag016. https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzag016

134. Schmidt, A., Danyel, M., Grundmann, K., Brunet, T., Klinkhammer, H., Hsieh, T.-C., Engels, H., Peters, S., Knaus, A., Moosa, S., Averdunk, L., Boschann, F., Sczakiel, H. L., Schwartzmann, S., Mensah, M. A., Pantel, J. T., Holtgrewe, M., Bösch, A., Weiß, C., … Wagner, M. (2024). Next-generation phenotyping integrated in a national framework for patients with ultrarare disorders improves genetic diagnostics and yields new molecular findings. *Nature Genetics, 56*, 1644–1653. https://doi.org/10.1038/s41588-024-01836-1

Bölüm 5

Nadir Hastalıklarda Entegre Multi-Omik ve Yapay Zekâ: Moleküler Mekanizmalardan Hassas Tanı ve Dijital Fenotiplemeye Geçiş

Naciye Selcen Bayramcı[1]

Özet

Nadir hastalıklar, bireysel düzeyde düşük prevalans göstermelerine karşın küresel ölçekte yüksek hastalık yükü oluşturarak modern biyomedikal araştırmaların temel paradokslarından birini temsil etmektedir. İnsan Genom Projesi sonrası dönemde tüm ekzom ve tüm genom dizileme teknolojilerinin klinik uygulamaya girmesi, moleküler tanı kapasitesini önemli ölçüde artırmış olsa da, hastaların önemli bir kısmı hâlen kesin genetik tanıya ulaştırılamamaktadır. Bu durum yalnızca teknik sınırlılıklardan değil, aynı zamanda gen-merkezli ve lineer genotip-fenotip varsayımına dayalı modellerin hastalık biyolojisinin çok katmanlı ve dinamik doğasını yeterince yansıtamamasından kaynaklanmaktadır. Güncel bulgular, nadir hastalıkların genom, epigenom, transkriptom, proteom, metabolom ve mikrobiyom katmanları arasında ortaya çıkan karmaşık düzen bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, makine öğrenmesi ve derin öğrenme tabanlı yapay zekâ yaklaşımları ile desteklenen entegre multi-omik analizler, hastalık mekanizmalarının modellenmesinde yeni bir metodolojik paradigma sunmaktadır. Bununla birlikte, yüksek boyutlu veri yapısı, sınırlı örneklem büyüklüğü, teknik heterojenlik, batch etkileri ve nedensel çıkarım kısıtları (korelasyon-nedensellik ayrımı ve karıştırıcı değişken etkileri) önemli analitik zorluklar oluşturmaktadır. Ayrıca, dijital fenotipleme yaklaşımları aracılığıyla klinik ve davranışsal verilerin sürekli ve yüksek çözünürlüklü izlenmesi, hastalıkların dinamik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu gelişmeler, nadir hastalıklarda daha doğru tanı, daha güçlü mekanistik modelleme ve hassas tıp uygulamalarına geçiş açısından kritik öneme sahiptir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5471

1. Gen-Merkezli Modellerden Yapay Zekâ Destekli Sistem Biyolojisine: Nadir Hastalık Araştırmalarında Güncel Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri

Nadir hastalıklar, dünya genelinde 300 milyondan fazla bireyi etkilemesine rağmen, bireysel prevalanslarının düşük olması nedeniyle uzun süre gen merkezli araştırma paradigmaları içerisinde ele alınmıştır [1, 2]. Buna karşın, bu hastalık grubunun sağlık sistemleri üzerindeki toplam yükü göz önüne alındığında, moleküler mekanizmaların daha bütüncül yaklaşımlarla yeniden değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojilerindeki önemli ilerlemelere rağmen, hastaların yaklaşık %40–60'ı hâlâ kesin bir moleküler tanıya ulaştırılamamaktadır [1, 3]. Bu durum, klasik genotip–fenotip korelasyonlarına dayalı indirgemeci modellerin sınırlılıklarını açık biçimde göstermektedir [4].

Bu tanısal boşluk, biyolojik sistemlerin yalnızca tekil gen etkileri üzerinden değil, çok katmanlı ve dinamik moleküler etkileşim ağları aracılığıyla şekillendiğini ortaya koyan sistem biyolojisi yaklaşımının önemini artırmıştır. Güncel bulgular, fenotiplerin genom, epigenom, transkriptom ve proteom gibi farklı omik katmanlar arasındaki karmaşık etkileşimlerin emergent çıktısı olduğunu; özellikle gen–gen etkileşimleri, epistaz ve düzenleyici ağların bu süreçte merkezi rol oynadığını göstermektedir [1]. Bu bağlamda sistem biyolojisi, hastalık fenotiplerinin açıklanmasında indirgemeci modellere kıyasla daha kapsamlı ve açıklayıcı bir çerçeve sunmaktadır [5].

Son yıllarda bu paradigma değişimi, yapay zekâ ve multi-omik entegrasyon teknolojilerindeki gelişmelerle önemli ölçüde hız kazanmıştır [6]. Özellikle derin öğrenme tabanlı modeller ve çok modlu öğrenme yaklaşımları, genomik, transkriptomik, epigenomik ve proteomik veriler arasındaki yüksek boyutlu ilişkilerin modellenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu yaklaşımlar, klasik istatistiksel korelasyon temelli analizlerin ötesine geçerek biyolojik ağların dinamik yeniden yapılandırılmasını ve sistem düzeyinde ilişkilerin ortaya konulmasını mümkün kılmaktadır [2, 3]. Böylece multi-omik entegrasyon, yalnızca veri analizi yaklaşımı olmaktan çıkarak sistem biyolojisinin hesaplamalı temel bileşeni hâline gelmektedir [1].

Bu teknolojik ilerlemelerin klinik yansımaları özellikle nadir hastalıklarda belirginleşmektedir. Yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemleri, hasta stratifikasyonu, biyobelirteç keşfi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde translasyonel bir köprü görevi görmektedir [7, 8]. Bu sistemler, fenotipik heterojenitenin daha doğru sınıflandırılmasına olanak sağlayarak tanısal gecikmeleri azaltma potansiyeli taşımaktadır [5]. Buna ek olarak, Küresel Genomik ve Sağlık Birliği (Global Alliance for Genomics and

Health, GA4GH), Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu (International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC) ve İnsan Hücre Atlası (Human Cell Atlas, HCA) gibi uluslararası konsorsiyumlar, genomik verilerin standartizasyonu, etik kullanımı ve birlikte çalışabilirliği için küresel ölçekli çerçeveler geliştirerek federatif veri ekosisteminin temel mimarisini oluşturmaktadır [9]. Genomics England ve All of Us Araştırma Programı gibi büyük ölçekli ulusal genomik girişimler ise geniş popülasyon temelli kohortlar üzerinden nadir hastalıkların moleküler epidemiyolojisinin ve genotip–fenotip ilişkilerinin daha ayrıntılı çözülmesine katkı sağlamaktadır [2].

Bu çok katmanlı yapı, verinin merkezî olarak taşınmadan analiz edilmesine olanak tanıyan federatif veri paylaşım modelleri üzerine inşa edilmektedir [10, 11]. Bu bağlamda Avrupa Genom-Fenotip Arşivi (European Genome-phenome Archive, EGA), UK Biobank ve Genotip-Fenotip Veritabanı (Database of Genotypes and Phenotypes, dbGaP) gibi büyük ölçekli biyobankalar ve veri arşivleri, kontrollü erişim, standartlaştırılmış veri yönetimi ve yeniden kullanım ilkeleri ile küresel genomik veri altyapısının kritik bileşenlerini oluşturmaktadır [9]. Ayrıca Hasta Eşleştirme Ağı (Matchmaker Exchange) gibi uluslararası ağlar, nadir hastalıklarda gen keşfi ve fenotip temelli hasta eşleştirme süreçlerini hızlandırarak fonksiyonel veri entegrasyonunu desteklemektedir [2].

GA4GH tarafından geliştirilen Beacon protokolü, Veri Kullanım Ontolojisi (Data Use Ontology, DUO) gibi standartlar, veri erişiminin ve kullanımının semantik olarak tanımlanmasını mümkün kılarak gizliliği koruyan analiz yaklaşımlarını güçlendirmektedir. Bu federatif mimari, yapay zekâ ve federatif öğrenme tabanlı analitik yöntemlerle birleşerek çok merkezli ve çok boyutlu omik verilerden klinik olarak anlamlı biyobelirteçlerin çıkarılmasını hızlandırmaktadır [9, 11]. Bununla birlikte, yüksek boyutlu biyolojik verilerin kullanımı önemli etik, hukuki ve teknik sorunları da beraberinde getirmektedir. Veri güvenliği, hasta mahremiyeti ve yapay zekâ algoritmalarında şeffaflık eksikliği, bu alandaki temel sorun alanları arasında yer almaktadır [9, 11]. Özellikle algoritmik önyargı ve veri temsiliyet problemleri, klinik uygulamaların güvenilirliğini doğrudan etkileyebilecek kritik faktörlerdir. Bu nedenle etik yönetişim çerçevelerinin ve veri standartlarının geliştirilmesi, multi-omik temelli hassas tıp uygulamalarının sürdürülebilirliği açısından zorunludur [10, 12].

Sonuç olarak bu çok katmanlı ve entegre yapı, büyük ölçekli omik verilerin translasyonel araştırmalara ve klinik karar destek sistemlerine entegrasyonunu hızlandırarak küresel genomik veri ekosistemini güçlendirmektedir. Giderek artan yapay zekâ destekli analiz yaklaşımları, genetik varyantlar ile fenotipler arasındaki doğrusal olmayan ilişkilerin daha hassas biçimde modellenmesine

olanak tanımakta ve sistem biyolojisi temelli kişiselleştirilmiş tıp paradigmalarının gelişimini desteklemektedir [7].

Sistem biyolojisi ve multi-omik entegrasyonunun yapay zekâ destekli analitik çerçevelerle derinleşmesi beklenmektedir [13]. Transformer tabanlı mimariler ve çok modlu öğrenme yaklaşımları, biyolojik sistemlerin çok katmanlı yapısının daha doğru modellenmesini mümkün kılmaktadır. Bu gelişmeler, genetik varyantlar ile fenotipler arasındaki karmaşık ilişkilerin daha hassas biçimde ortaya konulmasına katkı sağlamaktadır [6, 7]. Ayrıca klinik karar destek sistemlerinde yapay zekâ entegrasyonu giderek güçlenmekte olup, bu sistemler hasta stratifikasyonu ve kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının geliştirilmesinde önemli bir translasyonel araç haline gelmektedir. Hasta merkezli yaklaşımlar ise multi-omik profillemenin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda hastalık progresyonunun öngörülmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde dinamik bir araç olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Bu bütünleşik çerçeve, gen-merkezli modellerden sistem biyolojisi ve yapay zekâ destekli multi-omik yaklaşımlara geçişin yalnızca teknolojik değil, aynı zamanda kavramsal bir paradigma değişimi olduğunu ortaya koymaktadır [14].

2. Multi-Omik ve Entegrasyon Stratejileri

Multi-omik yaklaşım, sistem biyolojisi temelli bir çerçevede genomdan metaboloma uzanan; epigenom, transkriptom, proteom ve mikrobiyom dâhil olmak üzere biyolojik katmanların bütüncül olarak analiz edilmesini ve bu katmanlar arasındaki fonksiyonel ilişkilerin ortaya konmasını hedefler [4]. Bu yaklaşım, biyolojik sistemlerin tekil bileşenler yerine ağ temelli ve çok katmanlı organizasyon üzerinden anlaşılmasını mümkün kılar. Entegrasyon stratejileri, veri işleme düzeyine göre erken, orta ve geç entegrasyon olmak üzere üç temel kategoriye ayrılmaktadır. Erken entegrasyon veri düzeyinde birleştirmeye, orta entegrasyon latent uzay temsillerine dayalı modellemeye (otoenkoderler, varyasyonel otoenkoderler ve derin temsil öğrenme yaklaşımları dahil), geç entegrasyon ise çıktı düzeyinde birleştirmeye karşılık gelmektedir. Buna ek olarak, biyolojik etkileşim ağlarını doğrudan modelleyen ağ tabanlı yaklaşımlar (protein–protein etkileşim ağları ve gen düzenleyici ağlar gibi) giderek daha fazla kullanılmaktadır [4, 15]. Bu yöntemlerin her biri, veri yapısına özgü istatistiksel özellikler, gürültüye dayanıklılık ve biyolojik ağ bütünlüğünü koruma kapasitesi açısından farklı avantajlar sunmaktadır. Ancak veri heterojenitesi ve bağlama bağımlılık, tek bir optimal entegrasyon yaklaşımının tanımlanmasını sınırlamaktadır [16, 17]. Bu nedenle yöntem seçimi; veri setinin biyolojik bağlamı, teknik varyasyon düzeyi, hesaplamalı kısıtlar ve model mimarisinin genelleme kapasitesi dikkate alınarak yapılmalıdır

[15]. Bu çerçevede, multi-omik veri üretim teknolojilerinin özellikleri ve veri kaynaklı yapısal sınırlılıklar entegrasyon performansını doğrudan belirleyen kritik faktörlerdir.

2.1. Multi-Omik Teknolojileri ve Veri Yapısal Sınırlılıklar

Multi-omik analizler; yeni nesil dizileme, uzun okuma teknolojileri, kütle spektrometrisi temelli proteomik platformlar, metabolomik profilleme, tek hücre dizileme, mekânsal transkriptomik ve epigenomik teknolojiler ile desteklenmektedir [7]. Bu teknolojiler, biyolojik sistemlerin hücresel ve moleküler düzeyde yüksek çözünürlüklü haritalanmasını sağlayarak sistem biyolojisi paradigmasının temelini oluşturur. Bununla birlikte, bu yüksek boyutlu veri yapıları önemli analitik sınırlılıklar içerir. Batch etkileri, veri seyrekliği, eksik veri matrisleri ve platformlar arası standardizasyon eksikliği, veri entegrasyonunun doğruluğunu doğrudan etkileyen temel sorunlardır [16-18].

Geleneksel bulk omik yaklaşımlar, hücresel heterojeniteyi ortalama sinyaller üzerinden temsil ederek düşük frekanslı varyantların ve hücre tipine özgü imzaların maskelenmesine neden olmaktadır [19]. Buna karşılık tek hücre ve mekânsal omik teknolojiler, doku içi hücresel heterojeniteyi yüksek çözünürlükte ortaya koyarak özellikle nadir hastalıkların patogenezinde kritik olan somatik mozaizm ve hücresel çeşitliliğin ortaya çıkarılmasını mümkün kılmaktadır [20, 21].

Güncel çalışmalar, biyolojik varyasyonun yalnızca doku düzeyinde değil, aynı doku içindeki hücresel alt popülasyonlar düzeyinde de belirgin olduğunu göstermektedir [22]. Bu durum, analizlerin hücre düzeyine indirgenmesini ve somatik mozaizm ile hücresel heterojenitenin sistematik olarak modellenmesini zorunlu kılmaktadır [23].

2.2. Somatik Mozaizm ve Hücresel Heterojenite

Somatik mozaizm, postzigotik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve aynı birey içerisinde genetik olarak farklı hücre klonlarının bulunması ile karakterize edilen bir genomik heterojenite formudur. Bu yapı, bireyin gelişimsel süreç boyunca biriken mutasyonlarla şekillenen dinamik bir hücresel mozaik oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle nadir hastalıklar bağlamında, patojenik varyantların düşük alel frekanslarında sınırlı hücre popülasyonlarında bulunması, fenotipik penetrans ve klinik heterojeniteyi doğrudan etkilemektedir [24]. Bulk omik yaklaşımlar, hücresel sinyallerin ortalamasını alması nedeniyle gerçek biyolojik heterojeniteyi maskeleyerek bu yapıyı çözümlemede yetersiz kalmaktadır. Buna karşılık tek hücre ve mekânsal omik teknolojiler, doku içi klonal yapıyı

çözümleyerek somatik mozaizmin gizli bileşenlerini ortaya çıkarmaktadır [25]. Hücresel heterojenite ise yalnızca genetik varyasyonlardan değil, epigenetik yeniden programlama, transkripsiyonel gürültü ve mikroçevresel etkileşimlerden kaynaklanan dinamik bir süreçtir [17]. Bu karmaşık yapı, multi-omik entegrasyonun açıklayıcılığını artırırken aynı zamanda yüksek boyutlu veri analizinde ciddi metodolojik zorluklar doğurmaktadır. Modaliteler arası ölçek uyumsuzluğu, batch etkileri ve sinyal-gürültü oranındaki değişkenlik, entegratif analizlerin temel sınırlılıkları arasında yer almaktadır [26]. Bu nedenle latent değişken modelleri, varyasyon ayrıştırma yaklaşımları ve derin öğrenme tabanlı yöntemler hücresel sinyallerin ayrıştırılmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır [27-29].

2.3. Yapay Zekâ Tabanlı Entegrasyon ve Klinik Translasyon

Son yıllarda tek hücre ve mekânsal multi-omik verilerin analizinde yapay zekâ tabanlı modeller belirleyici bir rol üstlenmiştir. Transformer tabanlı mimariler, scGPT (single-cell Generative Pre-trained Transformer) gibi modeller ve çok modlu varyasyonel otokodlayıcı (variational autoencoder, VAE) yaklaşımları, farklı omik katmanların ortak bir latent uzayda temsil edilmesini sağlayarak yüksek boyutlu biyolojik verilerdeki doğrusal olmayan ilişkilerin modellenmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşımlar, hücresel heterojenitenin daha ayrıntılı çözülmesine önemli katkı sağlamaktadır [30, 31]. Buna paralel olarak yapay zekâ yöntemleri yalnızca korelasyon temelli analizlerden çıkarak nedensel çıkarım çerçevelerine evrilmektedir [13].

Nedensel makine öğrenmesi yaklaşımları, özellikle nadir hastalıklarda patojenik varyantların fonksiyonel etkilerinin ve gen düzenleyici ağlar içindeki nedensel yapılarla uyumlu biçimde modellenmesine katkı sağlamaktadır [5, 31]. Bu dönüşüm, hastalık patogenezinin yalnızca istatistiksel ilişkiler üzerinden değil, biyolojik nedensellik ile uyumlu ağ temsilleri üzerinden modellenmesine olanak tanımaktadır [32, 33].

Klinik düzeyde multi-omik profilleme giderek artan biçimde translasyonel uygulamalara entegre edilmektedir [5, 34]. Bu entegrasyon; hasta stratifikasyonu, biyobelirteç keşfi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kullanılmakta, aynı zamanda sistem biyolojisi temelli modellerin klinik karar süreçlerine doğrudan dahil edilmesini mümkün kılmaktadır [35]. Özellikle nadir hastalıklarda bu yaklaşım, tanısal belirsizliğin azaltılmasına önemli katkı sağlamaktadır [34].

2.4. Veri Ekosistemi, Standartlar ve Etik Boyut

Veri ekosistemi açısından Global Alliance for Genomics and Health ve İnsan Hücre Atlası gibi uluslararası konsorsiyumlar, multi-omik verilerin standardizasyonu, birlikte çalışabilirliği ve yeniden üretilebilirliği için kritik altyapılar geliştirmektedir [9, 36]. Bu girişimler, küresel ölçekte veri uyumluluğunu artırarak karşılaştırılabilir analizlerin yapılmasını mümkün kılmaktadır [37].

Ulusal ölçekte ise, nadir hastalıklar ve genomik araştırmalar alanında faaliyet gösteren araştırma merkezleri, biyobankalar ve klinik referans ağları multi-omik veri üretimi ve entegrasyonu için önemli altyapılar sunmaktadır. Bu yapılar, yerel hasta popülasyonlarının moleküler düzeyde daha ayrıntılı karakterizasyonunu sağlarken, elde edilen verilerin küresel veri ağları ile entegrasyonunu da desteklemektedir [38].

Buna karşın, tek hücre ve mekânsal omik verilerin artan kullanımı önemli etik, hukuki ve veri güvenliği sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Özellikle nadir hastalıklar bağlamında küçük hasta kohortlarından elde edilen verilerde yeniden tanımlanabilirlik riski, veri mahremiyeti ve anonimleştirme stratejileri kritik bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bağlamda, gelişmiş veri yönetişimi ve etik çerçeveler, multi-omik temelli hassas tıp uygulamalarının sürdürülebilirliği için zorunlu bir bileşen olarak öne çıkmaktadır [39, 40].

3. Hesaplamalı Modelleme ve Nedensel Çıkarımın Sınırları

Biyomedikal araştırmalarda multi-omik verilerin artan hacmi ve çok katmanlı yapısı, yapay zekâ ve makine öğrenmesi temelli analitik yaklaşımların hızla yaygınlaşmasına zemin hazırlamıştır [13]. Ancak mevcut hesaplamalı modellerin büyük bir kısmı, yüksek boyutlu veri uzaylarında istatistiksel korelasyonların belirlenmesine odaklanmakta; buna karşın bu ilişkilerin altında yatan nedensel mekanizmaların ayrıştırılmasında belirgin sınırlılıklar göstermektedir [33, 41].

Korelasyon temelli çerçeveler, gözlenen ilişkilerin biyolojik nedenselliği doğrudan yansıttığı varsayımına dayanmakta olup, yalancı ilişkiler ve karıştırıcı değişken etkileri nedeniyle hatalı biyolojik yorumlara yol açabilmektedir [42]. Bu sorun, özellikle nadir hastalıklar bağlamında daha da kritik hale gelmektedir. Düşük örneklem büyüklükleri, yüksek boyutluluk ve belirgin hücresel heterojenite, istatistiksel gücü azaltarak yanlış pozitif oranını artırmakta ve biyolojik olarak anlamlı olmayan ilişkilerin ön plana çıkmasına neden olmaktadır [1, 6]. Sonuç olarak, korelasyonların nedensel ilişki olarak yorumlanması özellikle biyobelirteç keşfi ve terapötik hedef belirleme çalışmalarında translasyonel başarısızlık riskini önemli ölçüde artırmaktadır [6].

Bu sınırlılıkları aşmaya yönelik olarak nedensel çıkarım çerçeveleri giderek daha merkezi bir konuma gelmektedir. Mendelian randomizasyon, yapısal nedensel modeller, nedensel grafik yaklaşımları ve pertürbasyon temelli analizler bu alandaki temel metodolojik araçlar arasında yer almaktadır [43]. Ancak bu yöntemlerin büyük bir kısmı tek omik düzeyde geliştirilmiş olup, multi-omik sistemlerin yüksek boyutlu ve çok katmanlı yapısına doğrudan uyarlanmasında önemli metodolojik ve hesaplamalı sınırlılıklar bulunmaktadır [17]. Katmanlar arası nedensel yönlülüğün belirlenmesi, gizli karıştırıcı değişkenlerin kontrolü ve teknik gürültünün biyolojik sinyalden ayrıştırılması, bu bağlamda halen çözülmemiş temel sorunlar olarak öne çıkmaktadır [42].

Literatürdeki önemli bir boşluk, nedensel çıkarım yöntemlerinin multi-omik entegrasyon çerçeveleriyle sistematik ve standartlaştırılmış biçimde bütünleştirilmemiş olmasıdır [33, 42, 43]. Mevcut çalışmaların büyük bir bölümü korelasyon temelli entegrasyon stratejilerine dayanmakta, bu durum ise biyolojik yorumlanabilirliği ve klinik translasyon potansiyelini sınırlamaktadır. Bu bağlamda, nedensel modelleme yaklaşımlarının deneysel pertürbasyon verileri ile entegre edildiği hibrit çerçevelerin geliştirilmesi, gelecekteki çalışmalar için kritik bir araştırma önceliği olarak öne çıkmaktadır [44].

Bu metodolojik sınırlılıklar, multi-omik analizlerin statik ve kesitsel yaklaşımların ötesine geçmesini gerektirmektedir. Bu doğrultuda, zaman boyutunu içeren, bireyselleştirilmiş ve sürekli güncellenebilir hesaplama çerçevelerine yönelim giderek artmaktadır. Bu bağlamda dijital ikiz paradigmaları, multi-omik verilerin klinik ve fenotipik bilgilerle entegrasyonu yoluyla hastalık süreçlerinin dinamik, simülasyon tabanlı ve öngörülebilir modellerini sunan yenilikçi bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır [45, 46].

4. Dijital İkizler ve Dinamik Hastalık Modelleme: Multi-Omik Tabanlı Yeni Bir Klinik Paradigma

Dijital ikizler, bireysel hastaların multi-omik, klinik ve çevresel verilerinin entegre edilmesiyle oluşturulan ve hastalık süreçlerini bireye özgü biçimde simüle eden ileri düzey hesaplamalı sistemlerdir [46]. Bu yaklaşım, korelasyon temelli analizlerin ötesine geçerek hastalıkları statik fenotipler yerine zaman içinde dinamik olarak evrilen sistemler olarak ele almayı mümkün kılmaktadır. Özellikle dijital ikizlerin yalnızca mevcut durumun temsili ile sınırlı kalmayıp, hastalık progresyonunun öngörülebilir simülasyonunu sağlayan hesaplamalı hasta modelleri olarak konumlanması, hassas tıp paradigmasında temel bir dönüşüm olarak değerlendirilmektedir [47].

Gerçek anlamda işlevsel bir dijital ikiz mimarisi, uzunlamasına multi-omik veri entegrasyonu, gerçek zamanlı biyobelirteç izleme ve giyilebilir

sensör verilerinin bütünleşik kullanımını gerektirmektedir [48, 49]. Bu tür sistemler, sürekli model güncelleme mekanizmaları ile dinamik olarak çalışmalıdır [50]. Bu çerçevede, federe öğrenme yaklaşımları, hasta verilerinin merkezileştirilmesine gerek kalmadan yerinde analiz edilmesini mümkün kılarak veri gizliliği, etik uyumluluk ve çok merkezli veri paylaşımı açısından önemli avantajlar sunmaktadır [51, 52]. Bununla birlikte, farklı merkezler arasında veri dağılım farklılıkları (veri heterojenitesi) ve zamanla değişen veri özellikleri (model kayması), federatif öğrenme modellerinin genellenebilirliğini sınırlayabilecek önemli faktörler arasında yer almaktadır.

Dijital ikiz mimarilerinin gerçek zamanlı adaptif öğrenme kapasitesi, özellikle tedavi yanıtı ve hastalık alevlenmesi gibi klinik olaylara bağlı olarak modelin yeniden kalibre edilmesini mümkün kılmakta ve sistemin statik modellerden dinamik öğrenen yapılara evrilmesini sağlamaktadır. Bu bağlamda, transformer tabanlı mimariler ve çok modlu öğrenme çerçeveleri, çok katmanlı biyolojik verilerden ortak latent temsiller üreterek dijital ikizlerin modelleme kapasitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Bununla birlikte, veri standardizasyonundaki eksiklikler, model doğrulanabilirliği, klinik genellenebilirlik ve açıklanabilirlik gibi faktörler, dijital ikizlerin rutin klinik uygulamaya geçişini sınırlayan temel engeller olarak varlığını sürdürmektedir [46].

Dijital ikiz modellerinin gelecekteki gelişimi, yalnızca veri odaklı yaklaşımlara değil, mekanistik biyoloji ile veri güdümlü modelleme stratejilerinin hibrit entegrasyonuna dayanmaktadır. Özellikle nedensel çıkarım çerçeveleri ile simülasyon tabanlı modelleme yaklaşımlarının bütünleştirilmesi, bireye özgü hastalık progresyonunun öngörülmesinde kritik bir rol oynayacaktır. Bu doğrultuda, nedensel yapay zekâ yaklaşımları korelasyon temelli öğrenmenin ötesine geçerek biyolojik sistemlerde yönlü nedensel ilişkilerin modellenmesini mümkün kılmakta ve dijital ikizlerin mekanistik doğruluğunu artırmaktadır. Bu çerçevede dijital ikizler, yalnızca tanısal ve prognostik araçlar olmanın ötesinde, terapötik müdahalelerin *in silico* olarak test edilebildiği sanal klinik deneme platformları olarak da konumlanmaktadır. Genel olarak dijital ikiz yaklaşımı, multi-omik verilerin klinik karar destek sistemlerine entegrasyonunda yeni bir paradigma sunmakta ve hassas tıp uygulamalarının gelecekteki temel yapı taşlarından biri olarak öne çıkmaktadır [47].

4.1. Nadir Hastalıklarda Multi-Omik Entegrasyonunun Tanısal ve Klinik Katkıları

Multi-omik entegrasyonu, özellikle nörogelişimsel ve Mendeliyen hastalıklarda tanı verimini artırabildiğini gösteren bulgular sunarak tanı alamayan olguların aydınlatılmasında kritik bir rol oynamaktadır [8]. Son

araştırmalar, genomik yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda transkriptomik, proteomik ve metabolomik katmanların ek tanısal değer sağladığını göstermektedir. Ayrıca, tek hücre ve mekânsal omik verilerin entegrasyonu, hücresel heterojeniteyi çözümleyerek nadir hastalıklarda tanısal çözünürlüğü önemli ölçüde artırmaktadır [5].

Transkriptomik analizler, özellikle splicing varyantları ve düzenleyici bozuklukların saptanmasında belirleyici rol oynamaktadır [3]. Proteomik yöntemler, protein düzeyindeki fonksiyonel değişikliklerin ve etkileşim ağlarının ortaya konulmasına olanak tanırken [53], metabolomik analizler hücresel metabolik profilleme yoluyla metabolik yolaklardaki bozulmaların fonksiyonel yansımalarını ortaya koymaktadır. Genomik katman ise tek nükleotid varyantları ve kopya sayısı varyasyonları gibi temel patojenik değişimlerin belirlenmesinde kritik bir rol üstlenmektedir [5].

Omik katmanların tanısal katkıları, hiyerarşik bir önceliklendirmeden ziyade hastalığın moleküler patogenezine bağlı bağlamsal bir yapı göstermektedir [53]. Bu durum, nadir hastalık tanısında tek katmanlı genomik yaklaşımlardan patogeneze özgü multi-omik entegrasyonuna geçişi zorunlu kılmaktadır. Multi-omik entegrasyonu tanısal çözünürlüğü artırmakla birlikte, varyant yorumlama ve biyolojik anlamlandırma süreçleri hâlen önemli bir darboğaz olmaya devam etmektedir [8, 54].

Bu nedenle, hesaplamalı varyant etki tahminlerinin fonksiyonel validasyonu kritik bir öneme sahiptir. Multi-omik tabanlı öngörülerin *in vitro* ve *in vivo* deneysel yaklaşımlarla bütünleştirilmesi, yalnızca tanısal kesinliği güçlendirmekle kalmayıp aynı zamanda hastalık mekanizmalarının nedensel düzeyde aydınlatılmasına da katkı sağlamaktadır [8].

4.2. Fonksiyonel Validasyon ve Deneysel Doğrulama Stratejileri

Multi-omik ve hesaplamalı analizlerden elde edilen klinik olarak anlamlı genetik varyantların patojenik etkilerinin doğrulanması, biyolojik nedenselliğin kurulmasında kritik bir adımdır [3]. Yapay zekâ ve sistem biyolojisi temelli varyant önceliklendirme yöntemleri yüksek performans göstermesine rağmen, büyük ölçüde korelasyon temelli olmaları nedeniyle fonksiyonel deneylerle desteklenmeleri zorunlu hale gelmektedir [55].

Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Palindromik Tekrarlar ile ilişkili protein 9 (CRISPR-associated protein 9, Cas9) ve prime editing gibi hassas genom düzenleme teknolojileri, varyantların hücresel ve moleküler etkilerini doğrudan işlevsel düzeyde inceleyerek genotip–fenotip ilişkilerinde nedenselliğin aydınlatılmasına olanak tanımaktadır [56-58].

İndüklenmiş pluripotent kök hücre (induced pluripotent stem cells, iPSC) tabanlı platformlar, hasta-spesifik genetik arka planı koruyan hücresel sistemler aracılığıyla hastalık mekanizmalarının çözümlemesinde güçlü bir hastalık modelleme yaklaşımı sunmaktadır. Organoid teknolojileri ise bu yaklaşımı ileri taşıyarak özellikle nörolojik ve metabolik hastalıklarda üç boyutlu doku mimarisini ve hücresel etkileşim ağlarını yeniden yapılandırmakta, *in vivo* benzeri fonksiyonel çıktılar üretmektedir [59-61].

Bu platformlar terapötik hedef belirleme ve ilaç duyarlılığı testlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, CRISPR tabanlı yaklaşımlarda gözlenen hedef dışı etkiler, iPSC modellerinde görülen farklılaşma heterojenliği ve organoid sistemlerdeki ölçeklenebilirlik ile standardizasyon sorunları, bu deneysel platformların doğruluğunu ve elde edilen bulguların genellenebilirliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır [60, 61]. Buna ek olarak, mevcut sistemlerin sınırlı yüksek verimli tarama kapasitesi, çok sayıda genetik varyantın sistematik, karşılaştırılabilir ve ölçeklenebilir biçimde fonksiyonel olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu metodolojik kısıtlar, fonksiyonel doğrulama stratejilerinin yüksek çözünürlüklü multi-omik veriler ve ileri düzey hesaplamalı modelleme yaklaşımları ile bütünleştirildiği hibrit deneysel çerçevelerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle multi-omik temelli moleküler profillemenin kontrollü deneysel pertürbasyon sistemleri ile entegrasyonu, varyanttan fonksiyona geçişteki temel boşluğun kapatılmasına yönelik güçlü ve ölçeklenebilir bir çerçeve sunmaktadır [3].

Dijital ikizler ve multi-omik modelleme, nadir hastalıkların dinamik ve bireyselleştirilmiş simülasyonunda önemli bir potansiyel taşımakla birlikte, klinik entegrasyonları translasyonel sınırlılıklar ile kısıtlanmaktadır [47, 62]. Yapay zekâ destekli modellerin araştırma ortamlarında yüksek performans göstermesine rağmen klinik uygulamada aynı düzeyde karşılık bulmaması, belirgin bir translasyonel boşluğa işaret etmektedir. Bu durum, model doğrulanabilirliği, açıklanabilirlik ve klinik entegrasyon stratejilerinin yeniden ele alınmasını zorunlu kılmaktadır [63].

4.3. Yapay Zekâ ve Translasyonel Boşluk

Yapay zekâ temelli modeller, multi-omik verilerin analizi ve nadir hastalıkların moleküler patogenezinin aydınlatılmasında araştırma ortamlarında yüksek performans göstermesine rağmen klinik pratiğe entegrasyonları sınırlıdır [1, 64]. Bu durum, hesaplamalı biyoloji ile klinik uygulama arasında belirgin bir translasyonel boşluğun varlığına işaret etmektedir [65, 66].

Klinik karar destek sistemlerinde yalnızca yüksek doğruluk performansı yeterli olmayıp, model çıktılarının biyolojik mekanizmalar ve klinik bağlam

içinde yorumlanabilir olması kritik öneme sahiptir. Açıklanabilirlik eksikliği, klinisyen güvenini azaltan temel bariyerlerden biridir [66]. Buna ek olarak, söz konusu modellerin çoğunlukla sınırlı, heterojen ve etiketlenmiş veri setleri üzerinde eğitilmesi, nadir hastalıklarda doğal olarak karşılaşılan düşük örneklem büyüklüğü ile birleşerek genellenebilirlik kapasitesini önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Veri kaynaklı önyargılar ise model performansının belirli popülasyonlar lehine kaymasına neden olarak klinik karar süreçlerinde eşitsizlik riskini artırabilmektedir [6].

Klinik validasyon eksikliği, yapay zekâ tabanlı sistemlerin translasyonel uygulamadaki en kritik sınırlılıklarından biridir. Birçok model retrospektif veri setlerinde yüksek performans sergilese de prospektif ve çok merkezli klinik çalışmalarda yeterince doğrulanmamıştır [6]. Bu durum, düzenleyici süreçleri karmaşıklaştırarak klinik entegrasyonun gecikmesine yol açmaktadır [65, 66]. Buna ek olarak, yapay zekâ sistemlerine yönelik regülasyon çerçevelerinin henüz gelişim aşamasında olması, standardizasyon ve sorumluluk tanımı açısından önemli belirsizlikler yaratmaktadır [67, 68].

Literatürde sıklıkla göz ardı edilen daha temel bir boyut, bu translasyonel boşluğun yalnızca teknik değil, aynı zamanda epistemolojik bir problem olmasıdır. Yapay zekâ modelleri büyük ölçüde korelasyon temelli öğrenme yaklaşımlarına dayanırken, klinik karar verme süreçleri nedensel mekanizmalar üzerine inşa edilmektedir. Bu nedenle, nedensel yapay zekâ ve karşı-olgusal modelleme yaklaşımları, klinik karar destek sistemlerinin biyolojik gerçeklikle uyumunu artırmaya yönelik kritik bir dönüşüm alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu paradigmatik uyumsuzluk, model çıktılarının klinik olarak anlamlı ve uygulanabilir bilgiye dönüştürülmesini sınırlayan temel faktörlerden biridir [13].

Translasyonel boşluğun azaltılmasında üç temel strateji öne çıkmaktadır: açıklanabilir yapay zekâ yaklaşımlarının geliştirilmesi [66], çok merkezli prospektif klinik validasyon çalışmalarının artırılması ve nedensel çıkarım temelli modelleme çerçevelerinin multi-omik entegrasyon ile birlikte ele alınması. Bu stratejilerin yeterince uygulanmaması, yapay zekâ sistemlerinin nadir hastalıklarda rutin klinik karar destek araçları olarak yaygınlaşmasını sınırlamaktadır. Buna ek olarak, nadir hastalıkların düşük prevalansı, yüksek fenotipik heterojenitesi ve bireyler arası genetik varyasyonların baskınlığı, geleneksel kohort temelli araştırma tasarımlarının yetersiz kalmasına neden olmaktadır [6, 13]. Bu nedenle, birey merkezli analizlere dayanan N-of-1 çalışma tasarımları, hem translasyonel boşluğun azaltılmasında hem de kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde giderek daha önemli ve tamamlayıcı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır [6]. Buna ek olarak, nedensel

yapay zekâ çerçevelerinin federatif öğrenme mimarileri ile entegrasyonu, hem veri gizliliğini koruyarak çok merkezli model eğitimini mümkün kılmakta hem de nadir hastalıklarda veri heterojenitesinden kaynaklanan genellenebilirlik sorunlarını azaltmaktadır. Bu yaklaşım, klinik ölçeklenebilirlik açısından translasyonel boşluğu kapatmaya yönelik yeni nesil hibrit modelleme stratejilerinden biri olarak değerlendirilmektedir [69].

5. N-of-1 Çalışmalar ve Kişiselleştirilmiş Tıp

Nadir hastalıklarda düşük prevalans ve belirgin fenotipik heterojenite, randomize kontrollü çalışmaların istatistiksel güç ve klinik uygulanabilirlik açısından çoğu durumda yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu durum, klasik popülasyon temelli kanıt üretim paradigmalarının birey merkezli yaklaşımlarla yeniden yapılandırılmasını zorunlu kılmaktadır [70, 71]. Çok döngülü ve crossover temelli yapıları sayesinde bu tasarımlar, bireysel düzeyde yüksek çözünürlüklü ve tekrarlanabilir kanıt üretimine olanak sağlamaktadır. Özellikle tedavi yanıtında yüksek varyabilitenin gözlendiği nadir hastalıklarda, bu yaklaşım bireysel terapötik etkinliğin doğrudan değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır [70, 72].

Multi-omik verilerle entegre edilen N-of-1 yaklaşımları, hastalığın moleküler dinamiklerini zaman ekseninde çözümleyerek tedavi yanıtını statik bir çıktıdan ziyade zaman bağımlı ve adaptif bir biyolojik süreç olarak yeniden tanımlamaktadır. Bu entegrasyon, bireye özgü terapötik optimizasyon ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu çerçevede, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin uzunlamasına analizi, bireysel hastalığın moleküler evrimini ortaya koyarak bireye özgü tedavi optimizasyonuna olanak sağlamaktadır. Özellikle yapay zekâ ve makine öğrenimi algoritmaları, bu yüksek boyutlu ve zamana bağlı veri setlerini analiz ederek prediktif biyobelirteçlerin tanımlanmasında kritik bir rol oynamaktadır [55, 73].

Bununla birlikte, N-of-1 çalışmalarının analizi klasik istatistiksel yaklaşımların ötesinde metodolojik çerçeveler gerektirmektedir. Bayesian modelleme yaklaşımları, bireysel düzeyde elde edilen verilerin zaman içinde güncellenmesine ve belirsizliğin nicel olarak ifade edilmesine olanak tanırken; hiyerarşik (multi-level) modeller birden fazla N-of-1 çalışmasının birleştirilerek popülasyon düzeyinde çıkarımlar yapılmasını mümkün kılmaktadır. Bu tür meta-N-of-1 yaklaşımları, bireysel kanıt ile genellenebilir bilgi arasında köprü kurmaktadır [70, 71]. Ancak bu yaklaşımın klinik uygulamaya entegrasyonu, önemli metodolojik ve pratik zorluklar içermektedir. Uzunlamasına veri gereksinimi, çok katmanlı veri entegrasyonu, sinyal-gürültü ayrımı ve bireysel düzeyde elde

edilen bulguların genellenebilirliği başlıca sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca, karmaşık biyolojik sistemlerde nedensellik çıkarımı hâlen önemli bir metodolojik sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Sonuç olarak, N-of-1 çalışmalarının multi-omik ve yapay zekâ temelli yaklaşımlarla entegrasyonu, nadir hastalıklarda kişiselleştirilmiş tıbbın en ileri uygulama alanlarından birini temsil etmektedir. Bu paradigma, bireysel hasta yanıtlarının bilimsel olarak modellenmesini mümkün kılarak popülasyon temelli yaklaşımların sınırlılıklarını aşan yeni bir klinik karar destek çerçevesi sunmaktadır [74-76].

6. Gelecek Perspektifleri ve Klinik Uygulamaya Geçişte Temel Zorluklar

Bireysel düzeyde elde edilen yüksek çözünürlüklü multi-omik veriler ve dinamik modelleme yaklaşımları, yalnızca terapötik stratejileri değil, aynı zamanda hastalıkların kavramsal çerçevesini de yeniden şekillendirmektedir [73, 77]. Özellikle N-of-1 tasarımlarıyla entegre multi-omik analizler, hastalıkların sabit ve ayrık kategoriler yerine bireye özgü, zaman içinde evrilen biyolojik süreçler olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır [73, 78]. Bu yaklaşım, hastalık sınıflandırma sistemlerinde statik ve fenotip temelli çerçevelerden ağ tabanlı ve zaman bağımlı sistem biyolojisi modellerine geçişi zorunlu kılmaktadır [79]. Ancak bu dönüşüm yalnızca kavramsal bir değişimi değil, aynı zamanda veri altyapısı, hesaplamalı modelleme kapasitesi ve klinik entegrasyon açısından çok katmanlı yapısal zorlukları da beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda, Avrupa Birliği'nin yapay zekâ yasası düzenlemeleri ile GA4GH ve HCA gibi uluslararası girişimler, veri standardizasyonu ve birlikte çalışabilirlik açısından kritik çerçeveler sunmaktadır [80, 81].

6.1. Hastalık Sınıflandırmasında Paradigma Değişimi

Multi-omik yaklaşımlar, hastalık sınıflandırmasını sabit ve keskin sınırlarla tanımlanan kategorilerden uzaklaştırarak moleküler spektrumlara dayalı dinamik ve çok boyutlu bir çerçeveye dönüştürmektedir [82, 83]. Geleneksel klinik sınıflandırmalar çoğunlukla fenotipik benzerliklere dayanırken, bu yeni yaklaşım hastalıkları genotip–endotip–fenotip ekseninde ele alarak altta yatan biyolojik heterojeniteyi daha doğru biçimde yansıtmaktadır [84]. Bu durum, özellikle nadir hastalıklarda belirgin olan fenotipik çeşitlilik ve klinik örtüşmenin anlaşılmasında önemli bir avantaj sağlamaktadır [5]. Aynı klinik fenotipe sahip bireylerin farklı moleküler mekanizmalar üzerinden hastalık geliştirebilmesi veya benzer genetik varyantların farklı fenotipik çıktılarla ilişkili olabilmesi, klasik sınıflandırma sistemlerinin biyolojik gerçekliği açıklamada yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır [85].

Bununla birlikte, spektrum temelli ve dinamik sınıflandırma yaklaşımlarının klinik uygulamaya entegrasyonu; standardizasyon eksikliği, klinik yorumlanabilirlik ve karar destek sistemleriyle uyumluluk açısından önemli metodolojik zorluklar içermektedir [12]. Bu nedenle, moleküler temelli sınıflandırma sistemlerinin klinik kullanılabilirliğini artıracak hibrit ve çok katmanlı modellerin geliştirilmesi kritik bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Bu paradigma değişimi yalnızca kavramsal bir dönüşümle sınırlı olmayıp, veri üretim platformları, analiz pipelineları ve omik entegrasyon stratejileri arasındaki uyumsuzlukların giderilmesini gerektiren yapısal bir yeniden organizasyonu da zorunlu kılmaktadır [1].

6.2. Standardizasyon ve Veri Uyumluluğu Sorunları

Multi-omik çalışmaların klinik uygulamaya geçişindeki en kritik engellerden biri standardizasyon eksikliğidir [35, 80]. Analiz pipelineları arasındaki farklılıklar, kohort heterojenitesi ve teknik platform varyasyonları, çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği belirgin biçimde azaltmaktadır [86, 87]. Bu durum, özellikle çok merkezli çalışmalarda veri bütünlüğü, yeniden üretilebilirlik ve sonuçların tutarlılığı açısından önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır [5]. Ayrıca, veri üretiminden analiz ve yorumlamaya uzanan süreçte ortak, harmonize ve doğrulanmış protokollerin eksikliği, elde edilen biyolojik bulguların klinik yorumlanabilirliğini de sınırlamaktadır [88]. Özellikle farklı omik platformlardan elde edilen verilerin entegrasyonunda ortaya çıkan metodolojik uyumsuzluklar, biyolojik sinyalin teknik varyasyondan ayrıştırılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, multi-omik verilerin klinik entegrasyonuna yönelik uluslararası standardizasyon çerçevelerinin geliştirilmesi, translasyonel tıp açısından temel bir önkoşul olarak değerlendirilmektedir [80].

6.3. Sağlık Ekonomisi ve Klinik Uygulanabilirlik

Multi-omik yaklaşımlar başlangıçta yüksek maliyetli teknolojilere dayanmakla birlikte, uzun vadede sağlık sistemleri açısından önemli ekonomik değer üretme potansiyeline sahiptir [89]. Özellikle tanı gecikmelerinin azaltılması, gereksiz testlerin önlenmesi ve erken tanı sayesinde tedaviye erken başlanması, sağlık sistemi yükünü azaltabilmektedir [90]. Ancak bu teknolojilerin gerçek ekonomik değerinin ortaya konulabilmesi için yalnızca doğrudan maliyet analizleri yeterli değildir; klinik çıktılarla entegre edilmiş değer temelli sağlık ekonomisi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Bu çerçevede maliyet-etkinlik analizlerinin yaşam kalitesi, tanı süresi ve tedavi yanıtı gibi klinik sonlanımlarla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir [91]. Multi-omik tabanlı yaklaşımlar bu yönüyle kısa vadede yüksek yatırım maliyetleri içerse de, uzun vadede tanısal verimlilik ve sağlık sistemi optimizasyonu sağlayabilecek

stratejik bir dönüşüm teknolojisi olarak değerlendirilmektedir. Ancak ekonomik fayda düzeyi yalnızca teknolojik kapasiteye değil, klinik entegrasyon düzeyi ve veri yorumlama kapasitesine de bağlıdır. Değer temelli sağlık ekonomisi yaklaşımlarında artık yalnızca maliyet-etkinlik değil, aynı zamanda eşitlik ve erişim kriterleri de giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda dijital ikiz entegrasyonu ve N-of-1 çalışma tasarımları, birey-özgü klinik faydayı artırarak daha adil ve sürdürülebilir sağlık sistemlerine katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır [92].

7. Gelecek Perspektifi

Multi-omik alanındaki gelecekteki gelişmeler, yalnızca veri üretim kapasitesinin artırılmasına değil, biyolojik süreçlerin daha doğru modellenmesi ve nedensel mekanizmaların açıklanmasına odaklanacaktır. Bu paradigma dönüşümü, yüksek boyutlu ve heterojen verilerin klinik olarak anlamlı bilgiye dönüştürülmesini sağlayacak ileri analitik çerçevelerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda mekanizma temelli analiz yaklaşımları, hastalığa özgü omik stratejiler, dinamik klinik modelleme sistemleri ve nedensel yapay zekâ modelleri, translasyonel tıbbın gelecekteki temel bileşenleri olarak öne çıkmaktadır [13].

Korelasyon temelli yaklaşımlardan nedensel çıkarım odaklı çerçevelere geçiş, hem tanısal doğruluk hem de terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından kritik bir dönüm noktasıdır. Ayrıca, gelecekteki araştırmaların yalnızca teknolojik ilerlemelere değil, bu teknolojilerin klinik karar süreçlerine entegrasyonuna da odaklanması gerekmektedir [93].

Multi-omik verilerin gerçek klinik potansiyeli, sistem biyolojisi, yapay zekâ ve deneysel validasyonun entegre edildiği, geri besleme mekanizmalarıyla sürekli güncellenen bütüncül modelleme çerçeveleri aracılığıyla ortaya çıkacaktır [12]. Bu tür adaptif sistemler, statik analizlerin ötesine geçerek hastalık süreçlerinin zaman içindeki evrimini dikkate alan dinamik modellerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Bu sayede, birey düzeyinde değişkenlik gösteren hastalık seyirlerinin daha doğru öngörülmesi ve kişiselleştirilmiş dinamik hastalık trajektorilerinin modellenmesi mümkün hale gelecektir [3].

Klinik uygulama düzeyinde federatif öğrenme yaklaşımları, çok merkezli veri entegrasyonunda gizlilik ve uyumluluk sorunlarının aşılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Buna ek olarak, Avrupa Birliği'nin yapay zekâ yasası düzenlemeleri ve FDA'nın yeni kılavuzları, bu sistemlerin klinik entegrasyonu için kritik regülasyon çerçeveleri sunmaktadır. Son olarak, gelecekteki araştırmaların yalnızca teknolojik kapasiteyi değil, sağlık ekonomisi, veri erişimi ve eşitlik boyutlarını da bütüncül biçimde ele alması gerekmektedir [80].

8. Sonuç

Integratif multi-omik ve yapay zekâ tabanlı yaklaşımlar, nadir hastalık araştırmalarında gen-merkezli indirgemeci paradigmadan sistem biyolojisi temelli, çok katmanlı ve dinamik modelleme yaklaşımlarına doğru temel bir dönüşümü temsil etmektedir [1, 12]. Bu yeni çerçeve, hastalıkları statik kategoriler yerine genotip-endotip-fenotip ekseninde zaman ve bağlam bağımlı biyolojik süreçler olarak yeniden tanımlamayı mümkün kılmaktadır [5]. Bununla birlikte, mevcut ilerlemelere rağmen translasyonel etki hâlen sınırlıdır. Omik platformlar arası uyumsuzluk, batch etkileri, standardizasyon eksiklikleri, nedensel çıkarımın metodolojik kısıtları ve yetersiz prospektif klinik validasyon ile fonksiyonel doğrulama eksiklikleri, alanın temel kırılganlık noktalarını oluşturmaktadır [5, 12].

Bu nedenle gelecekteki gelişim yönü, veri üretim kapasitesinin artırılmasından ziyade mevcut verinin biyolojik olarak anlamlı, klinik olarak uygulanabilir ve nedensel olarak yorumlanabilir bilgiye dönüştürülmesine odaklanmalıdır [1, 2]. Bu doğrultuda açıklanabilir ve nedensellik temelli yapay zekâ yaklaşımları, N-of-1 çalışma tasarımları, dijital ikiz sistemleri ile CRISPR, iPSC ve organoid tabanlı fonksiyonel doğrulama platformlarının entegrasyonu kritik rol oynayacaktır [8,12].

Sonuç olarak, nadir hastalık araştırmalarında gerçek paradigma dönüşümü yalnızca yeni teknolojilerin geliştirilmesiyle değil, bu teknolojilerin birbirleriyle ve klinik gerçeklikle uyumlu, çok katmanlı ve doğrulanabilir bir sistem mimarisi içinde bütünleştirilmesiyle mümkün olacaktır [1, 2]. Aksi halde, yüksek analitik kapasiteye rağmen klinik etki sınırlı kalmaya devam edecektir.

Kaynakça

1. Bottini, S., Emmert-Streib, F., & Franco, L. (2022). Editorial: AI and multi-omics for rare diseases: Challenges, advances and perspectives, Volume II. *Frontiers in Molecular Biosciences, 9*, 986749. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.986749
2. Hong, J., Lee, D., Hwang, A., et al. (2024). Rare disease genomics and precision medicine. *Genomics & Informatics, 22*, 28. https://doi.org/10.1186/s44342-024-00032-1
3. Smirnov, D., Konstantinovskiy, N., & Prokisch, H. (2023). Integrative omics approaches to advance rare disease diagnostics. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 46*, 824–838. https://doi.org/10.1002/jimd.12663
4. Schuermans, N., Hemelsoet, D., Terryn, W., Steyaert, S., Van Coster, R., Coucke, P. J., Steyaert, W., Callewaert, B., Bogaert, E., Verloo, P., Vanlander, A. V., Debackere, E., Ghijsels, J., LeBlanc, P., Verdin, H., Naesens, L., Haerynck, F., Callens, S., Dermaut, B., & Poppe, B. (2022). Shortcutting the diagnostic odyssey: The multidisciplinary Program for Undiagnosed Rare Diseases in adults (UD-PrOZA). *Orphanet Journal of Rare Diseases, 17*, 210. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02365-y
5. Kerr, K., McAneney, H., Smyth, L. J., Bailie, C., McKee, S., & McKnight, A. J. (2020). A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 15*, 107. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01376-x
6. Alganmi, N. (2024). A comprehensive review of the impact of machine learning and omics on rare neurological diseases. *BioMedInformatics, 4*(2), 1329–1347. https://doi.org/10.3390/biomedinformatics4020073
7. Chen, C., Wang, J., Pan, D., et al. (2023). Applications of multi-omics analysis in human diseases. *MedComm, 4*, e315. https://doi.org/10.1002/mco2.315
8. Ali, S. S., Li, Q., & Agrawal, P. B. (2025). Implementation of multi-omics in diagnosis of pediatric rare diseases. *Pediatric Research, 97*, 1337–1344. https://doi.org/10.1038/s41390-024-03728-w
9. Rehm, H. L., Page, A. J. H., Smith, L., Adams, J. B., Alterovitz, G., Babb, L. J., Barkley, M. P., Baudis, M., Beauvais, M. J. S., Beck, T., Beckmann, J. S., Beltran, S., Bernick, D., Bernier, A., Bonfield, J. K., Boughtwood, T. F., Bourque, G., Bowers, S. R., Brookes, A. J., ... Birney, E. (2021). GA4GH: International policies and standards for data sharing across genomic research and healthcare. *Cell Genomics, 1*(2), Article 100029. https://doi.org/10.1016/j.xgen.2021.100029
10. Calvino, G., Peconi, C., Strafella, C., Trastulla, G., Megalizzi, D., Andreucci, S., Cascella, R., Caltagirone, C., Zampatti, S., & Giardina, E. (2024).

Federated learning: Breaking down barriers in global genomic research. *Genes, 15*(12), 1650. https://doi.org/10.3390/genes15121650

11. Süwer, S., Ullah, M. S., Probul, N., Maier, A., & Baumbach, J. (2026). Privacy-by-design with federated learning will drive future rare disease research. *Journal of Neuromuscular Diseases, 13*(1), 6–19. https://doi.org/10.1177/22143602241296276
12. Braconi, D., Nadwa, H., Bernardini, G., & Santucci, A. (2025). Omics and rare diseases: Challenges, applications, and future perspectives. *Expert Review of Proteomics, 22*(3), 107–122. https://doi.org/10.1080/14789450.2025.2468300
13. Wu, Y., & Xie, L. (2025). AI-driven multi-omics integration for multi-scale predictive modeling of genotype–environment–phenotype relationships. *Computational and Structural Biotechnology Journal, 27*, 265–277. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.12.030
14. Ji, Z., Tao, S., & Wang, B. (2021). Editorial: Artificial intelligence (AI) optimized systems modeling for the deeper understanding of human cancers. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 9*, 756314. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.756314
15. Buphamalai, P., Kokotovic, T., Nagy, V., & Menche, J. (2021). Network analysis reveals rare disease signatures across multiple levels of biological organization. *Nature Communications*. https://doi.org/10.1038/s41467-021-26674-1
16. Tabakhi, S., Suvon, M. N. I., & Ahadian, P. (2023). Multimodal learning for multi-omics: A survey. *World Scientific Annual Review of Artificial Intelligence, 1*, 2250004. https://doi.org/10.1142/s2811032322500047
17. Tarazona, S., Arzalluz-Luque, Á., & Conesa, A. (2021). Undisclosed, unmet and neglected challenges in multi-omics studies. *Nature Computational Science, 1*(6), 395–402. https://doi.org/10.1038/s43588-021-00086-z
18. Schumann, Y., Gocke, A., & Neumann, J. E. (2025). Computational methods for data integration and imputation of missing values in omics datasets. *Proteomics,* 25(1–2), e202400100. https://doi.org/10.1002/pmic.202400100
19. Kanth, S., Deepika, & Roy, S. (2025). Integrative multi-omics and artificial intelligence: A new paradigm for systems biology. *OMICS: A Journal of Integrative Biology, 29*(12), 576–587. https://doi.org/10.1177/15578100251392371
20. Kong, S., Li, R., Tian, Y., Zhang, Y., Lu, Y., Ou, Q., Gao, P., Li, K., & Zhang, Y. (2023). Single-cell omics: A new direction for functional genetic research in human diseases and animal models. *Frontiers in Genetics, 13*, 1100016. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1100016
21. Sreenivasan, V. K. A., Balachandran, S., & Spielmann, M. (2022). The role of single-cell genomics in human genetics. *Journal of Medical Genetics, 59*, 827–839. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2022-108588

22. Nagasawa, S., Kashima, Y., Suzuki, A., & Suzuki, Y. (2021). Single-cell and spatial analyses of cancer cells: Toward elucidating the molecular mechanisms of clonal evolution and drug resistance acquisition. *Inflammation and Regeneration, 41*, 22. https://doi.org/10.1186/s41232-021-00170-x

23. Park, J., Kim, J., Lewy, T., Rice, C. M., Elemento, O., Rendeiro, A. F., & Mason, C. E. (2022). Spatial omics technologies at multimodal and single cell/subcellular level. *Genome Biology, 23*, 256. https://doi.org/10.1186/s13059-022-02824-6

24. Miller, C. R., Lee, K., Pfau, R. B., Reshmi, S. C., Corsmeier, D. J., Hashimoto, S., Dave-Wala, A., Jayaraman, V., Koboldt, D., Matthews, T., Mouhlas, D., Stein, M., McKinney, A., Grossman, T., Kelly, B. J., White, P., Magrini, V., Wilson, R. K., Mardis, E. R., & Cottrell, C. E. (2020). Disease-associated mosaic variation in clinical exome sequencing: A two-year pediatric tertiary care experience. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies, 6*, a005231. https://doi.org/10.1101/mcs.a005231

25. Huang, A. Y., Yang, X., Wang, S., Zheng, X., Wu, Q., Ye, A. Y., et al. (2018). Distinctive types of postzygotic single-nucleotide mosaicisms in healthy individuals revealed by genome-wide profiling of multiple organs. *PLoS Genetics, 14*(5), e1007395. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007395

26. Ge, S., Sun, S., Xu, H., Cheng, Q., & Ren, Z. (2025). Deep learning in single-cell and spatial transcriptomics data analysis: Advances and challenges from a data science perspective. *Briefings in Bioinformatics, 26*(2), bbaf136. https://doi.org/10.1093/bib/bbaf136

27. Hu, Y., An, Q., Sheu, K., Trejo, B., Fan, S., & Guo, Y. (2018). Single cell multi-omics technology: Methodology and application. *Frontiers in Cell and Developmental Biology,* 6, 28. https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00028

28. Du, J., Cai, Z., & Roeder, K. (2022). Robust probabilistic modeling for single-cell multimodal mosaic integration and imputation via scVAEIT. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 119(49), e2214414119. https://doi.org/10.1073/pnas.2214414119

29. Brachmann, M. K., & Jacobs, C. T. (2025). Navigating through the noise: A roadmap for combining interdisciplinary high dimensional data in biological systems. *Evolutionary Biology*. https://doi.org/10.1007/s11692-025-09655-w

30. Baião, A. R., Cai, Z., Poulos, R. C., Robinson, P. J., Reddel, R. R., Zhong, Q., Vinga, S., & Gonçalves, E. (2025). A technical review of multi-omics data integration methods: From classical statistical to deep generative approaches. *Briefings in Bioinformatics, 26*(4), bbaf355. https://doi.org/10.1093/bib/bbaf355

31. Tejada-Lapuerta, A., Bertin, P., Bauer, S., et al. (2025). Causal machine learning for single-cell genomics. *Nature Genetics, 57*, 797–808. https://doi.org/10.1038/s41588-025-02124-2

32. Chen, L. (2025). Can classical statistics and deep learning converge on explainable, causally driven target discovery? *DNA Research, 32*(5), dsaf024. https://doi.org/10.1093/dnares/dsaf024

33. Lobentanzer, S., Rodriguez-Mier, P., Bauer, S., et al. (2024). Molecular causality in the advent of foundation models. *Molecular Systems Biology, 20*, 848–858. https://doi.org/10.1038/s44320-024-00041-w

34. Chaudhary, A., & Kumar, V. (2025). Rare diseases: A comprehensive literature review and future directions. *Journal of Rare Diseases,* 4, 33. https://doi.org/10.1007/s44162-025-00099-6

35. Mukherjee, A., Abraham, S., Singh, A., Balaji, S., & Mukunthan, K. S. (2025). From data to cure: A comprehensive exploration of multi-omics data analysis for targeted therapies. *Molecular Biotechnology,* 67, 1269–1289. https://doi.org/10.1007/s12033-024-01133-6

36. Amit, I., Ardlie, K., Arzuaga, F., et al. (2024). The commitment of the Human Cell Atlas to humanity. *Nature Communications,* 15, 10019. https://doi.org/10.1038/s41467-024-54306-x

37. Parums, D. V. (2025). Editorial: The Human Cell Atlas. What is it and where could it take us? *Medical Science Monitor, 31*, e947707. https://doi.org/10.12659/MSM.947707

38. Hatirnaz, N. G. O., Sahin, I., Erbilgin, Y., Ozdemir, O., Yucesan, E., Erturk, N., Yemenici, M., Akgun Dogan, O., Ugur Iseri, S. A., Satman, I., Alanay, Y., & Ozbek, U. (2023). Obstacles and expectations of rare disease patients and their families in Türkiye: ISTisNA project survey results. *Frontiers in Public Health, 10*, 1049349. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1049349

39. Awuah, W. A., Ahluwalia, A., Ghosh, S., Roy, S., Tan, J. K., Adebusoye, F. T., Ferreira, T., Bharadwaj, H. R., Shet, V., Kundu, M., Leong Weng Yee, A., Abdul-Rahman, T., & Atallah, O. (2023). The molecular landscape of neurological disorders: Insights from single-cell RNA sequencing in neurology and neurosurgery. *European Journal of Medical Research, 28*, 529. https://doi.org/10.1186/s40001-023-01504-w

40. Knoppers, B. M., Bernier, A., Bowers, S., & Kirby, E. (2023). Open data in the era of the GDPR: Lessons from the Human Cell Atlas. *Annual Review of Genomics and Human Genetics, 24*, 369–391. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-101322-113255

41. Kedaigle, A., & Fraenkel, E. (2018). Turning omics data into therapeutic insights. *Current Opinion in Pharmacology, 42*, 95–101. https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.006

42. Agamah, F. E., Bayjanov, J., Niehues, A., Njoku, K. F., Skelton, M., Mazandu, G. K., Ederveen, T. H. A., Mulder, N., Chimusa, E. R., & 't Hoen, P. A. C. (2022). Computational approaches for network-based integrative multi-omics analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences, 9*, 967205. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.967205

43. Yazdani, A., Mendez-Giraldez, R., Samiei, A., Kosorok, M. R., & Schaid, D. J. (2022). From classical Mendelian randomization to causal networks for systematic integration of multi-omics. *Frontiers in Genetics, 13*, 990486. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.990486

44. Yao, M., & Liu, Z. (2025). An introduction to causal inference methods with multi-omics data. *Current Protocols, 5*, e70168. https://doi.org/10.1002/cpz1.70168

45. Aghamiri, S. S., & Amin, R. (2025). From multi-omics to cancer digital twins: Novel paradigm in cancer research and treatment response. *Clinical and Translational Discovery, 5*, e70035. https://doi.org/10.1002/ctd2.70035

46. De Domenico, M., Allegri, L., Caldarelli, G., et al. (2025). Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective. *npj Digital Medicine, 8*, 37. https://doi.org/10.1038/s41746-024-01402-3

47. Li, X., Loscalzo, J., Mahmud, A. K. M. F., et al. (2025). Digital twins as global learning health and disease models for preventive and personalized medicine. *Genome Medicine,* 17, 11. https://doi.org/10.1186/s13073-025-01435-7

48. Chenel, H., Marku, M., James, T., Zinovyev, A., & Pancaldi, V. (2024). Multilayer network approaches to omics data integration in digital twins for cancer research. *Frontiers in Systems Biology, 6*. https://doi.org/10.3389/fsysb.2026.1776941

49. Korhan, O. (Ed.). (2023). *Digital twin technology: Fundamentals and applications*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.104048

50. Saratkar, S. Y., Langote, M., Kumar, P., Gote, P., Weerarathna, I. N., & Mishra, G. V. (2025). Digital twin for personalized medicine development. *Frontiers in Digital Health, 7*, 1583466. https://doi.org/10.3389/fdgth.2025.1583466

51. Nagaraj, D., Khandelwal, P., Steyaert, S., et al. (2023). Augmenting digital twins with federated learning in medicine. *The Lancet Digital Health, 5*, e251–e253. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00034-2

52. Wickramasinghe, N., & Ulapane, N. (2025). A solution for the health data sharing dilemma: Data-less and identity-less model sharing through federated learning and digital twin-assisted clinical decision making. *Electronics, 14*(4), 682. https://doi.org/10.3390/electronics14040682

53. Stenton, S. L., Kremer, L. S., Kopajtich, R., Ludwig, C., & Prokisch, H. (2020). The diagnosis of inborn errors of metabolism by an integrative "multi-omics" approach: A perspective encompassing genomics, transcriptomics, and proteomics. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 43*, 25–35. https://doi.org/10.1002/jimd.12130

54. Mozun, R., Belle, F. N., Agostini, A., *et al.* (2024). Paediatric Personalized Research Network Switzerland (SwissPedHealth): A joint paediatric national data stream. *BMJ Open, 14*, e091884. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-091884

55. Wang, P., Leong, Q. Y., Lau, N. Y., Ng, W. Y., Kwek, S. P., Tan, L., Song, S.-W., You, K., Chong, L. M., Zhuang, I., Ong, Y. H., Foo, N., Tadeo, X., Kumar, K. S., Vijayakumar, S., Sapanel, Y., Raczkowska, M. N., Remus, A., Blasiak, A., & Ho, D. (2024). N-of-1 medicine. *Singapore Medical Journal, 65*(3), 167–175. https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2023-243

56. Hartin, S. N., Means, J. C., Alaimo, J. T., & Younger, S. T. (2020). Expediting rare disease diagnosis: A call to bridge the gap between clinical and functional genomics. *Molecular Medicine, 26*, 117. https://doi.org/10.1186/s10020-020-00244-5

57. Matsoukas, I. G. (2020). Prime editing: Genome editing for rare genetic diseases without double-strand breaks or donor DNA. *Frontiers in Genetics,* 11, 528. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00528

58. Muñoz-Pujol, G., Ugarteburu, O., Segur-Bailach, E., et al. (2023). CRISPR/Cas9-based functional genomics strategy to decipher the pathogenicity of genetic variants in inherited metabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 46*(6), 1029–1042. https://doi.org/10.1002/jimd.12681

59. Mead, B. E., & Karp, J. M. (2019). All models are wrong, but some organoids may be useful. *Genome Biology, 20*, 66. https://doi.org/10.1186/s13059-019-1677-4

60. Escribá, R., Ferrer-Lorente, R., & Raya, Á. (2021). Inborn errors of metabolism: Lessons from iPSC models. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 22*, 1189–1200. https://doi.org/10.1007/s11154-021-09671-z

61. Shevade, K., Peddada, S., Mader, K., & Przybyla, L. (2023). Functional genomics in stem cell models: Considerations and applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 11*, 1236553. https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1236553

62. Silva, A., & Vale, N. (2025). Digital twins in personalized medicine: Bridging innovation and clinical reality. *Journal of Personalized Medicine, 15*(11), 503. https://doi.org/10.3390/jpm15110503

63. Venkatapurapu, S. P., Gibbs, M., & Kimko, H. (2024). Augmented intelligence in precision medicine: Transforming clinical decision-making with

AI/ML and/or quantitative systems pharmacology models. *Clinical and Translational Science, 17*, e70112. https://doi.org/10.1111/cts.70112

64. Choon, Y. W., Choon, Y. F., Nasarudin, N. A., Al Jasmi, F., Remli, M. A., Alkayali, M. H., & Mohamad, M. S. (2024). Artificial intelligence and database for NGS-based diagnosis in rare disease. *Frontiers in Genetics, 14*, 1258083. https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1258083
65. He, D., Wang, R., Xu, Z., Wang, J., Song, P., Wang, H., & Su, J. (2023). The use of artificial intelligence in the treatment of rare diseases: A scoping review. *Intractable & Rare Diseases Research*. https://doi.org/10.5582/irdr.2023.01111
66. Okolo, C. A., Olorunsogo, T., & Babawarun, O. (2024). A comprehensive review of AI applications in personalized medicine. *International Journal of Science and Research Archive, 11*(01), 2544–2549. https://doi.org/10.30574/ijsra.2024.11.1.0338
67. Straub, V. J., Morgan, D., Bright, J., & Margetts, H. (2023). Artificial intelligence in government: Concepts, standards, and a unified framework. *Government Information Quarterly, 40*(4), 101881. https://doi.org/10.1016/j.giq.2023.101881
68. Folberth, A., Jahnel, J., Wadephul, C., *et al.* (2022). *Tackling problems, harvesting benefits: A systematic review of the regulatory debate around AI*. arXiv. https://doi.org/10.5445/IR/1000150432
69. Naik, K., Goyal, R. K., Foschini, L., Chak, C. W., Thielscher, C., Zhu, H., Lu, J., Lehár, J., Pacanowski, M. A., Terranova, N., Mehta, N., Korsbo, N., Fakhouri, T., Liu, Q., & Gobburu, J. (2024). Current status and future directions: The application of artificial intelligence/machine learning for precision medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 115*, 673–686. https://doi.org/10.1002/cpt.3152
70. Bellgard, M. I., Snelling, T., & McGree, J. M. (2019). RD-RAP: Beyond rare disease patient registries, devising a comprehensive data and analytic framework. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 14*, 176. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1139-9
71. Selker, H. P., Dulko, D., Greenblatt, D. J., Palm, M., & Trinquart, L. (2023). The use of N-of-1 trials to generate real-world evidence for optimal treatment of individuals and populations. *Journal of Clinical and Translational Science, 7*, e203, 1–6. https://doi.org/10.1017/cts.2023.604
72. Samuel, J. P., Wootton, S. H., & Tyson, J. E. (2023). N-of-1 trials: The epitome of personalized medicine? *Journal of Clinical and Translational Science, 7*, e161, 1–5. https://doi.org/10.1017/cts.2023.583

73. Huang, S., & Hood, L. (2019). Personalized, precision, and N-of-one medicine: A clarification of terminology and concepts. *Perspectives in Biology and Medicine, 62*(4), 617–639. https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0036

74. Cheung, K., & Mitsumoto, H. (2022). Evaluating personalized (N-of-1) trials in rare diseases: How much experimentation is enough? *Harvard Data Science Review*. https://doi.org/10.1162/99608f92.e11ad

75. Percha, B., Baskerville, E. B., Johnson, M., Dudley, J. T., & Zimmerman, N. (2019). Designing robust N-of-1 studies for precision medicine: Simulation study and design recommendations. *Journal of Medical Internet Research, 21*(4), e12641. https://doi.org/10.2196/12641

76. Serpico, D., & Maziarz, M. (2023). Averaged versus individualized: Pragmatic N-of-1 design as a method to investigate individual treatment response. *European Journal for Philosophy of Science, 13*, 59. https://doi.org/10.1007/s13194-023-00559-0

77. Stéphanou, A., Fanchon, E., Innominato, P. F., & Ballesta, A. (2018). Systems biology, systems medicine, systems pharmacology: The what and the why. *Acta Biotheoretica, 66*(4), 345–365. https://doi.org/10.1007/s10441-018-9330-2

78. Schork, N. J., Beaulieu-Jones, B., Liang, W. S., Smalley, S., & Goetz, L. H. (2023). Exploring human biology with N-of-1 clinical trials. *Cambridge Prisms: Precision Medicine, 1*, e12, 1–9. https://doi.org/10.1017/pcm.2022.15

79. Bizzarri, M., Fedeli, V., Monti, N., Cucina, A., Jalouli, M., Alwasel, S. H., & Harrath, A. H. (2021). Personalization of medical treatments in oncology: Time for rethinking the disease concept to improve individual outcomes. *EPMA Journal, 12*, 545–558. https://doi.org/10.1007/s13167-021-00254-1

80. Oldoni, E., Saunders, G., Bietrix, F., Garcia Bermejo, M. L., Niehues, A., 't Hoen, P. A. C., Nordlund, J., Hajduch, M., Scherer, A., Kivinen, K., Pitkänen, E., Mäkela, T. P., Gut, I., Scollen, S., Kozera, Ł., Esteller, M., Shi, L., Ussi, A., Andreu, A. L., & van Gool, A. J. (2022). Tackling the translational challenges of multi-omics research in the realm of European personalised medicine: A workshop report. *Frontiers in Molecular Biosciences, 9*, 974799. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.974799

81. Brunak, S., Collin, C. B., EU-STANDS4PM Consortium, Ó Cathaoir, K. E., Golebiewski, M., Kirschner, M., Kockum, I., Moser, H., & Waltemath, D. (2020). Towards standardization guidelines for *in silico* approaches in personalized medicine. *Journal of Integrative Bioinformatics*. https://doi.org/10.1515/jib-2020-0006

82. Nalbantoglu, S., & Karadag, A. (2019). Introductory chapter: Insight into the omics technologies and molecular medicine. In O. Korhan (Ed.), *Digital twin technology: Fundamentals and applications*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.86450

83. Wang, D., & Agapito, G. (2025). Editorial: Multi-omics approaches in the study of human disease mechanisms. *Frontiers in Bioinformatics, 4*, 1546680. https://doi.org/10.3389/fbinf.2024.1546680

84. Seyhan, A. A., & Carini, C. (2019). Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patient-centric care? *Journal of Translational Medicine, 17*, 114. https://doi.org/10.1186/s12967-019-1864-9

85. Cesario, A., D'Oria, M., Bove, F., Privitera, G., Boškoski, I., Pedicino, D., Boldrini, L., Erra, C., Loreti, C., Liuzzo, G., Crea, F., Armuzzi, A., Gasbarrini, A., Calabresi, P., Padua, L., Costamagna, G., Antonelli, M., Valentini, V., Auffray, C., & Scambia, G. (2021). Personalized clinical phenotyping through systems medicine and artificial intelligence. *Journal of Personalized Medicine, 11*(4), 265. https://doi.org/10.3390/jpm11040265

86. Sriram, V., Conard, A. M., Rosenberg, I., Kim, D., & Hall, A. K. (2024). Accelerating precision medicine: A proposed framework for large-scale multiomics data integrity, interoperability, analysis, and collaboration in biomedical discovery. *medRxiv*. https://doi.org/10.1101/2024.03.15.24304358

87. Zielinski, J. M., Luke, J. J., Guglietta, S., & Krieg, C. (2021). High throughput multi-omics approaches for clinical trial evaluation and drug discovery. *Frontiers in Immunology, 12*, 590742. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.590742

88. Hristova, V. A., & Chan, D. W. (2019). Cancer biomarker discovery and translation: Proteomics and beyond. *Expert Review of Proteomics, 16*(2), 93–103. https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1559062

89. Chung, C. C. Y., Chu, A. T. W., & Chung, B. H. Y. (2022). Rare disease emerging as a global public health priority. *Frontiers in Public Health, 10*, 1028545. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028545

90. Broeckel, U., Iqbal, M. A., Levy, B., Sahajpal, N., Nagy, P. L., Scharer, G., Rodriguez, V., Bossler, A., Stence, A., Skinner, C., Skinner, S. A., Kolhe, R., & Stevenson, R. (2024). Detection of constitutional structural variants by optical genome mapping: A multisite study of postnatal samples. *The Journal of Molecular Diagnostics, 26*(3), 213–226. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.12.003

91. Nagy, B., Zelei, T., Vellekoop, H., Huygens, S., Versteegh, M., van Mölken, M. R., Koleva-Kolarova, R., Tsiachristas, A., Wordsworth, S., & Szilberhorn, L. (2023). Lessons learned from the application of the HEcoPerMed

guidance to three modeling case studies. *Personalized Medicine, 20*(4), 401–411. https://doi.org/10.2217/pme-2023-0040

92. Fagery, M., Khorshidi, H. A., Wong, S. Q., Vu, M., & IJzerman, M. (2023). Health economic evidence and modeling challenges for liquid biopsy assays in cancer management: A systematic literature review. *PharmacoEconomics, 41*, 1229–1248. https://doi.org/10.1007/s40273-023-01292-5

93. Vlachavas, E. I., Bohn, J., Ückert, F., & Nürnberg, S. (2021). A detailed catalogue of multi-omics methodologies for identification of putative biomarkers and causal molecular networks in translational cancer research. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(6), 2822. https://doi.org/10.3390/ijms22062822

Bölüm 6

Nadir Hastalıklarda Mikrobiyota: Moleküler Mekanizmalar ve Mikrobiyom Tabanlı Tedavi Potansiyelleri

Büşra Görgün[1]

Özet

Nadir hastalıklar, düşük prevalanslarına rağmen dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, çoğunlukla kronik, ilerleyici ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan hastalıklardır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizması, bağışıklık sistemi ve nörolojik fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, mikrobiyota-nadir hastalık ilişkisi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bölümde öncelikle insan mikrobiyotası, disbiyoz kavramı ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin konak fizyolojisindeki rolleri ele alınmıştır. Ardından disbiyozun kısa zincirli yağ asitleri, safra asidi türevleri ve triptofan metabolitleri gibi biyolojik olarak aktif moleküller aracılığıyla nadir hastalıkların patogenezine olası katkıları değerlendirilmiştir. Mikrobiyota ile ilişkili seçilmiş nadir hastalıklar kapsamında Rett sendromu, Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, fenilketonüri, Fabry hastalığı, Hirschsprung hastalığı, kısa bağırsak sendromu, primer sklerozan kolanjit, kistik fibrozis ve Duchenne musküler distrofi incelenmiş; bu hastalıklarda bildirilen mikrobiyota değişiklikleri ve olası moleküler mekanizmalar özetlenmiştir. Ayrıca probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve canlı biyoterapötik ürünler gibi mikrobiyom temelli yaklaşımların terapötik potansiyelleri tartışılmıştır. Son olarak, çoklu-omik teknolojiler, yapay zekâ destekli analizler ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde sağlayabileceği katkılar değerlendirilmiştir. Mevcut bulgular, mikrobiyotanın nadir hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabileceğini ve gelecekte mikrobiyom temelli yaklaşımların yeni biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

1 Dr. (Doktora Sonrası Araştırmacı), Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, busragorgun@gazi.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-5572-9446

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5472

1. Giriş

1.1. Nadir Hastalıkların Tanımı ve Önemi

Nadir hastalıklar, genel popülasyonda çok düşük prevalansa sahip hastalıklardır [1]. Güncel uluslararası tanıma göre bir hastalığın nadir olarak kabul edilebilmesi için, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan bölgelerden herhangi birinde yaşayan her 2.000 kişiden en fazla birini etkilemesi ($\leq 1/2000$) gerekmektedir. Avrupa Birliği'nde ise nadir hastalıklar, prevalansı 10.000 kişide 5'ten az olan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır [2]. Yalnızca düşük görülme sıklıklarıyla değil, aynı zamanda çoğunlukla kronik, ilerleyici ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen klinik seyirleriyle de karakterizedirler. Bu hastalıkların büyük bir bölümü yaşam boyu izlem ve tedavi gerektirmektedir. Avrupa Komisyonu nadir hastalıkları "yaşamı tehdit eden, kronik olarak engelleyici ve düşük prevalanslı hastalıklar" olarak tanımlarken, EURORDIS ise bu hastalıkları "ağır ya da çok ağır klinik seyir gösteren, kronik, sıklıkla dejeneratif ve yaşamı tehdit eden hastalıklar" olarak tanımlamaktadır [1, 3].

Nadir hastalıklar tek tek değerlendirildiğinde az sayıda bireyi etkiliyor gibi görünse de toplu olarak ele alındığında küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Günümüzde 6.000–8.000 arasında farklı nadir hastalık tanımlanmış olup, bu hastalıkların dünya genelinde yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Nadir hastalıkların büyük bir bölümü genetik kökenli olmakla birlikte, yaklaşık %70–90'ı çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, birçok nadir hastalık kronik, ilerleyici ve çok sistemli bir seyir göstermekte; tanı gecikmeleri, yetersiz klinik yönetim, etkili tedavilere sınırlı erişim ve yüksek bakım maliyetleri nedeniyle hastalar, aileleri ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca nadir hastalıklarla yaşayan bireyler sıklıkla sosyal izolasyon, damgalanma ve psikososyal sorunlarla karşı karşıya kalmakta; bakım sorumluluğu ise aile üyeleri ve bakım verenler üzerinde önemli fiziksel, duygusal ve ekonomik etkiler yaratmaktadır. Bu nedenlerle nadir hastalıkların tanınmasının artırılması, erken tanı olanaklarının geliştirilmesi, yenilikçi tedavi yaklaşımlarının desteklenmesi ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik multidisipliner bakım modellerinin geliştirilmesi küresel sağlık politikalarının öncelikli hedefleri arasında yer almaktadır [2-4].

1.2. İnsan Mikrobiyotası: Genel Kavramlar

İnsan vücudu, bakteriler, arkeler, mantarlar, virüsler ve diğer mikroorganizmalardan oluşan karmaşık bir mikrobiyal ekosisteme ev sahipliği yapmaktadır. Belirli bir ortamda birlikte yaşayan bu mikroorganizma topluluğu "mikrobiyota" olarak tanımlanırken, bu mikroorganizmaların genomları,

gen ürünleri ve etkileşim ağlarının bütünü ise "mikrobiyom" olarak adlandırılmaktadır [5, 6]. İnsan mikrobiyotası başlıca gastrointestinal sistem, deri, solunum sistemi ve genitoüriner sistemde bulunmakla birlikte, mikrobiyal yoğunluk ve çeşitlilik açısından en zengin bölge gastrointestinal sistem, özellikle de kolondur [7]. İnsan vücudunda bulunan mikrobiyal hücrelerin sayısının insan hücrelerinin sayısına yakın olduğu ve bu mikroorganizmaların taşıdığı genetik materyalin insan genomundan çok daha geniş bir çeşitlilik içerdiği bilinmektedir [6]. Bu nedenle mikrobiyota günümüzde yalnızca bir mikrobiyal topluluk olarak değil, metabolik ve immünolojik fonksiyonları olan ek bir organ sistemi olarak değerlendirilmektedir [8].

Mikrobiyotanın oluşumu yaşamın erken dönemlerinde başlamaktadır. Mikrobiyal kolonizasyonun doğum şekli, gebelik süreci, anne mikrobiyotası, beslenme biçimi ve çevresel faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir [5]. Vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerde *Lactobacillus* ve *Prevotella* türleri daha baskın bulunurken, sezaryen ile doğan bebeklerde deri kaynaklı *Staphylococcus* ve *Corynebacterium* türlerinin daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Ayrıca anne sütü ile beslenmenin mikrobiyal çeşitliliğin gelişimine ve bağırsak homeostazının sağlanmasına önemli katkılar sunduğu gösterilmiştir [7]. Yaşam boyunca beslenme alışkanlıkları, yaşlanma, ilaç kullanımı, coğrafi farklılıklar ve çevresel maruziyetler mikrobiyota kompozisyonunu şekillendirmeye devam etmektedir [6].

Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası ağırlıklı olarak Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria filumlarına ait mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte bireyler arasında önemli farklılıklar bulunmakta ve her bireyin mikrobiyal profili adeta kendine özgü bir "mikrobiyal parmak izi" oluşturmaktadır [7]. Bu dinamik yapı, çevresel faktörlere yanıt verebilme kapasitesi sayesinde konak organizmanın fizyolojik süreçlerine uyum sağlamaktadır [6].

Mikrobiyota, konak sağlığının sürdürülmesinde çok sayıda temel işlev üstlenmektedir. Sindirilemeyen kompleks karbonhidratların fermantasyonu, vitamin sentezi, safra asidi metabolizması, enerji homeostazının düzenlenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması bu fonksiyonlardan bazılarıdır [7, 9]. Bu çok yönlü işlevleri nedeniyle insan mikrobiyotası günümüzde metabolik ve immünolojik açıdan aktif bir organ sistemi olarak değerlendirilmektedir [8].

1.3. Mikrobiyota–Konak Etkileşimi ve Hastalık Gelişimi

Mikrobiyota ile konak organizma arasında karşılıklı ve dinamik bir etkileşim bulunmaktadır. Bu etkileşim yalnızca bağırsak lümeninde gerçekleşen metabolik süreçlerle sınırlı olmayıp, bağışıklık sistemi, endokrin sistem, sinir sistemi

ve çeşitli metabolik yollar aracılığıyla tüm organizmayı etkileyebilmektedir [6, 10]. Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, safra asidi türevleri, triptofan metabolitleri ve diğer biyolojik olarak aktif moleküller konak hücreleriyle etkileşime girerek immün yanıtların, epitel bariyer fonksiyonlarının ve hücresel metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynamaktadır [9].

Bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi arasındaki iletişim, immün homeostazın sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Mikrobiyal ürünler ve metabolitler, doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının şekillenmesini etkilerken, bağışıklık sistemi de mikrobiyal kompozisyonun dengelenmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle T yardımcı hücreleri (Th1, Th2 ve Th17), düzenleyici T hücreleri (Treg), dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler ile mikrobiyota arasındaki etkileşimler inflamatuvar süreçlerin kontrolünde temel rol oynamaktadır [10].

Mikrobiyota aynı zamanda bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyal topluluk, mukus tabakasının devamlılığını desteklemekte, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (tight junctions) korunmasına yardımcı olmakta ve patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır [7, 9]. Buna karşılık mikrobiyal çeşitliliğin azalması veya yararlı mikroorganizmaların kaybı bağırsak geçirgenliğinin artmasına, mikrobiyal ürünlerin dolaşıma geçmesine ve düşük dereceli kronik inflamasyonun gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir [8].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota kompozisyonunda meydana gelen değişikliklerin yalnızca gastrointestinal hastalıklarla sınırlı olmadığını; metabolik, immünolojik, nörolojik ve genetik hastalıkların patogenezinde de önemli rol oynayabileceğini göstermiştir [8, 9]. Bu bulgular, mikrobiyotanın yalnızca pasif bir mikrobiyal topluluk olmadığını, aksine konak fizyolojisinin düzenlenmesinde aktif rol oynayan dinamik bir sistem olduğunu ortaya koymaktadır [10].

1.4. Nadir Hastalıklarda Mikrobiyota Araştırmalarının Önemi

Nadir hastalıkların büyük çoğunluğu genetik kökenli olmakla birlikte, aynı genetik mutasyona sahip bireylerde dahi hastalık şiddeti, klinik bulgular ve tedavi yanıtları açısından önemli farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu durum, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve biyolojik düzenleyicilerin de hastalık seyrinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik, immünolojik ve nörolojik süreçler üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, mikrobiyota nadir hastalıkların patogenezinde rol oynayabilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilmeye başlanmıştır [6, 9].

Mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlerin konak metabolizması, bağışıklık yanıtları ve inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici etkileri, nadir hastalıklarda gözlenen klinik heterojenitenin açıklanmasında yeni araştırma alanları ortaya çıkarmıştır. Aynı genetik bozukluğa sahip bireylerde hastalık fenotipinin farklılaşabilmesi, mikrobiyota ve konak arasındaki etkileşimlerin hastalık seyrine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu kapsamda bağırsak mikrobiyotasının hastalık fenotipinin şekillenmesinde, semptomların şiddetlenmesinde veya hafiflemesinde ve tedaviye verilen yanıtın belirlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir [6, 9, 11].

Mikrobiyota araştırmalarının nadir hastalıklar açısından önem kazanmasının bir diğer nedeni, bu hastalıkların önemli bir kısmında etkili tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasıdır. Günümüzde nadir hastalıkların çoğunda mevcut tedavi yaklaşımları semptomların kontrol altına alınmasına ve yaşam kalitesinin artırılmasına odaklanmaktadır [2]. Bu nedenle mikrobiyotanın hastalık mekanizmalarındaki rolünün aydınlatılması, yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır [11].

Yüksek kapasiteli dizileme teknolojileri, metagenomik analizler ve çoklu-omik yaklaşımlardaki gelişmeler, mikrobiyal kompozisyonun, fonksiyonel mikrobiyal yolların ve mikrobiyal metabolitlerin ayrıntılı olarak incelenmesini mümkün hale getirmiştir [6, 12]. Bu teknolojiler sayesinde nadir hastalıklarda mikrobiyota ile hastalık fenotipi arasındaki ilişkiler daha ayrıntılı biçimde araştırılabilmekte, hastalıkla ilişkili mikrobiyal değişiklikler tanımlanabilmekte ve mikrobiyom temelli tanı ve tedavi yaklaşımlarına yönelik yeni araştırma alanları ortaya çıkmaktadır [13].

Bunun yanı sıra probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve yeni nesil probiyotikler gibi mikrobiyom temelli yaklaşımlar, nadir hastalıklarda destekleyici veya hedefe yönelik tedavi seçenekleri olarak dikkat çekmektedir [10]. Bu yaklaşımlara yönelik artan ilgi, mikrobiyom araştırmalarının yalnızca hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına değil, aynı zamanda gelecekte tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde kullanılabilecek yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine de katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

2. Nadir Hastalıklarda Disbiyoz ve Moleküler Patogenez

2.1. Disbiyoz Kavramı

Bağırsak mikrobiyotası, konak organizma ile karşılıklı yarar sağlayan dinamik bir denge içerisinde bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması sonucu mikrobiyal kompozisyon ve fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler genel

olarak disbiyoz (dysbiosis) olarak adlandırılmaktadır. Disbiyoz; mikrobiyal çeşitliliğin azalması, yararlı mikroorganizmaların kaybı, potansiyel patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalması veya mikrobiyal metabolik fonksiyonların bozulması ile karakterize bir durumdur [14, 15]. Disbiyozun tek bir evrensel tanımı bulunmamakla birlikte, genel olarak sağlıklı mikrobiyal ekosistemin yapısal ve fonksiyonel dengesinin bozulması şeklinde değerlendirilmektedir.

Disbiyozun ortaya çıkmasında beslenme alışkanlıkları, antibiyotik ve diğer ilaç kullanımları, enfeksiyonlar, yaşlanma, çevresel faktörler, kronik inflamasyon ve konak genetiği gibi çok sayıda faktör rol oynayabilmektedir. Bu faktörler bağırsak ekosisteminde değişikliklere yol açarak mikrobiyal çeşitliliğin azalmasına ve mikrobiyal topluluk yapısının yeniden şekillenmesine neden olabilmektedir. Özellikle düşük mikrobiyal çeşitlilik, bağırsak mikrobiyotasının dayanıklılığının azalması ve ekolojik dengenin bozulması ile ilişkilendirilmektedir [16, 17].

Disbiyoz yalnızca mikrobiyal kompozisyondaki değişiklikleri ifade etmemekte, aynı zamanda mikrobiyal fonksiyonlardaki bozulmaları da kapsamaktadır. Günümüzde sağlıklı bir mikrobiyotanın belirli mikroorganizmalardan ziyade belirli metabolik ve fizyolojik işlevlerle tanımlanabileceği görüşü giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu nedenle disbiyoz, yararlı metabolitlerin üretiminde azalma, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde bozulma ve bağırsak bariyer fonksiyonlarında zayıflama gibi fonksiyonel değişikliklerle de ilişkilendirilmektedir [14, 15].

Artan kanıtlar, disbiyozun gastrointestinal hastalıkların yanı sıra metabolik, immünolojik, nörolojik ve genetik hastalıkların patogenezinde de rol oynayabileceğini göstermektedir. Disbiyoz sonucunda ortaya çıkan mikrobiyal ve metabolik değişiklikler, bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına, inflamatuvar yanıtların artmasına ve konak metabolizmasının etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle disbiyoz günümüzde yalnızca bir mikrobiyal dengesizlik olarak değil, birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabilecek önemli bir biyolojik süreç olarak değerlendirilmektedir [18, 19].

Nadir hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise, çeşitli nörolojik, metabolik ve gastrointestinal nadir hastalıklarda mikrobiyota kompozisyonunda ve fonksiyonlarında değişiklikler bildirildiği, bu değişikliklerin hastalık fenotipi ve klinik seyir üzerinde etkili olabileceğinin öne sürüldüğü görülmektedir. Bu nedenle disbiyozun altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, nadir hastalıkların patogenezinin açıklanması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır [13].

2.2. Disbiyoz, Mikrobiyal Metabolitler ve Nadir Hastalıklarla İlişkili Moleküler Mekanizmalar

Bağırsak mikrobiyotası yalnızca mikroorganizmaların oluşturduğu bir topluluk olmayıp, aynı zamanda konak fizyolojisini etkileyen çok sayıda biyolojik olarak aktif metabolitin önemli bir kaynağıdır. Sağlıklı bireylerde mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler bağırsak homeostazının sürdürülmesine, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine ve metabolik süreçlerin kontrolüne katkıda bulunmaktadır. Ancak disbiyoz durumunda mikrobiyal kompozisyonda meydana gelen değişiklikler, bu metabolitlerin üretiminde ve işlevlerinde bozulmalara yol açabilmekte, böylece çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilmektedir [9, 17].

Mikrobiyota kaynaklı metabolitler arasında kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), safra asidi türevleri, triptofan metabolitleri ve çeşitli nöroaktif bileşikler öne çıkmaktadır. Özellikle asetat, propiyonat ve bütirat gibi SCFA'lar bağırsak epitel hücreleri için enerji kaynağı oluşturmakta, bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklemekte ve düzenleyici T hücrelerinin gelişimini teşvik ederek inflamatuvar yanıtların kontrolüne katkı sağlamaktadır. Benzer şekilde bağırsak mikrobiyotası tarafından dönüştürülen safra asitleri, farnesoid X reseptörü (FXR) ve Takeda G-protein bağlı reseptör 5 (TGR5) aracılığıyla metabolik ve immünolojik süreçleri düzenlemektedir. Ayrıca triptofan metabolitleri ve nöroaktif mikrobiyal ürünler bağırsak-beyin ekseninin önemli bileşenleri arasında yer almakta ve nörolojik fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır [9, 20, 21].

Disbiyoz sonucunda ortaya çıkan mikrobiyal değişiklikler, söz konusu metabolitlerin miktarında ve biyolojik aktivitelerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Özellikle SCFA üretiminin azalması bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve inflamatuvar süreçlerin artmasına yol açabilmektedir. Benzer şekilde safra asidi metabolizmasındaki değişiklikler konak metabolizmasını etkileyebilmekte, triptofan metabolitlerindeki düzensizlikler ise bağışıklık yanıtları ile nörolojik fonksiyonların modülasyonunda bozulmalara neden olabilmektedir. Bu nedenle disbiyozun etkileri yalnızca bağırsak ile sınırlı kalmamakta; immünolojik, metabolik ve nörolojik sistemleri de kapsayan çok yönlü sonuçlar ortaya çıkarmaktadır [9, 20].

Mikrobiyal metabolitler ile konak arasındaki bu karşılıklı etkileşimler günümüzde hastalık patogenezinin önemli bileşenleri arasında değerlendirilmektedir. Özellikle inflamasyonun düzenlenmesi, epitel bariyer fonksiyonlarının korunması, enerji metabolizmasının sürdürülmesi ve bağırsak-beyin ekseni üzerinden gerçekleşen sinyal iletimi süreçlerinde mikrobiyal metabolitlerin merkezi rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle disbiyoz sonucu

gelişen metabolik değişikliklerin anlaşılması, mikrobiyota ile ilişkili hastalık mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır [6, 9].

Nadir hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, çeşitli nörogelişimsel, metabolik, gastrointestinal ve genetik hastalıklarda mikrobiyota kompozisyonunun yanı sıra mikrobiyal metabolit profillerinde de değişiklikler bildirilmektedir. Rett sendromu, fenilketonüri, kistik fibrozis ve Prader-Willi sendromu gibi nadir hastalıklarda gözlenen disbiyozun, mikrobiyal metabolit üretimini etkileyerek inflamasyon, metabolik homeostaz ve nörolojik fonksiyonlar üzerinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bu bulgular, mikrobiyal metabolitlerin nadir hastalıkların patogenezindeki olası katkılarının anlaşılmasının yeni tanısal biyobelirteçlerin ve mikrobiyom temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir [9, 13, 20].

3. Mikrobiyota ile İlişkili Seçilmiş Nadir Hastalıklar

3.1. Nörogelişimsel ve Nörolojik Nadir Hastalıklar

3.1.1. Rett Sendromu

3.1.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Rett sendromu, çoğunlukla kız çocuklarını etkileyen, nadir görülen ve ilerleyici seyir gösteren bir nörogelişimsel hastalıktır. Vakaların yaklaşık %90–95'inde X kromozomu üzerinde yer alan *MECP2* (*Methyl-CpG Binding Protein 2*) genindeki patojenik varyantlar hastalığın temel nedenini oluşturmaktadır. Rett sendromu genellikle yaşamın ilk 6–18 ayında normal gelişim dönemini takiben ortaya çıkmakta; kazanılmış motor ve dil becerilerinin kaybı, stereotipik el hareketleri, yürüme bozuklukları, epilepsi, bilişsel gerilik ve çeşitli otonomik fonksiyon bozuklukları ile karakterize olmaktadır [22]. Bunun yanı sıra gastrointestinal problemler, konstipasyon ve beslenme bozuklukları da hastalarda sık görülen klinik bulgular arasında yer almaktadır [23].

3.1.1.2. Mikrobiyota Değişiklikleri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Rett sendromunda bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylere kıyasla önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Rett sendromlu bireylerde mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda belirgin değişikliklerin meydana geldiği ve çeşitli bakteriyel grupların göreceli bolluklarında farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir. Özellikle *Bifidobacterium*, çeşitli Clostridia türleri, *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve bazı

fırsatçı mikroorganizmaların artış gösterdiği, buna karşılık mikrobiyal dengenin bozulduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişikliklerin gastrointestinal semptomlar ve sistemik inflamasyon göstergeleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [24, 25]. Rett sendromunda gözlenen disbiyozun yalnızca bakteriyel kompozisyonu değil, aynı zamanda mikrobiyal metabolit üretimini de etkilediği ve özellikle kısa zincirli yağ asidi profillerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir [24].

3.1.1.3. Bağırsak-Beyin Ekseni ile İlişkisi

Bağırsak-beyin ekseni, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim ağını ifade etmektedir. Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, nöroaktif bileşikler ve immünomodülatör metabolitler nörogelişimsel süreçleri etkileyebilmektedir. Rett sendromunda gözlenen disbiyozun bağırsak bariyer fonksiyonlarını, immün yanıtları ve nöroinflamasyonu etkileyerek hastalığın nörolojik belirtilerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle mikrobiyal metabolitlerde meydana gelen değişikliklerin nörotransmitter sistemleri, mitokondriyal fonksiyonlar ve sinir hücrelerinde gen ekspresyonu üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir [25, 26]. Ayrıca Rett sendromunda tanımlanan kronik düşük düzeyli inflamasyonun bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olabileceği ve bağırsak-beyin eksenindeki bozulmaların hastalık şiddetini etkileyebileceği bildirilmektedir [27].

3.1.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Rett sendromunda tanımlanan mikrobiyota değişiklikleri, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve diyet temelli mikrobiyota modülasyon stratejilerinin nörogelişimsel semptomlar ve gastrointestinal komplikasyonlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca mikrobiyal metabolitlerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin ortaya konulması, gelecekte mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte mevcut verilerin büyük bölümü sınırlı hasta sayısına sahip gözlemsel çalışmalardan elde edildiğinden, mikrobiyota-hedefli yaklaşımların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha geniş ölçekli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır [13, 22].

3.1.2. Angelman Sendromu

3.1.2.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Angelman sendromu, maternal kökenli 15q11-q13 kromozomal bölgesinde bulunan *UBE3A* geninin ekspresyon kaybı veya işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkan nadir bir nörogelişimsel hastalıktır. Hastalık; ağır gelişimsel gecikme, konuşma bozukluğu, bilişsel yetersizlik, epilepsi, ataksi, hareket koordinasyon bozuklukları ve karakteristik davranışsal özelliklerle karakterizedir. Bunun yanı sıra uyku problemleri, beslenme güçlükleri ve çeşitli gastrointestinal semptomlar da sık görülen klinik bulgular arasında yer almaktadır. Angelman sendromunda görülen gastrointestinal problemler, bağırsak mikrobiyotası ile hastalık arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik ilgiyi artırmıştır [28].

3.1.2.2. Mikrobiyota Kompozisyonundaki Değişiklikler

Angelman sendromunda bağırsak mikrobiyotasına ilişkin çalışmalar henüz sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler hastalığın mikrobiyal kompozisyonda belirgin değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Beitnere ve ark. (2023) tarafından Angelman sendromunun fare, sıçan ve domuz modellerinde gerçekleştirilen çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollerden farklı özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Tüm modellerde Firmicutes filumunda azalma ve Bacteroidota grubunda artış gözlenirken, *Desulfovibrio*, *Odoribacter* ve bazı Lachnospiraceae üyelerinde artış saptanmıştır. Ayrıca bağırsak sağlığı ile ilişkilendirilen bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin Angelman sendromunda sık görülen gastrointestinal semptomlar ve metabolik düzensizliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [29, 30].

3.1.2.3. Nörogelişimsel Etkiler

Angelman sendromunun temel patolojik mekanizması *UBE3A* geninin işlev kaybı olmakla birlikte, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-beyin ekseni hastalığın fenotipik özelliklerini etkileyebilecek potansiyel çevresel düzenleyiciler arasında değerlendirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), triptofan metabolitleri ve çeşitli nöroaktif bileşikler; nörogenez, sinaptik plastisite, miyelinizasyon, mikroglial fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerinde etkili olabilmektedir. Gan ve ark. (2024), bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemi gelişimini düzenleyen önemli faktörlerden biri olduğunu ve bu mekanizmaların Rett sendromu ve Angelman sendromu gibi nörogelişimsel hastalıklarda da rol oynayabileceğini belirtmiştir. Özellikle Angelman sendromu hayvan modellerinde gözlenen mikrobiyota değişikliklerinin, mikrobiyal metabolit profillerini etkileyerek

nöroinflamasyon ve nörodavranışsal özelliklerin şekillenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [29, 30].

3.1.2.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Angelman sendromunda mikrobiyota araştırmaları halen erken aşamada olup, mevcut verilerin büyük bölümü hayvan modellerinden elde edilmiştir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalık patogenezindeki kesin rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte, mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin ve mikrobiyal metabolitlerdeki farklılıkların belirlenmesi, gelecekte yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve diyet temelli mikrobiyota modülasyon stratejilerinin gastrointestinal semptomlar ve nörodavranışsal bulgular üzerindeki etkilerinin araştırılması, Angelman sendromunda mikrobiyom temelli destekleyici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından umut verici görünmektedir [13, 29, 30].

3.1.3. Prader-Willi Sendromu

3.1.3.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Prader-Willi sendromu (PWS), 15q11-q13 kromozomal bölgesindeki paternal gen ekspresyonunun kaybı sonucu ortaya çıkan nadir, kompleks ve multisistemik bir genetik hastalıktır. Hastalık hipotoninin yanı sıra gelişimsel gecikme, hiperfaji, ciddi obezite eğilimi, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm, davranışsal sorunlar ve çeşitli metabolik-endokrin bozukluklarla karakterizedir. PWS'de özellikle hipotalamik işlev bozukluğu, iştah kontrolünün bozulması ve enerji harcamasındaki azalma, çocukluk çağından itibaren obezite gelişimi için temel risk faktörleri arasında yer almaktadır [31, 32].

3.1.3.2. Bağırsak Mikrobiyotası Değişiklikleri

PWS'de bağırsak mikrobiyotası, obezite ve metabolik sağlık arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek önemli biyolojik faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Olsson ve ark. obez PWS bireylerinde bağırsak mikrobiyotasının, aynı derecede obez ancak genetik obezitesi olmayan bireylerden farklı olduğunu ve bu mikrobiyal profilin metabolik sağlık göstergeleriyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Çalışmada PWS'li bireylerin obez olmalarına rağmen insülin direncine karşı kısmen korunmuş olmalarının, bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [33]. Çocuk ve adölesan PWS hastalarında yapılan çalışmalarda ise bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun diyet bileşenleri, vücut ağırlığı ve hiperfaji ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [34, 35].

3.1.3.3. Mikrobiyota Kaynaklı Metabolik Etkiler

PWS'de bağırsak mikrobiyotasının metabolik etkileri özellikle enerji hasadı, kısa zincirli yağ asidi üretimi, inflamasyon, bağırsak bariyer bütünlüğü ve insülin duyarlılığı üzerinden değerlendirilmektedir. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler, konak metabolizmasını etkileyerek obezite gelişimi, iştah düzenlenmesi ve glukoz metabolizması üzerinde rol oynayabilir. PWS'de mikrobiyota ile metabolik sağlık arasındaki ilişkinin ilgi çekici yönlerinden biri, hastaların ağır obezite eğilimine rağmen bazı metabolik komplikasyonlardan beklenenden daha az etkilenebilmesidir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının PWS'de metabolik fenotipi modüle edebilecek bir faktör olabileceğini düşündürmektedir [33, 36].

3.1.3.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

PWS'de bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen müdahaleler, özellikle obezite, hiperfaji, metabolik sağlık ve gastrointestinal semptomlar açısından dikkat çekmektedir. Probiyotik uygulamalarına yönelik çalışmalar, bazı bakteri suşlarının vücut ağırlığı, bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve sosyal davranışlar üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Kong ve ark. tarafından yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada probiyotik kullanımının mikrobiyota kompozisyonunu kilo kaybı ve bağırsak sağlığını destekleyebilecek yönde değiştirdiği bildirilmiştir [37]. Ayrıca lif temelli beslenme müdahaleleri ve diyet-mikrobiyota etkileşimini hedefleyen yaklaşımlar, PWS'de hiperfaji ve metabolik komplikasyonların yönetimi açısından araştırılmaya devam etmektedir [38, 39]. Bununla birlikte mevcut veriler henüz sınırlı olduğundan, mikrobiyota temelli yaklaşımların PWS'de standart tedaviye eklenebilmesi için daha geniş örneklemli, uzun süreli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.2. Metabolik Nadir Hastalıklar

3.2.1. Fenilketonüri

3.2.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliği veya fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan nadir bir metabolik hastalıktır. PAH aktivitesinin azalması nedeniyle fenilalanin tirozine dönüştürülemez ve kanda fenilalanin düzeyleri yükselir. Tedavi edilmeyen hastalarda nörogelişimsel bozukluklar, bilişsel gerilik, davranışsal problemler ve çeşitli nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Günümüzde temel tedavi yaklaşımı yaşam boyu düşük fenilalaninli diyet uygulanmasıdır. Bununla

birlikte, uzun süreli diyet kısıtlamaları beslenme kompozisyonunu değiştirmekte ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli etkiler oluşturabilmektedir [40, 41].

3.2.1.2. Fenilalanin Metabolizması ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, amino asit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. PKU hastalarında uygulanan düşük proteinli ve özel tıbbi gıdalarla desteklenen diyetler, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirebilmektedir. Pinheiro de Oliveira ve ark. (2016), PKU'lu çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollere göre belirgin farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmada özellikle bazı bütirat üreten bakterilerde azalma ve mikrobiyal kompozisyonda önemli değişiklikler saptanmıştır. Benzer şekilde Verduci ve ark. (2020), PKU tedavisinde uygulanan özel diyetlerin mikrobiyal çeşitlilik ve bakteriyel metabolik fonksiyonlar üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, fenilalanin metabolizmasının yalnızca konak enzim eksikliği ile değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [40, 42].

3.2.1.3. Mikrobiyota Kaynaklı Metabolik Etkiler

PKU'da bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin kısa zincirli yağ asitleri üretimi, amino asit metabolizması ve bağırsak bariyer fonksiyonları üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle düşük fenilalaninli diyet uygulamalarının, bütirat üreten bakterilerin azalmasına ve mikrobiyal metabolit profilinde değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir. Bu durum bağırsak homeostazını, inflamatuvar süreçleri ve enerji metabolizmasını etkileyebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin fenilketonüride metabolik kontrol, bağırsak sağlığı ve nörolojik sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının oluşturduğu metabolik ortamın fenilalanin metabolizmasını dolaylı olarak etkileyebileceği ve bu durumun hastalık yönetimi açısından önem taşıyabileceği öne sürülmektedir [41, 43].

3.2.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

PKU'da mikrobiyota araştırmaları, yalnızca hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına değil, aynı zamanda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlamaktadır. Son yıllarda probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek metabolik kontrolü iyileştirme potansiyeli araştırılmaktadır. Bunun yanı sıra sentetik biyoloji ve canlı biyoterapötik ürünler kullanılarak fenilalanini bağırsak lümeninde parçalayabilen mühendislik ürünü mikroorganizmalar geliştirilmektedir. Özellikle fenilalanin metabolizmasını hedefleyen mikrobiyom temelli yaklaşımlar, PKU tedavisinde

umut verici stratejiler arasında değerlendirilmektedir [43]. Gelecekte bağırsak mikrobiyotasının kişiye özgü olarak modüle edilmesi ve mikrobiyom temelli tedavilerin klasik diyet tedavilerine destekleyici olarak kullanılması mümkün olabilir [41].

3.2.2. Fabry Hastalığı

3.2.2.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Fabry hastalığı, GLA genindeki mutasyonlar sonucu α-galaktozidaz A enziminin eksikliği veya yetersizliği ile ortaya çıkan X'e bağlı kalıtılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Enzim eksikliği nedeniyle başta globotriaosilseramid (Gb3) ve deasetillenmiş türevi globotriaosilsfingozin (lyso-Gb3) olmak üzere çeşitli glikosfingolipitler lizozomlarda birikmektedir. Hastalık çocukluk döneminden itibaren nöropatik ağrı, gastrointestinal yakınmalar, anjiyokeratomlar ve terleme bozuklukları ile başlayabilmekte; ilerleyen dönemlerde böbrek, kalp ve serebrovasküler sistem tutulumuna bağlı ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir [44, 45].

3.2.2.2. Lizozomal Depo Hastalığı ve İnflamasyon

Fabry hastalığında glikosfingolipitlerin hücre içinde birikimi yalnızca depo oluşumuna neden olmamakta, aynı zamanda oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik inflamasyonun tetiklenmesine de katkı sağlamaktadır. Özellikle lyso-Gb3 molekülünün proinflamatuvar etkileri olduğu ve çeşitli hücresel sinyal yollarını aktive ederek vasküler hasar, fibrozis ve organ disfonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Son yıllarda Fabry hastalığının yalnızca bir lizozomal depo hastalığı değil, aynı zamanda metabolik ve immünolojik bozuklukların eşlik ettiği sistemik bir inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir [45, 46].

3.2.2.3. Mikrobiyota Değişiklikleri

Fabry hastalarında görülen karın ağrısı, diyare, konstipasyon ve abdominal distansiyon gibi gastrointestinal belirtilerin uzun süre yalnızca otonom nöropatiye bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak son yıllarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin de bu semptomlarda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Aguilera-Correa ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Fabry hastalığının temel biyobelirteçlerinden biri olan lyso-Gb3'ün bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirdiği ve özellikle *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Prevotella* ve bazı Enterobacteriaceae üyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık *Akkermansia*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı bakterilerde azalma gözlenmiştir. Ayrıca bütirat üretiminde belirgin

azalma saptanmıştır [47]. Daha sonra gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda Fabry hastalığı modelinde bağırsak mikrobiyotasında erken dönemde disbiyoz geliştiği, kısa zincirli yağ asidi metabolizması, triptofan katabolizması ve nöroaktif metabolit üretim yollarında değişiklikler oluştuğu gösterilmiştir [45, 48].

3.2.2.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Fabry hastalığında mikrobiyota araştırmaları henüz erken aşamada olmakla birlikte, mevcut bulgular bağırsak mikrobiyotasının yalnızca gastrointestinal semptomlarla değil, sistemik inflamasyon ve metabolik düzensizliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle bütirat üreten bakterilerdeki azalma ve mikrobiyal metabolit profilindeki değişikliklerin bağırsak bariyer bütünlüğü, immün yanıtlar ve inflamatuvar süreçler üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve beslenme temelli mikrobiyota modülasyon stratejileri Fabry hastalığında potansiyel destekleyici yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir. Nitekim düşük fermente edilebilir oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve poliol (FODMAP) diyeti ve mikrobiyotayı hedefleyen bazı beslenme müdahalelerinin gastrointestinal semptomlarda iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir [44]. Güncel çoklu-omik çalışmalar ise mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceğini göstermektedir [45].

3.3. Gastrointestinal Nadir Hastalıklar

3.3.1. Hirschsprung Hastalığı

3.3.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Hirschsprung hastalığı, distal bağırsakta enterik ganglion hücrelerinin konjenital yokluğu ile karakterize nadir bir nörokristopati olup, bağırsak motilitesinde bozulmaya ve fonksiyonel intestinal obstrüksiyona neden olmaktadır. Hastalık yenidoğan döneminde mekonyum çıkaramama, abdominal distansiyon, kusma ve konstipasyon gibi belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. Hirschsprung hastalığının temel tedavisi aganglionik segmentin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bununla birlikte başarılı cerrahi tedavi sonrasında dahi birçok hastada gastrointestinal semptomlar devam edebilmekte ve özellikle Hirschsprung ilişkili enterokolit (Hirschsprung-associated enterocolitis, HAEC) en önemli komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir [49, 50].

3.3.1.2. Enterik Sinir Sistemi Bozukluğu

Hirschsprung hastalığının temel patofizyolojik mekanizması, embriyonik dönemde nöral krest kökenli hücrelerin bağırsak duvarına göçünün ve farklılaşmasının bozulmasıdır. Bunun sonucunda enterik sinir sisteminin gelişimi tamamlanamaz ve etkilenen bağırsak segmentlerinde peristaltik hareketler kaybolur. Enterik sinir sistemi yalnızca bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda bağırsak bariyer fonksiyonları, mukozal bağışıklık yanıtları ve bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki iletişimin sürdürülmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle enterik sinir sistemindeki bozuklukların bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebileceği düşünülmektedir [50, 51].

3.3.1.3. Disbiyoz ve Hirschsprung İlişkili Enterokolit

Günümüzde Hirschsprung ilişkili enterokolitin gelişiminde disbiyozun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, Hirschsprung hastalarında bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylerden farklı olduğunu ve özellikle enterokolit gelişen olgularda mikrobiyal çeşitliliğin azaldığını göstermiştir. HAEC gelişen hastalarda Proteobacteria ve Enterobacteriaceae üyelerinde artış, buna karşılık kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakterilerde azalma bildirilmiştir. Ayrıca bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması, mukozal immün yanıtların değişmesi ve mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin birlikte enterokolit gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir**.** Bu bulgular, Hirschsprung hastalığında görülen komplikasyonların yalnızca anatomik veya nörolojik bozukluklarla açıklanamayacağını, mikrobiyota-konak etkileşimlerinin de önemli rol oynadığını göstermektedir [13, 51, 52].

3.3.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Mikrobiyota araştırmaları, Hirschsprung hastalığında enterokolit gelişiminin öngörülmesi ve önlenmesi açısından yeni fırsatlar sunmaktadır. Son yıllarda probiyotikler, prebiyotikler ve mikrobiyota modülasyonuna yönelik diğer yaklaşımların HAEC riskini azaltıp azaltamayacağı araştırılmaktadır. Bazı çalışmalar probiyotik kullanımının enterokolit sıklığını azaltabileceğini bildirmiş olsa da, mevcut veriler henüz kesin önerilerde bulunmak için yeterli değildir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasının biyobelirteç olarak kullanılması, yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş mikrobiyota temelli müdahalelerin geliştirilmesi gelecekte umut verici araştırma alanları arasında yer almaktadır. Özellikle metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik yaklaşımların kullanılmasıyla Hirschsprung hastalığında mikrobiyota kaynaklı mekanizmaların daha ayrıntılı olarak ortaya konulması, HAEC gelişimiyle ilişkili mikrobiyal biyobelirteçlerin tanımlanması ve gelecekte mikrobiyota temelli kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olabilir [51, 52].

3.3.2. Kısa Bağırsak Sendromu

3.3.2.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Kısa Bağırsak Sendromu (Short Bowel Syndrome, SBS), ince bağırsağın önemli bir bölümünün cerrahi olarak çıkarılması veya fonksiyonel olarak kaybedilmesi sonucunda ortaya çıkan nadir ve ciddi bir malabsorpsiyon sendromudur. Hastalık en sık Crohn hastalığı, mezenterik iskemi, volvulus, travma, nekrotizan enterokolit ve bazı konjenital bağırsak anomalileri sonrasında gelişmektedir. Rezidüel bağırsak uzunluğunun azalması, besin ve sıvı emiliminde yetersizliğe yol açarak kronik diyare, malnütrisyon, kilo kaybı, mikronütrient eksiklikleri ve bağırsak yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. SBS hastalarında yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmekte ve birçok hasta uzun süreli parenteral beslenme desteğine ihtiyaç duymaktadır [53, 54].

3.3.2.2. Mikrobiyota Adaptasyonu

Bağırsak rezeksiyonu sonrasında organizma, emilim kapasitesini artırmak amacıyla yapısal ve fonksiyonel adaptasyon süreçleri geliştirmektedir. Bu süreç yalnızca bağırsak mukozasında değil, bağırsak mikrobiyotasında da önemli değişikliklerle karakterizedir. SBS hastalarında mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı, buna karşılık özellikle *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve bazı Proteobacteria üyelerinin baskın hale gelebildiği gösterilmiştir. Joly ve ark. (2010), SBS hastalarında fekal ve mukozaya bağlı mikrobiyota kompozisyonunun sağlıklı bireylerden belirgin şekilde farklı olduğunu bildirmiştir. Güncel çalışmalar da bağırsak adaptasyon sürecinin mikrobiyal kompozisyon, mikrobiyal metabolit üretimi ve konak-mikrobiyota etkileşimleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [55, 56].

3.3.2.3. Besin Emilimi ve Metabolik Sonuçlar

Bağırsak mikrobiyotası SBS'de enerji homeostazı ve besin emiliminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Mikrobiyal fermentasyon sonucunda oluşan kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat ve bütirat), kolon epitel hücreleri için enerji kaynağı oluşturmakta ve bağırsak adaptasyonunu destekleyebilmektedir. Ancak SBS'de görülen disbiyoz, kısa zincirli yağ asidi üretiminde değişikliklere, safra asidi metabolizmasında bozulmalara ve çeşitli metabolik sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda laktat üreten bakterilerin baskın hale gelmesi, D-laktik asidoz gibi komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler yalnızca bağırsak fonksiyonlarını değil, sistemik metabolik süreçleri de etkileyebilmektedir [13, 54, 55].

3.3.2.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

SBS'de mikrobiyota araştırmaları, bağırsak rehabilitasyon programlarının geliştirilmesi ve bağırsak yetmezliğinin yönetimi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotiklerin bağırsak adaptasyonunu destekleme potansiyeli araştırılmakta; ayrıca mikrobiyota kompozisyonunun hastalık prognozu ve tedavi yanıtı ile ilişkisi incelenmektedir. Güncel derlemeler, metagenomik ve metabolomik analizlerin SBS'de mikrobiyota kaynaklı metabolik yolların tanımlanmasına katkı sağlayabileceğini ve gelecekte kişiselleştirilmiş mikrobiyom temelli yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası, SBS'de hem potansiyel bir biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir [54, 56].

3.3.3. Primer Sklerozan Kolanjit

3.3.3.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Primer sklerozan kolanjit (PSC), intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında progresif inflamasyon, fibrozis ve darlıklarla karakterize kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastalık zamanla safra yolu hasarına, siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmektedir. PSC nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastaların büyük bölümünde inflamatuvar bağırsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit) eşlik etmekte olup, bu durum bağırsak ve karaciğer arasındaki biyolojik ilişkinin önemini ortaya koymaktadır [57, 58].

3.3.3.2. Bağırsak-Karaciğer Ekseni

PSC patogenezinde bağırsak-karaciğer ekseni merkezi bir rol oynamaktadır. Portal dolaşım aracılığıyla bağırsak kaynaklı mikrobiyal ürünler, metabolitler ve inflamatuvar mediyatörler doğrudan karaciğere ulaşabilmektedir. Bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması ve intestinal geçirgenliğin artması sonucunda bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) ve diğer mikrobiyal bileşenler karaciğerde inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası ve konak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerin PSC gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [58, 59].

3.3.3.3. Mikrobiyota ve Safra Asidi Metabolizması

PSC hastalarında bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda belirgin değişiklikler tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı ve özellikle *Enterococcus*, *Veillonella* ve *Streptococcus* gibi bakterilerin artış gösterdiği bildirilmiştir. Buna karşılık bazı yararlı kommensal bakterilerde

azalma gözlenmiştir [57, 60]. Mikrobiyota değişiklikleri yalnızca bağırsak ortamını değil, aynı zamanda safra asidi metabolizmasını da etkilemektedir. Bağırsak bakterileri primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürerek safra asidi havuzunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. PSC'de görülen disbiyozun bu dönüşüm süreçlerini bozarak safra asidi kompozisyonunu değiştirebildiği ve bunun da inflamasyon ile fibrozise katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [57, 58].

3.3.3.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

PSC'de mikrobiyota araştırmaları yeni tanısal ve terapötik fırsatlar sunmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve hastalık progresyonunun öngörülmesine katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca antibiyotikler, probiyotikler, prebiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi mikrobiyota temelli yaklaşımlar PSC tedavisinde araştırılmaktadır. Özellikle fekal mikrobiyota transplantasyonunun bazı PSC hastalarında biyokimyasal iyileşme sağlayabileceğini gösteren ön çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte mevcut veriler henüz sınırlı olup, mikrobiyota temelli tedavilerin klinik uygulamaya girebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır [13, 57]. Gelecekte metagenomik, metabolomik ve çoklu-omik yaklaşımlar sayesinde PSC'de mikrobiyota kaynaklı mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir [57].

3.4. Solunum Sistemi ile İlişkili Nadir Hastalıklar

3.4.1. Kistik Fibrozis

3.4.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Kistik fibrozis (CF), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) genindeki patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan nadir bir multisistem hastalıktır. CFTR proteinindeki fonksiyon kaybı, epitel hücrelerinde klor ve bikarbonat taşınımının bozulmasına neden olmakta; bunun sonucunda solunum sistemi, gastrointestinal sistem, pankreas ve diğer organlarda yoğun ve viskoz sekresyonlar oluşmaktadır. Hastalığın başlıca klinik özellikleri kronik solunum yolu enfeksiyonları, ilerleyici akciğer hasarı, pankreatik yetmezlik, malabsorpsiyon ve büyüme-gelişme geriliğidir. Son yıllarda geliştirilen CFTR modülatör tedavileri yaşam süresini önemli ölçüde uzatmış olsa da, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar hastalığın temel morbidite nedenleri olmaya devam etmektedir [61, 62].

3.4.1.2. Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotası

Kistik fibroziste hem akciğer hem de bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Akciğerlerde mukosiliyer klirensin bozulması ve tekrarlayan antibiyotik kullanımı, mikrobiyal çeşitliliğin azalmasına ve fırsatçı patojenlerin baskın hale gelmesine neden olmaktadır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Burkholderia* türleri kronik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde bağırsak mikrobiyotasında da önemli değişiklikler gözlenmekte; yararlı kommensal bakterilerde azalma ve mikrobiyal çeşitlilikte düşüş bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalar, CF hastalarında *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ve diğer kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin azaldığını göstermiştir [63, 64].

3.4.1.3. Disbiyoz ve Kronik İnflamasyon

Kistik fibroziste görülen disbiyozun, hastalığın kronik inflamatuvar yapısına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. CFTR fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak bağırsak ortamında meydana gelen değişiklikler, pankreatik yetmezlik, yüksek kalorili diyet uygulamaları ve yaşam boyu tekrarlayan antibiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyerek mikrobiyal çeşitlilikte azalmaya yol açabilmektedir. Bu durum kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakterilerin azalmasına ve bağırsak homeostazının bozulmasına neden olmaktadır [64, 65].

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin yalnızca gastrointestinal sistemi değil, sistemik bağışıklık yanıtlarını ve akciğer fonksiyonlarını da etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu kapsamda geliştirilen bağırsak-akciğer ekseni (gut-lung axis) kavramı, bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal metabolitler, immün hücreler ve inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla akciğer bağışıklığını düzenleyebileceğini göstermektedir. Kistik fibrozisli çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının erken yaşlardan itibaren farklı bir gelişim seyri izlediği ve bunun kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir [65].

Ayrıca CFTR modülatör tedavilerinin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirebildiği ve intestinal inflamasyon belirteçlerinde iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, mikrobiyotanın kistik fibrozis patogenezinde aktif rol oynayabileceğini ve gelecekte mikrobiyota temelli yaklaşımların hastalık yönetiminde önem kazanabileceğini düşündürmektedir [66].

3.4.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Kistik fibrozis, mikrobiyota temelli yaklaşımların en yoğun araştırıldığı nadir hastalıklardan biridir. Probiyotiklerin gastrointestinal semptomları

azaltabileceği, inflamasyonu baskılayabileceği ve bazı hastalarda pulmoner alevlenme sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların sonuçları heterojen olup standart klinik uygulama için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde CFTR modülatör tedavilerinin mikrobiyota üzerindeki etkileri, bağırsak-akciğer ekseni mekanizmaları ve mikrobiyal metabolitlerin rolü aktif olarak araştırılmaktadır. Metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik yaklaşımlar sayesinde gelecekte mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulması mümkün olabilir [64, 66].

3.5. Nöromüsküler Nadir Hastalıklar

3.5.1. Duchenne Musküler Distrofi

3.5.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), distrofin genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, X'e bağlı resesif kalıtılan nadir bir nöromüsküler hastalıktır. Distrofin proteininin yokluğu veya ciddi derecede azalması, kas hücre zarının stabilitesinin bozulmasına ve ilerleyici kas dejenerasyonuna yol açmaktadır. Hastalık genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakta; zamanla iskelet kaslarının yanı sıra kardiyak ve solunum kaslarını da etkileyerek ciddi fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Günümüzde kortikosteroid tedavileri, exon-skipping yaklaşımları ve gen temelli tedaviler hastalık progresyonunu yavaşlatabilse de DMD hâlen önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir [67, 68].

3.5.1.2. Kas-Bağırsak Ekseni (Gut-Muscle Axis)

Son yıllarda geliştirilen kas-bağırsak ekseni (gut-muscle axis) kavramı, bağırsak mikrobiyotası ile iskelet kası arasında çift yönlü bir iletişim bulunduğunu göstermiştir. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, safra asidi türevleri ve çeşitli mikrobiyal metabolitler kas metabolizması, enerji homeostazı ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Buna karşılık iskelet kası da miyokinler ve metabolik sinyaller aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilmektedir. DMD'de görülen kronik kas hasarı ve metabolik değişikliklerin bu ekseni bozabileceği, mikrobiyota değişikliklerinin ise kas dejenerasyonu ve inflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir [69, 70].

3.5.1.3. Mikrobiyota ve Sistemik İnflamasyon

DMD patogenezinin temel bileşenlerinden biri kronik inflamasyondur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin bağırsak bariyer bütünlüğünü etkileyerek sistemik inflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Disbiyoz sonucunda bağırsak geçirgenliğinin artması, bakteriyel ürünlerin ve proinflamatuvar metabolitlerin dolaşıma geçmesine neden olabilmektedir. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak kas dejenerasyonunu ve fibrozisi şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca DMD ve diğer musküler distrofilerde kısa zincirli yağ asidi üretimindeki değişikliklerin, bağışıklık yanıtları ve kas rejenerasyonu üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir [69, 71].

3.5.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

DMD'de mikrobiyota araştırmaları henüz erken aşamada olmakla birlikte, elde edilen veriler bağırsak mikrobiyotasının hastalık progresyonunu etkileyebilecek potansiyel bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle probiyotikler, prebiyotikler ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin inflamasyonu azaltma ve kas fonksiyonlarını destekleme potansiyeli araştırılmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının biyobelirteç olarak kullanılması ve mikrobiyota temelli müdahalelerin mevcut tedavilere destekleyici şekilde uygulanması gelecekte umut verici yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir. Metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik teknolojilerin kullanılmasıyla DMD'de mikrobiyota-kas etkileşimlerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir [69, 70].

4. Nadir Hastalıklarda Kişiselleştirilmiş Tıp ve Gelecek Perspektifleri

Son yıllarda mikrobiyota araştırmalarında elde edilen ilerlemeler, nadir hastalıkların yalnızca genetik bozukluklar olarak değil, aynı zamanda konak–mikrobiyota etkileşimleri tarafından şekillendirilen karmaşık biyolojik süreçler olarak değerlendirilmesine katkı sağlamıştır. Metagenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi çoklu-omik yaklaşımların gelişmesi sayesinde, hastalığa özgü mikrobiyal imzaların, mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin ve potansiyel biyobelirteçlerin daha ayrıntılı biçimde tanımlanması mümkün hale gelmiştir [9, 12]. Bu gelişmeler, nadir hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine yönelik önemli fırsatlar sunmaktadır.

Nadir hastalıkların önemli bir kısmı genetik kökenli olmasına rağmen, aynı genetik mutasyonu taşıyan bireyler arasında bile klinik bulguların ve hastalık

şiddetinin farklılık gösterebildiği bilinmektedir. Bu durum, çevresel faktörlerin yanı sıra bağırsak mikrobiyotası gibi konakla etkileşim hâlindeki biyolojik sistemlerin de hastalık fenotipine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi, metabolizma, nörogelişim ve inflamasyon süreçleri üzerindeki etkilerinin nadir hastalıkların klinik seyriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir [9, 13].

Mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Hastalığa özgü mikrobiyal profillerin, metabolit örüntülerinin veya mikrobiyota kaynaklı fonksiyonel değişikliklerin belirlenmesi; erken tanı, hastalık prognozunun öngörülmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde yeni fırsatlar sunabilir. Özellikle metagenomik ve metabolomik analizlerin birlikte kullanılması, yalnızca mikrobiyal kompozisyonun değil, aynı zamanda mikrobiyotanın fonksiyonel kapasitesinin de değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [12].

Bununla birlikte, mikrobiyota temelli tedavi stratejileri de giderek daha fazla ilgi görmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve canlı biyoterapötik ürünler gibi yaklaşımlar, disbiyozun düzeltilmesi ve mikrobiyota kaynaklı metabolik veya immünolojik bozuklukların hedeflenmesi amacıyla araştırılmaktadır. Özellikle yeni nesil probiyotikler olarak tanımlanan *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve bazı *Bacteroides* türleri, bağırsak bariyer bütünlüğü, immünomodülasyon ve metabolik düzenleme üzerindeki etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir [72].

Gelecekte yapay zekâ destekli biyoinformatik yaklaşımlar ve büyük veri analizlerinin mikrobiyom araştırmalarında daha yaygın kullanılması beklenmektedir. Çoklu-omik verilerin klinik bilgilerle bütünleştirilmesi sayesinde bireylere özgü mikrobiyom profilleri oluşturulabilecek ve böylece daha hassas tanısal ve terapötik stratejiler geliştirilebilecektir. Bu yaklaşım, özellikle hasta sayısının sınırlı olduğu ve klinik heterojenitenin yüksek olduğu nadir hastalıklarda önemli avantajlar sağlayabilir [73, 74].

Bununla birlikte, mikrobiyota temelli uygulamaların rutin klinik kullanıma aktarılabilmesi için önemli zorluklar da bulunmaktadır. Çalışmalarda kullanılan yöntemlerin standardizasyonu, küçük örneklem büyüklükleri, hastalıkların heterojen yapısı ve mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen çevresel faktörler mevcut bulguların yorumlanmasını güçleştirebilmektedir. Ayrıca güvenlik, düzenleyici süreçler ve uzun dönem etkinlik verileri gibi konuların da daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir [74, 75].

Bir bütün olarak ele alındığında, mikrobiyom araştırmalarındaki hızlı gelişmeler nadir hastalıkların biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için yeni fırsatlar ortaya koymaktadır. Mikrobiyota ve mikrobiyom kaynaklı bulguların translasyonel tıp perspektifiyle klinik uygulamalara yansıtılması, nadir hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Bu doğrultuda, çoklu-omik teknolojiler, yapay zekâ destekli analizler ve mikrobiyota temelli tedavi stratejilerinin entegrasyonu sayesinde nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde daha hassas, etkili ve bireye özgü yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olabilir.

5. Sonuç

Nadir hastalıklar çoğunlukla genetik kökenli olmalarına rağmen, son yıllarda elde edilen bulgular bu hastalıkların ortaya çıkışı ve klinik seyri üzerinde çevresel ve biyolojik düzenleyicilerin de etkili olabileceğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik, immünolojik ve nörolojik süreçler üzerindeki çok yönlü etkileri nedeniyle bu düzenleyiciler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle disbiyoz ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerde meydana gelen değişikliklerin, çeşitli nadir hastalıklarda inflamasyon, bağışıklık yanıtları, metabolik homeostaz ve nörogelişimsel süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Bu bölümde ele alınan nörogelişimsel, metabolik, gastrointestinal, hepatobilier, solunum sistemi ve nöromüsküler hastalık gruplarında, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda ve fonksiyonlarında değişiklikler tanımlanmış olup, bu değişikliklerin hastalık fenotipi ve klinik seyir üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların büyük bölümü gözlemsel nitelikte olup, nedensel ilişkilerin ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı mekanistik ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımları, nadir hastalıkların yönetiminde umut verici bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve canlı biyoterapötik ürünler gibi stratejiler, disbiyozun düzeltilmesi ve mikrobiyota kaynaklı fonksiyonel bozuklukların hedeflenmesi açısından önemli potansiyel taşımaktadır. Ayrıca metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik teknolojiler sayesinde mikrobiyota ile konak arasındaki etkileşimlerin daha ayrıntılı biçimde anlaşılması mümkün hale gelmektedir.

Önümüzdeki yıllarda mikrobiyom araştırmalarındaki ilerlemelerin, yapay zekâ destekli analizler ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarıyla birlikte değerlendirilmesi sayesinde nadir hastalıklara özgü biyobelirteçlerin

tanımlanması ve bireye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir. Bu doğrultuda mikrobiyota, yalnızca hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayan bir araştırma alanı olmaktan çıkarak, nadir hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde klinik olarak kullanılabilecek önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır.

Kaynakça

1. EURORDIS Rare Diseases Europe. (2005). *Rare diseases: Understanding this public health priority*. https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/princeps_document-EN.pdf
2. Wang, C. M., Whiting, A. H., Rath, A., Anido, R., Ardigò, D., Baynam, G., Dawkins, H., Hamosh, A., Le Cam, Y., Malherbe, H., Molster, C. M., Monaco, L., Padilla, C. D., Pariser, A. R., Robinson, P. N., Rodwell, C., Schaefer, F., Weber, S., & Macchia, F. (2024). Operational description of rare diseases: A reference to improve the recognition and visibility of rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *19*(1), 334. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03322-7
3. European Commission. (n.d.). *Rare diseases*. https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en
4. Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., & Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, *28*(2), 165–173. https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0
5. Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, *486*(7402), 207–214. https://doi.org/10.1038/nature11234
6. Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, *24*(4), 392–400. https://doi.org/10.1038/nm.4517
7. Cengiz, H., Varım, C., & Tamer, A. (2017). Mikrobiata ve kronik hastalıklar. *Journal of Human Rhythm*, *3*(3), 126–136. https://dergipark.org.tr/en/pub/johr/article/340421
8. Yıldırım, S. (2019). Kronik hastalıklarda "yeni" yardımcı: Mikrobiyota. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, *(51)*, 36–39. https://www.medipol.edu.tr/sites/default/files/document/SD_51_36-39.sayfalar_Suleyman_Yildirim.pdf
9. Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(1), 55–71. https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9
10. Şahin, F., & Temiz, H. (2025). Tedavilere eklenen yeni nesil probiyotikler: Ailenin yeni üyeleri. *Turkish Journal of Health and Sport*, *6*(3), 124–134. https://doi.org/10.29228/TJHEALTHSPORT.82216
11. Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, *375*(24), 2369–2379. https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266

12. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. (2019). The integrative human microbiome project. *Nature*, *569*(7758), 641–648. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8

13. Roy, S., Nag, S., Saini, A., & Choudhury, L. (2022). Association of human gut microbiota with rare diseases: A close peep through. *Intractable & Rare Diseases Research*, *11*(2), 52–62. https://doi.org/10.5582/irdr.2022.01025

14. Alagiakrishnan, K., Morgadinho, J., & Halverson, T. (2024). Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Frontiers in Nutrition*, *11*, 1330903. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1330903

15. Weiss, G. A., & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *74*(16), 2959–2977. https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x

16. Mosca, A., Leclerc, M., & Hugot, J. P. (2016). Gut microbiota diversity and human diseases: Should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Frontiers in Microbiology*, *7*, 455. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455

17. Winter, S. E., & Bäumler, A. J. (2023). Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *120*(50), e2316579120. https://doi.org/10.1073/pnas.2316579120

18. Zhao, M., Chu, J., Feng, S., Guo, C., Xue, B., He, K., & Li, L. (2023). Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *164*, 114985. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114985

19. Shen, Y., Fan, N., Ma, S.-X., Cheng, X., Yang, X., & Wang, G. (2025). Gut microbiota dysbiosis: Pathogenesis, diseases, prevention, and therapy. *MedComm*, *6*(5), e70168. https://doi.org/10.1002/mco2.70168

20. Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host & Microbe*, *23*(6), 716–724. https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003

21. Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H.-U., & Bäckhed, F. (2016). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*, *24*(1), 41–50. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005

22. Gold, W. A., Percy, A. K., Neul, J. L., Cobb, S. R., Pozzo-Miller, L., Issar, J. K., Ben-Zeev, B., Vignoli, A., & Kaufmann, W. E. (2024). Rett syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, *10*, 84. https://doi.org/10.1038/s41572-024-00568-0

23. Borghi, E., Borgo, F., Severgnini, M., Savini, M. N., Casiraghi, M. C., & Vignoli, A. (2017). Rett syndrome: A focus on gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(2), 344. https://doi.org/10.3390/ijms18020344

24. Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Pindo, M., Renzi, D., Rizzetto, L., Stefanini, I., Calabrò, A., & De Filippo, C. (2016). Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*, *4*(1), 41. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0185-y

25. Borghi, E., & Vignoli, A. (2019). Rett syndrome and other neurodevelopmental disorders share common changes in gut microbial community: A descriptive review. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(17), 4160. https://doi.org/10.3390/ijms20174160

26. Caputi, V., Hill, L., Figueiredo, M., Popov, J., Hartung, E., Margolis, K. G., Baskaran, K., Joharapurkar, P., Moshkovich, M., & Pai, N. (2024). Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: A systematic review of pediatric and adult studies. *Frontiers in Neuroscience*, *18*, 1341656. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1341656

27. Cordone, V. (2024). Biochemical and molecular determinants of the subclinical inflammatory mechanisms in Rett syndrome. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *757*, 110046. https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110046

28. Dagli, A. I., Mathews, J., & Williams, C. A. (2025). Angelman syndrome. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/

29. Beitnere, U., Vilanova-Cuevas, B., Christian, S. G., Taylor, C., Berg, E. L., Copping, N. A., Dindot, S. V., Silverman, J. L., Gareau, M. G., & Segal, D. J. (2023). Unique features of the gut microbiome characterized in animal models of Angelman syndrome. *mSystems*, *8*(1), e00608-22. https://doi.org/10.1128/msystems.00608-22

30. Gan, Y., Chen, Y., Zhong, H., Liu, Z., Geng, J., Wang, H., & Wang, W. (2024). Gut microbes in central nervous system development and related disorders. *Frontiers in Immunology, 14*, 1288256. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1288256

31. Madeo, S. F., Zagaroli, L., Vandelli, S., Calcaterra, V., Crinò, A., De Sanctis, L., Faienza, M. F., Fintini, D., Guazzarotti, L., Licenziati, M. R., Mozzillo, E., Paino, R., Scarano, E., Street, M. E., Wasniewska, M., Bocchini, S., Bucolo, C., Buganza, R., Chiarito, M., ... Delvecchio, M. (2024). Endocrine features of Prader-Willi syndrome: A narrative review focusing on genotype–phenotype correlation. *Frontiers in Endocrinology, 15*, 1382583. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1382583

32. Sohn, Y. B., Moon, J. E., Jung, Y. J., & Yu, Y. A. (2023). Updates on obesity in Prader–Willi syndrome: From genetics to management. *EWHA Medical Journal*, *46*(Suppl 1), e33. https://doi.org/10.12771/emj.2023.e33

33. Olsson, L. M., Poitou, C., Tremaroli, V., Coupaye, M., Aron-Wisnewsky, J., Bäckhed, F., Clément, K., & Caesar, R. (2020). Gut microbiota of obese

subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. *Gut*, *69*(7), 1229–1238. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319322

34. Garcia-Ribera, S., Amat-Bou, M., Climent, E., Llobet, M., Chenoll, E., Corripio, R., Ibáñez, L., Ramon-Krauel, M., & Lerin, C. (2020). Specific dietary components and gut microbiota composition are associated with obesity in children and adolescents with Prader–Willi syndrome. *Nutrients*, *12*(4), 1063. https://doi.org/10.3390/nu12041063
35. Peng, Y., Tan, Q., Afhami, S., Deehan, E. C., Liang, S., Gantz, M., Triador, L., Madsen, K. L., Walter, J., Tun, H. M., & Haqq, A. M. (2020). The gut microbiota profile in children with Prader–Willi syndrome. *Genes, 11*(8), 904. https://doi.org/10.3390/genes11080904
36. Zhong, M. L., Cai, Y. Q., Tang, Y. F., Dai, Y. L., Jiang, Y. H., Ni, Y., & Zou, C. C. (2024). Gut microbiota, a potential cause of higher insulin sensitivity in children with Prader–Willi syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, *47*(4), 1029–1036. https://doi.org/10.1007/s40618-023-02194-1
37. Kong, X.-J., Wan, G., Tian, R., Liu, S., Liu, K., Clairmont, C., Lin, X., Zhang, X., Sherman, H., Zhu, J., Wang, Y., Fong, M., Li, A., Wang, B. K., Wang, J., Liu, J., Yu, Z., Shen, C., Cui, X., ... Cao, X. (2021). The effects of probiotic supplementation on anthropometric growth and gut microbiota composition in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 587974. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.587974
38. Ramon-Krauel, M., Amat-Bou, M., Serrano, M., Martinez-Monseny, A. F., & Lerin, C. (2021). Targeting the gut microbiome in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(22), 5328. https://doi.org/10.3390/jcm10225328
39. Tan, Q., Peng, Y., Deehan, E. C., Vieira, F. T., Ho, B. W. P., Afhami, S., Wine, E., Madsen, K. L., Field, C. J., Pakseresht, M., Ilkayeva, O., Newgard, C. B., Walter, J., Tun, H. M., & Haqq, A. M. (2025). Fiber intervention study in Prader–Willi syndrome: Insights into metabolic and microbiota shifts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *110*(11), 3120–3132. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf142
40. Verduci, E., Carbone, M. T., Borghi, E., Ottaviano, E., Burlina, A., & Biasucci, G. (2020). Nutrition, microbiota and role of gut-brain axis in subjects with phenylketonuria (PKU): A review. *Nutrients*, *12*(11), 3319. https://doi.org/10.3390/nu12113319
41. Ubaldi, F., Frangella, C., Volpini, V., Fortugno, P., Valeriani, F., & Romano Spica, V. (2023). Systematic review and meta-analysis of dietary interventions and microbiome in phenylketonuria. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(24), 17428. https://doi.org/10.3390/ijms242417428
42. Oliveira, F. P., Mendes, R. H., Dobbler, P. T., Mai, V., Pylro, V. S., Waugh, S. G., Vairo, F., Refosco, L. F., Würdig Roesch, L. F., & Schwartz, I. V.

D. (2016). Phenylketonuria and gut microbiota: A controlled study based on next-generation sequencing. *PLoS ONE*, *11*(6), e0157513. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157513

43. Mancilla, V. J., Mann, A. E., Zhang, Y., & Allen, M. S. (2021). The adult phenylketonuria (PKU) gut microbiome. *Microorganisms*, *9*(3), 530. https://doi.org/10.3390/microorganisms9030530
44. Lenders, M., & Brand, E. (2022). Fabry disease – A multisystemic disease with gastrointestinal manifestations. *Gut Microbes*, *14*(1), e2027852. https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2027852
45. Gómez-Cebrián, N., Trull, M. C., Gras-Colomer, E., Edo Solsona, M. D., Poveda Andrés, J. L., & Puchades-Carrasco, L. (2025). Systemic metabolic reprogramming and microbial dysbiosis in Fabry disease: Multi-omics mechanisms and implications for drug development. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1702682. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1702682
46. Biddeci, G., Spinelli, G., Colomba, P., Duro, G., Giacalone, I., & Di Blasi, F. (2025). Fabry disease beyond storage: The role of inflammation in disease progression. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(15), 7054. https://doi.org/10.3390/ijms26157054
47. Aguilera-Correa, J.-J., Madrazo-Clemente, P., Martínez-Cuesta, M. D. C., Peláez, C., Ortiz, A., Sánchez-Niño, M. D., Esteban, J., & Requena, T. (2019). Lyso-Gb3 modulates the gut microbiota and decreases butyrate production. *Scientific Reports*, *9*(1), 12010. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48426-4
48. Delprete, C., Rimondini Giorgini, R., Lucarini, E., Bastiaanssen, T. F. S., Scicchitano, D., Interino, N., Formaggio, F., Uhlig, F., Ghelardini, C., Hyland, N. P., Cryan, J. F., Liguori, R., Candela, M., Fiori, J., Turroni, S., Di Cesare Mannelli, L., & Caprini, M. (2023). Disruption of the microbiota-gut-brain axis is a defining characteristic of the α-Gal A (-/0) mouse model of Fabry disease. *Gut Microbes*, *15*(2), 2256045. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2256045
49. Austin, K. M. (2012). The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, *21*(4), 319–327. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006
50. Frykman, P. K., & Short, S. S. (2012). Hirschsprung-associated enterocolitis: Prevention and therapy. *Seminars in Pediatric Surgery*, *21*(4), 328–335. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007
51. Ji, H., Lai, D., & Tou, J. (2023). Neuroimmune regulation in Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1127375. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127375
52. Arnaud, A. P., Cousin, I., Schmitt, F., Petit, T., Parmentier, B., Levard, G., Podevin, G., Guinot, A., DeNapoli, S., Herieux, E., Flaum, V., De Vries,

P., Randuineau, G., David-Le Gall, S., Buffet-Bataillon, S., & Boudry, G. (2022). Different fecal microbiota in Hirschsprung's patients with and without associated enterocolitis. *Frontiers in Microbiology*, *13*, 904758. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.904758

53. Tappenden, K. A. (2014). Pathophysiology of short bowel syndrome: Considerations of resected and residual anatomy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *38*(1 Suppl.), 14S–22S. https://doi.org/10.1177/0148607113520005

54. Carter, J., Bettag, J., Morfin, S., Manithody, C., Nagarapu, A., Jain, A., Nazzal, H., Prem, S., Unes, M., McHale, M., Lin, C.-J., Hutchinson, C., Trello, G., Jain, A., Portz, E., Verma, A., Swiderska-Syn, M., Goldenberg, D., & Kurashima, K. (2023). Gut microbiota modulation of short bowel syndrome and the gut-brain axis. *Nutrients*, *15*(11), 2581. https://doi.org/10.3390/nu15112581

55. Joly, F., Mayeur, C., Bruneau, A., Noordine, M.-L., Meylheuc, T., Langella, P., Messing, B., Duée, P.-H., Cherbuy, C., & Thomas, M. (2010). Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*, *92*(7), 753–761. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.015

56. Chowdhury, F., Hill, L., Shah, N., Popov, J., Cheveldayoff, P., & Pai, N. (2023). Intestinal microbiome in short bowel syndrome: Diagnostic and therapeutic opportunities. *Current Opinion in Gastroenterology*, *39*(6), 463–471. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000970

57. Little, R., Wine, E., Kamath, B. M., Griffiths, A. M., & Ricciuto, A. (2020). Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World Journal of Gastroenterology*, *26*(21), 2768–2780. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i21.2768

58. Kummen, M., & Hov, J. R. (2019). The gut microbial influence on cholestatic liver disease. *Liver International*, *39*(7), 1186–1196. https://doi.org/10.1111/liv.14153

59. Nakamoto, N., Sasaki, N., Aoki, R., Miyamoto, K., Suda, W., Teratani, T., Suzuki, T., Koda, Y., Chu, P.-S., Taniki, N., Yamaguchi, A., Kanamori, M., Kamada, N., Hattori, M., Ashida, H., Sakamoto, M., Atarashi, K., Narushima, S., Yoshimura, A., ... Kanai, T. (2019). Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nature Microbiology*, *4*(3), 492–503. https://doi.org/10.1038/s41564-018-0333-1

60. Quraishi, M. N., Sergeant, M., Kay, G., Iqbal, T., Chan, J., Constantinidou, C., Trivedi, P., Ferguson, J., Adams, D. H., Pallen, M., & Hirschfield, G. M. (2017). The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut*, *66*(2), 386–388. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311915

61. Savant, A., Lyman, B., Bojanowski, C., & Upadia, J. (2024). Cystic fibrosis. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A.

Amemiya (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/

62. Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., Burgel, P. R., Tullis, E., Castaños, C., Castellani, C., Byrnes, C. A., Cathcart, E., Chotirmall, S. H., Cosgriff, R., Eichler, I., Fajac, I., Goss, C. H., Drevinek, P., Farrell, P. M., ... Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: A global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(1), 65–124. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6

63. Duytschaever, G., Huys, G., Bekaert, M., Boulanger, L., De Boeck, K., & Vandamme, P. (2011). Cross-sectional and longitudinal comparisons of the predominant fecal microbiota compositions of a group of pediatric patients with cystic fibrosis and their healthy siblings. *Applied and Environmental Microbiology*, *77*(22), 8015–8024. https://doi.org/10.1128/AEM.05933-11

64. Burke, D. G., Fouhy, F., Harrison, M. J., Rea, M. C., Cotter, P. D., O'Sullivan, O., Stanton, C., Hill, C., Shanahan, F., Plant, B. J., & Ross, R. P. (2017). The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiology*, *17*(1), 58. https://doi.org/10.1186/s12866-017-0968-8

65. Nielsen, S., Needham, B., Leach, S. T., Day, A. S., Jaffe, A., Thomas, T., & Ooi, C. Y. (2016). Disrupted progression of the intestinal microbiota with age in children with cystic fibrosis. *Scientific Reports*, *6*, 24857. https://doi.org/10.1038/srep24857

66. Ooi, C. Y., Syed, S. A., Rossi, L., Garg, M., Needham, B., Avolio, J., Young, K., Surette, M. G., & Gonska, T. (2018). Impact of CFTR modulation with ivacaftor on gut microbiota and intestinal inflammation. *Scientific Reports*, *8*(1), 17834. https://doi.org/10.1038/s41598-018-36364-6

67. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 13. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3

68. Subhan, F., Zizzo, M. G., & Serio, R. (2024). Motor dysfunction of the gut in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neurogastroenterology & Motility*, *36*(8), e14804. https://doi.org/10.1111/nmo.14804

69. Mostosi, D., Molinaro, M., Saccone, S., Torrente, Y., Villa, C., & Farini, A. (2024). Exploring the gut microbiota–muscle axis in Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(11), 5589. https://doi.org/10.3390/ijms25115589

70. Marullo, A. L., & O'Halloran, K. D. (2023). Microbes, metabolites and muscle: Is the gut-muscle axis a plausible therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy? *Experimental Physiology*, *108*(9), 1132–1143. https://doi.org/10.1113/EP091063

71. Russo, C., Surdo, S., Valle, M. S., & Malaguarnera, L. (2024). The gut microbiota involvement in the panorama of muscular dystrophy pathogenesis.

International Journal of Molecular Sciences, *25*(20), 11310. https://doi.org/10.3390/ijms252011310

72. O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, *2*, 17057. https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57

73. Thomas, A. M., & Segata, N. (2019). Multiple levels of the unknown in microbiome research. *BMC Biology*, *17*(1), 48. https://doi.org/10.1186/s12915-019-0667-z

74. Villalón-García, I., Álvarez-Córdoba, M., Suárez-Rivero, J. M., Povea-Cabello, S., Talaverón-Rey, M., Suárez-Carrillo, A., Munuera-Cabeza, M., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2020). Precision medicine in rare diseases. *Diseases*, *8*(4), 42. https://doi.org/10.3390/diseases8040042

75. Zmora, N., Zeevi, D., Korem, T., Segal, E., & Elinav, E. (2016). Taking it personally: Personalized utilization of the human microbiome in health and disease. *Cell Host & Microbe*, *19*(1), 12–20. https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.016

Bölüm 7

Nadir Hastalıklarda Bitki Metabolitlerinin Translasyonel Potansiyeli: Moleküler Mekanizmalardan Ağ Tabanlı Hassas Tedavi Stratejilerine

Naciye Selcen Bayramcı[1]

Bedrettin Selvi[2]

Özet

Nadir hastalıklar, büyük ölçüde monogenik kökenli olmasına rağmen fenotipik düzeyde çok katmanlı biyolojik ağ disfonksiyonları ile karakterizedir. Yeni nesil dizileme teknolojileri genetik temelin önemli bir kısmını ortaya koysa da, genotipten fenotipe ve klinik müdahaleye uzanan süreçte belirgin bir translasyonel boşluk devam etmektedir. Bu boşluk, hastalıkların yalnızca tek gen düzeyinde değil; protein katlanma bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon, epigenetik disregülasyon ve sinyal iletim ağlarının entegre bozulması üzerinden şekillenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda bitki metabolitleri, klasik farmakolojik ajan tanımının ötesine geçerek biyolojik ağların çoklu düğümlerini eş zamanlı modüle eden sistem düzeyinde düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir. Alkaloidler sinyal iletim ağlarının yeniden organizasyonunu etkilerken, terpenoidler rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinozitol 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/AKT) gibi merkezi sinyal yolakları üzerinden hücresel homeostazı düzenlemektedir. Fenolik bileşikler ise redoks dengesi, inflamatuvar yanıt ve epigenetik kontrol ekseninde çok katmanlı bir modülasyon sağlamaktadır. Multi-omik entegrasyon ve yapay zeka tabanlı modelleme yaklaşımları, bu karmaşık biyolojik ağların mekanistik çözümünü ve hastalık alt tiplerinin daha hassas sınıflandırılmasını mümkün kılmaktadır. Bu çerçevede

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

2 Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı, bedrettin.selvi@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5819-4894

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5473

bitki metabolitleri, nadir hastalıklarda ağ tabanlı hassas tıp yaklaşımlarının önemli bileşenleri olarak, çok hedefli ve sistem düzeyinde modülatörler şeklinde yeniden konumlandırılmaktadır.

1. Nadir Hastalıklarda Translasyonel Boşluğun Moleküler Temeli

Nadir hastalıklar, yaklaşık 7000'den fazla hastalık türünü kapsamakta ve küresel popülasyonun yaklaşık %2'sini etkilemektedir [1]. Yeni nesil dizileme teknolojileri, özellikle tüm ekzom dizileme (WES) ve tüm genom dizileme (WGS) yaklaşımları, bu hastalıkların önemli bir bölümünde genetik temelin ortaya konmasını sağlamıştır. WES, protein kodlayan bölgelerdeki varyantları yüksek verimlilikle analiz ederek özellikle monogenik hastalıklarda patojenik mutasyonların tanımlanmasını mümkün kılarken; WGS, kodlayan ve kodlamayan bölgeleri birlikte değerlendirerek düzenleyici elemanlar, intronik bölgeler ve yapısal varyantlar dahil olmak üzere genomun tüm varyasyon spektrumunu ortaya koymaktadır. Buna rağmen, elde edilen genetik bilginin klinik uygulamaya dönüşüm oranı sınırlı kalmış ve genotipten fenotipe ve klinik müdahaleye uzanan süreçte belirgin bir translasyonel boşluk oluşmuştur [1, 2].

Bu boşluğun temel nedeni, birçok nadir hastalığın monogenik kökenli olmasına rağmen fenotipin hücresel düzeyde çok katmanlı biyolojik ağlar üzerinden şekillenmesidir. Protein katlanma bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon, epigenetik disregülasyon ve sinyal iletim ağlarındaki sistem düzeyli bozulmalar, fenotipik heterojenitenin temel belirleyicilerini oluşturmaktadır [2]. Bu ağ temelli patofizyolojik organizasyon; Rett sendromunda (MECP2 mutasyonuna bağlı) epigenetik regülasyon ve nörogelişimsel sinaptik ağların bozulması [3], Gaucher hastalığında (GBA1 mutasyonu sonucu glukoserebrozidaz eksikliği) lipid homeostazı, lizozomal işlev ve inflamatuvar sinyal ağlarında disfonksiyon, Huntington hastalığında mutant huntingtin proteininin neden olduğu proteostaz, transkripsiyonel düzenleme ve mitokondriyal stres yanıt ağlarının ilerleyici bozulması [4] ve kistik fibroziste CFTR mutasyonuna bağlı iyon transport defekti ile birlikte proteostaz, immün yanıt ve mikrobiyal kolonizasyon eksenlerinde sistemik ağ disregülasyonu şeklinde tutarlı biçimde gözlenmektedir [3, 5].

Bu bağlamda bitki metabolitleri, çoklu moleküler hedefleri eş zamanlı modüle edebilme kapasiteleri nedeniyle ağ farmakolojisi perspektifinde giderek artan şekilde sistem düzeyli düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir [6, 7]. Bu etki profili, biyolojik ağ homeostazının yeniden organizasyonu ile ilişkilidir.

Multi-omik entegrasyon ve yapay zekâ tabanlı modelleme yaklaşımları, bu karmaşık ağ etkileşimlerinin mekanistik olarak açıklanmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Özellikle grafik sinir ağları ve nedensel çıkarım

modelleri, biyolojik sistemlerde test edilebilir mekanistik hipotezlerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Sonuç olarak multi-omik yaklaşımlar, nadir hastalıkların yalnızca genomik düzeyde değil; transkriptomik, proteomik ve metabolomik katmanları içeren çok boyutlu moleküler imzalar üzerinden tanımlanmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu verinin klinik anlamlılığa dönüştürülmesi ancak sistem biyolojisi ve yapay zeka destekli nedensel modelleme çerçeveleri ile mümkün hale gelmektedir [8]. Bu nedenle bitki metabolitleri, bu ağ tabanlı analizler içinde sistem düzeyinde modülatör bileşenler olarak yeniden değerlendirilmektedir. Bu durum daha geniş bir kavramsal çerçevede değerlendirildiğinde, bu translasyonel boşluğun yalnızca mevcut teknolojik sınırlılıkları değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerin doğrusal genotip–fenotip ilişkileriyle tam olarak açıklanamayan ağ temelli ve ortaya çıkan özelliklerini de yansıttığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle hastalık biyolojisinin anlaşılmasında sistem düzeyinde yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

2. Bitki Metabolitleri: Kimyasal Sınıflandırmadan Ağ Düzeyinde Fonksiyonel Organizasyona

Bitki metabolitleri, geleneksel farmakognozik yaklaşımda alkaloidler, terpenoidler ve fenolik bileşikler olmak üzere üç ana kimyasal sınıfta değerlendirilmektedir [9]. Ancak güncel farmakoloji ve sistem biyolojisi yaklaşımları, bu sınıflar arasındaki sınırların keskin olmadığını ve bu bileşiklerin büyük ölçüde örtüşen farmakolojik etki uzaylarına sahip olduğunu göstermektedir. Nadir hastalıklar bağlamında bu sınıflandırma yalnızca yapısal bir ayrımı değil, aynı zamanda biyolojik ağların farklı katmanlarında ortaya çıkan fonksiyonel etki modlarını temsil etmektedir [10, 11]. Bu nedenle bitki metabolitleri, tekil moleküler hedeflerden ziyade hücresel ağların çoklu düğümlerini eş zamanlı olarak modüle eden sistem düzeyinde biyolojik düzenleyiciler olarak ele alınmaktadır [12, 13].

2.1. Alkaloidler

Alkaloidler, azot içeren doğal ürünler olup büyük ölçüde heterosiklik yapılara sahip olmalarıyla karakterize edilen, bununla birlikte protoalkaloidler ve pseudoalkaloidler gibi heterosiklik olmayan türevleri de içeren geniş bir bileşik sınıfını temsil etmektedir. Bu yapısal çeşitlilik, alkaloidlerin iyon kanalları, nörotransmitter reseptörleri ve çeşitli enzimatik hedeflerle yüksek afiniteyle etkileşebilmesine olanak tanıyarak pleiotropik farmakolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu özellikleri, özellikle nörodejeneratif ve metabolik nadir hastalıklarda sinyal iletim ağlarının yeniden programlanması ve sistem düzeyinde ağ homeostazının modülasyonu açısından önemli bir terapötik

potansiyel oluşturmaktadır [14, 15]. Bununla birlikte dar terapötik pencere, off-target etkileşimler ve potansiyel toksisite riski, klinik translasyon sürecinde doz optimizasyonu ve hedef seçiciliğinin artırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Preklinik ve sistem biyolojisi çalışmaları, alkaloidlerin yalnızca reseptör düzeyinde lokal etkileşimlerle sınırlı olmadığını, aynı zamanda hücresel sinyal iletim ağlarının topolojik ve fonksiyonel organizasyonunu yeniden yapılandırarak sistem düzeyinde geniş ölçekli modülasyon oluşturabileceğini göstermektedir [16]. Bu nedenle alkaloidler, klasik tek hedefli ajanlardan ziyade biyolojik ağların dinamik yeniden organizasyonunu yöneten sistem düzeyinde modülatörler olarak değerlendirilmektedir.

2.2. Terpenoidler

Terpenoidler, izoprenoid türevli geniş bir doğal bileşik ailesi olarak membran organizasyonu, steroid biyosentezi ve hücresel sinyal iletimi üzerinde düzenleyici rol oynar [9]. Özellikle mTOR, MAPK ve PI3K/AKT gibi hücresel proliferasyon, apoptoz ve enerji metabolizmasını kontrol eden merkezi sinyal yolakları üzerinde modülatör etkiler göstererek hücresel homeostazın yeniden programlanmasına katkı sağlarlar. Bu etkiler yalnızca tekil yolak düzeyinde değil, hücresel sinyal ağlarının bütüncül yeniden organizasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır [12, 16].

Nadir hastalıklarda sık gözlenen enerji metabolizması bozuklukları ve apoptoz disregülasyonu dikkate alındığında, terpenoidlerin bu ağ yapıları üzerinde modülatör rol oynayabileceği, ağırlıklı olarak in vitro ve hayvan modeli çalışmalarında gösterilmiştir [9, 17]. Bu bağlamda terpenoidler, nadir hastalık patofizyolojisindeki temel süreçleri çok yönlü olarak etkileyebilme potansiyeliyle terapötik stratejiler açısından dikkat çekmektedir [18]. Ayrıca, bazı terpenoidlerin membran bütünlüğünü ve akışkanlığını etkileme kapasitesi, hücresel reseptörlerin işlevselliğini ve sinyal transdüksiyonunu dolaylı olarak modüle ederek hücresel düzeyde kompleks adaptif yanıtların oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu çoklu etki mekanizması, terpenoidlerin özellikle proteostaz, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuar yanıt gibi nadir hastalıkların anahtar patofizyolojik süreçlerinde ağ temelli müdahaleler için potansiyel stratejik bileşikler olarak konumlandırılmasına olanak tanımaktadır [19].

2.3. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, özellikle flavonoidler ve polifenoller, oksidatif stres yanıtı ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol alan geniş bir biyoaktif metabolit grubudur. Bu bileşikler reaktif oksijen türlerini (ROS) modüle eder, nükleer faktör kappa B (NF-κB) aracılı inflamatuvar sinyalizasyonu baskılar

ve epigenetik düzenleyici enzimleri etkileyerek gen ekspresyon programlarının yeniden düzenlenmesine katkı sağlar. Bu çok katmanlı etki profili, fenolik bileşikleri yalnızca klasik antioksidanlar olarak değil, redoks–inflamasyon–epigenetik ekseninde işleyen sistem düzeyinde biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirme eğilimini güçlendirmektedir [9, 13].

Nadir hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizması bozuklukları ve kronik inflamasyonun birlikte görüldüğü durumlarda fenotipik bozulma tek bir moleküler yolak üzerinden değil, entegre biyolojik ağ disregülasyonu üzerinden gelişmektedir. Bu nedenle fenolik bileşikler, yalnızca antioksidan ajanlar değil, bozulmuş redoks ve inflamatuvar ağ bileşenlerini modüle edebilen potansiyel sistem düzeyinde düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir [12].

2.4. Sistem Düzeyinde Yeniden Çerçeveleme

Bitki metabolitlerinin etkilerinin yalnızca kimyasal sınıflandırma düzeyinde ele alınması, bu bileşiklerin sistem biyolojisi içindeki fonksiyonel rollerini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Multi-omik veriler, bu moleküllerin etkilerinin tek bir biyolojik yol üzerinden değil; gen düzenleyici ağlar, protein–protein etkileşim ağları ve metabolik akış dinamikleri üzerinden ortaya çıkabileceğini göstermektedir [20]. Bu nedenle klasik kimyasal sınıflandırma yaklaşımının, ağ biyolojisi ve sistem farmakolojisi temelli fonksiyonel modellere doğru genişletilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır [11].

Bu perspektifte bitki metabolitleri, yalnızca farmakolojik ajanlar olarak değil, hastalık durumunda bozulmuş biyolojik ağların yeniden organizasyonunu etkileyebilen sistem düzeyinde modülatörler olarak tanımlanmaktadır [13]. Nadir hastalıklarda çoklu yolak disfonksiyonlarının tek hedefli yaklaşımlarla yeterince kontrol edilememesi, bu bileşiklerin ağ temelli terapötik stratejilerde önemli bir araştırma alanı oluşturduğunu göstermektedir [6].

3. Moleküler Mekanizmalar: Nadir Hastalık Patogenezinde Sistem Düzeyinde Bitki Metaboliti Modülasyonu

Bitki metabolitlerinin biyolojik etkileri, izole biyokimyasal reaksiyonlarla sınırlı olmayıp hücresel ağların çok katmanlı, dinamik ve yeniden organize olabilen yapısı ile karakterize edilen sistem düzeyinde modülasyon süreçleri üzerinden gerçekleşmektedir. Bu etkileşimler, doğrudan deneysel olarak doğrulanmış tekil hedef etkilerden ziyade, preklinik veriler, *in silico* modellemeler ve ağ tabanlı biyoinformatik analizlerden türetilen, çoğunlukla korelatif ve test edilebilir mekanistik hipotezler çerçevesinde değerlendirilmektedir [2, 21].

Multi-omik yaklaşımlar, nadir hastalıkların önemli bir bölümünde oksidatif stres yanıtları, epigenetik düzenleme bozuklukları, proteostaz dengesizliği ve sinyal iletim ağlarında eş zamanlı ve birbirini etkileyen çok katmanlı disfonksiyonların bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu sistemik bozulmalar, hastalık fenotipinin tek bir moleküler olaydan ziyade, entegre biyolojik ağların yeniden yapılanması ve katmanlar arası etkileşimlerin değişmesi sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir [2].

Bu bağlamda bitki metabolitleri, tekil moleküler hedeflere yönelik klasik farmakolojik yaklaşımlardan farklı olarak, bu entegre ağların birden fazla düğümünü eş zamanlı olarak modüle edebilme potansiyeline sahiptir. Böylece redoks dengesi, protein katlanma süreçleri, epigenetik kontrol mekanizmaları ve hücresel sinyal iletim yolları arasında yeniden denge kurulmasına katkı sağlayarak sistem düzeyinde homeostazın yeniden şekillendirilmesine yol açabileceği düşünülmektedir [21]. Bu çok hedefli etkileşim modeli, biyolojik ağlardaki kompansatuvar mekanizmaların aşılması ve fonksiyonel dengenin yeniden kurulması açısından önemli bir mekanistik avantaj olarak değerlendirilmektedir.

3.1. Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Ağ Disfonksiyonunun Modülasyonu

Nadir hastalıkların önemli bir bölümünde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, elektron transport zinciri (ETC) defektleri ve artmış ROS üretimi temel patofizyolojik bileşenler arasında yer almaktadır. Bu bozukluklar yalnızca oksidatif hasar ile sınırlı kalmayıp, hücresel enerji metabolizması, redoks dengesi ve apoptotik eşik kontrolü arasında entegre ve karşılıklı etkileşimli bir ağ disfonksiyonuna yol açmaktadır [22, 23].

Preklinik çalışmalar, bitki metabolitlerinin nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/antioksidan yanıt elementi (Nrf2/ARE) ve Sirtuin 1/peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (SIRT1/PGC-1α) gibi merkezi redoks ve enerji regülasyon eksenleri üzerinden mitokondriyal ağ fonksiyonlarını modüle edebildiğini göstermektedir [22, 24, 25]. Bu etkiler yalnızca ROS seviyelerinin azaltılmasıyla sınırlı olmayıp; mitokondriyal biyogenez, oksidatif fosforilasyon kapasitesi, membran potansiyel stabilitesi ve apoptotik sinyal eşiklerinin yeniden ayarlanmasını içeren çok katmanlı ve koordineli bir ağ yeniden organizasyonu ile ilişkilidir [23, 26]. Bu bağlamda gözlenen modülasyon, elektron transport zincirinin doğrudan onarımından ziyade, mitokondriyal fonksiyonu kontrol eden upstream düzenleyici ağların (Nrf2, SIRT1, PGC-1α eksenleri) yeniden aktive edilmesi ve hücresel adaptif yanıtların güçlendirilmesi üzerinden gerçekleşmektedir. Dolayısıyla oksidatif stres yanıtı, tekil bir antioksidan etki olarak değil, mitokondriyal

ağ homeostazının yeniden kurulmasını sağlayan sistem düzeyinde ve kısmen kompansatuvar bir yeniden programlama süreci olarak değerlendirilmelidir [22, 26].

Bu perspektif özellikle Leigh sendromu gibi primer mitokondriyal hastalıklarda önem kazanmaktadır. Preklinik modellerde resveratrol ve kuersetin gibi fenolik bileşiklerin SIRT1/PGC-1α eksenini aktive ederek mitokondriyal biyogenezi artırdığı ve Nrf2 aracılı antioksidan yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir [26, 27]. Bu mekanizmaların, ETC disfonksiyonuna bağlı enerji üretim dengesizliğini kısmen telafi ederek hücresel adaptif kapasiteyi artırabileceği ve fenotipik şiddeti modüle edebileceği düşünülmektedir [28, 29].

3.2. Epigenetik Modülasyon ve Gen Ekspresyon Ağlarının Yeniden Programlanması

Epigenetik mekanizmalar, nadir hastalıklarda gözlenen fenotipik heterojenitenin altında yatan temel düzenleyici katmanlardan birini oluşturmaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve protein kodlamayan RNA (ncRNA) ağları, gen ekspresyonunun dinamik, geri dönüşümlü ve çevresel olarak duyarlı kontrolünü sağlayarak hücresel fenotipin şekillenmesinde merkezi rol oynamaktadır [21]. Bu süreçler, tekil gen düzeyinde değil, transkripsiyonel düzenleyici ağların bütünsel organizasyonu üzerinden işleyen bir kontrol sistemi olarak değerlendirilmektedir.

Bitki kökenli polifenoller ve flavonoidlerin, DNA metiltransferazlar (DNMT), histon deasetilazlar (HDAC) ve histon asetiltransferazlar (HAT) gibi epigenetik düzenleyici enzim sistemleri ile etkileşime girerek gen ekspresyon ağlarında modülatör etkiler oluşturabildiği gösterilmiştir. Özellikle kurkumin ve epigallokateşin gallat (EGCG) gibi bileşiklerin, HDAC aktivitesini baskılama ve DNMT aracılı metilasyon dinamiklerini düzenleme yoluyla kromatin erişilebilirliğini değiştirdiği ve transkripsiyonel programları yeniden şekillendirdiği bildirilmiştir [24]. Bu etkiler, gen ekspresyonunun doğrudan açılıp kapanmasından ziyade, transkripsiyonel ağ mimarisinin yeniden ayarlanması ve gen düzenleyici devrelerin ince ayarı şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Bu çerçevede epigenetik modülasyon, nadir hastalıklarda fenotipik plastisiteyi belirleyen kritik ve üst düzey bir ağ kontrol mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Özellikle Rett sendromu gibi transkripsiyonel regülasyon bozuklukları ile karakterize hastalıklarda, epigenetik ağların yeniden dengelenmesine yönelik bitki metaboliti temelli yaklaşımlar translasyonel araştırmalarda potansiyel, ancak henüz sınırlı ölçüde doğrulanmış bir müdahale stratejisi olarak incelenmektedir [22, 25].

3.3. Proteostaz Ağlarının Regülasyonu ve Protein Kalite Kontrol Mekanizmaları

Protein katlanma bozuklukları, yanlış katlanma ve agregasyon süreçleri, özellikle nöromüsküler ve nörodejeneratif nadir hastalıklarda temel patomekanik bileşenler arasında yer almaktadır. Proteostaz, hücresel protein kalite kontrolünü sağlayan şaperon sistemleri, ubiquitin–proteazom sistemi (UPS) ve otofaji–lizozomal degradasyon yolakları arasında kurulan dinamik, karşılıklı etkileşimli ve entegre bir ağ dengesi üzerinden sürdürülmektedir [25, 30]. Bu sistem, protein homeostazını yalnızca bireysel moleküller düzeyinde değil, hücresel stres yanıt ağlarının bütünsel ve koordineli organizasyonu üzerinden düzenlemektedir.

Bu etkiler, yanlış katlanmış proteinlerin doğrudan düzeltilmesinden ziyade, proteotoksik stres yanıtının yeniden programlanması, otofajik akışın artırılması ve hücresel kalite kontrol ağlarının adaptif kapasitesinin güçlendirilmesi yoluyla ortaya çıkmaktadır [30]. Bu proteostatik ağ disfonksiyonu, özellikle lizozomal degradasyon bozukluklarının belirgin olduğu Pompe hastalığı gibi lizozomal depo hastalıklarında ve protein agregasyonu ile karakterize spinocerebellar ataksi alt tiplerinde daha belirgin bir patolojik özellik göstermektedir. Bu bağlamda kurkumin (bitki kökenli fenolik bileşik) ve trehaloz (başlıca mantar, maya ve bazı mikroorganizmalarda bulunan; bitkilerde sınırlı dağılıma sahip doğal bir disakkarit) gibi bileşiklerin, otofaji aktivasyonu ve agregat temizlenmesinin artırılması yoluyla proteostaz ağ dengesini yeniden düzenleyebildiği preklinik modellerde gösterilmiştir [25, 30]. Bununla birlikte, bu etkilerin büyük ölçüde model sistemlere dayandığı ve klinik düzeyde nedensel doğrulamanın henüz sınırlı olduğu dikkate alınmalıdır.

3.4. Sinyal İletim Ağlarının Sistemik Regülasyonu

mTOR, NF-κB ve MAPK sinyal iletim yolakları, hücresel proliferasyon, inflamasyon ve stres yanıtının koordinasyonunda merkezi rol oynayan entegre ve birbirine bağlı ağ mimarisinin temel bileşenleridir. Bu yolaklar, doğrusal sinyal zincirleri olmaktan ziyade, çok katmanlı geri besleme döngüleri, çapraz regülasyonlar ve bağlama bağımlı yanıtlar içeren dinamik sinyal ağları olarak işlev görmektedir. Nadir hastalıkların önemli bir bölümünde bu ağların kronik aktivasyonu, baskılanması veya dengesiz aktivitesi, patolojik fenotipin sürdürülmesinde ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır [21, 31].

Bitki metabolitlerinin bu sinyal ağları üzerinde modülatör etkilere sahip olabileceği, özellikle çoklu hedef etkileşim profilleri üzerinden sistem düzeyinde düzenleyici kapasite gösterebildiği bildirilmiştir [24]. Bu etkileşimler, tek bir moleküler hedefin inhibisyonundan ziyade, sinyal iletim ağlarının topolojik

ve fonksiyonel dengesinin yeniden ayarlanması ve ağ içi sinyal akışının yeniden dağıtılması ile ilişkilidir. Bu bağlamda NF-κB ekseninin modülasyonu inflamatuvar transkripsiyonel programların yeniden düzenlenmesine, mTOR yolunun düzenlenmesi hücresel enerji algılama ve otofaji süreçlerinin yeniden dengelenmesine, MAPK sinyal ağının modülasyonu ise proliferasyon–apoptoz karar mekanizmalarının yeniden kalibrasyonuna katkı sağlayabilmektedir [31]. Bu etkiler, çoğunlukla tekil yolak inhibisyonundan ziyade ağ düzeyinde ince ayar mekanizmaları olarak değerlendirilmektedir.

Bu pleiotropik ve çok hedefli etkileşim profili, bitki metabolitlerinin klasik tek hedef–tek ilaç paradigması yerine ağ düzeyinde farmakoloji çerçevesinde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle mTOR sinyalizasyonunun merkezi rol oynadığı tüberoskleroz kompleksi gibi nadir hastalıklarda, bu ağ ekseninin farmakolojik modülasyonu kritik bir terapötik strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda rapamisin, doğrudan bitkisel kökenli olmamakla birlikte rapamisinin mekanistik hedefi olan mTOR Kompleks 1 (mTORC1) inhibisyonu üzerinden etki gösteren prototip bir mTOR inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Tüberoskleroz kompleksi tedavisinde ise Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, 2010) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA, 2011) tarafından onaylanan everolimus, klinik olarak ruhsatlandırılmış bir mTOR inhibitörü olarak güçlü translasyonel kanıt sunmaktadır [32]. Buna karşılık resveratrol ve berberin gibi bitki kökenli metabolitlerin adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK)-rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR) ekseni (mTOR) ekseni üzerinden hücresel enerji algısı, büyüme sinyali ve otofaji dengesini bağlama bağımlı şekilde modüle edebildiği preklinik düzeyde gösterilmiştir [33, 34]. Ancak bu etkileşimlerin büyük ölçüde hücre ve hayvan modellerine dayanması nedeniyle, insan düzeyinde nedensel etkinlik ve klinik translasyon henüz sınırlı düzeyde doğrulanmıştır.

4. Multi-Omik Yaklaşımlar ve Mekanizma Tabanlı Sistem Analizi

Omik teknolojileri, nadir hastalıkların karmaşık patobiyolojisini çok boyutlu olarak haritalayarak, hastalık mekanizmalarına ilişkin derinlemesine kavrayış ve potansiyel tedavi hedeflerinin keşfi için kapsamlı bir temel sunmaktadır. Bu yaklaşımlar, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegre analizi aracılığıyla, hastalıkla ilişkili biyobelirteçlerin ve ağ düzeyindeki disfonksiyonların sistemik karakterizasyonuna olanak tanımaktadır. Bu entegrasyon, gen ekspresyon profillerinden protein etkileşim ağlarına ve metabolik akış değişikliklerine kadar uzanan çok ölçekli biyolojik süreçlerin dinamik etkileşimlerini açığa çıkararak, hastalık mekanizmalarına yönelik bütünsel bir perspektif sunar.

Bu çok katmanlı veri entegrasyonu, nadir hastalıkların heterojen doğasını açıklığa kavuştururken, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için de temel oluşturmaktadır. Bu bağlamda, yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının entegrasyonu, bu karmaşık omik verilerden anlamlı paternlerin çıkarılması ve hastalık alt tiplerinin sınıflandırılması için vazgeçilmez bir araç haline gelmektedir. Bu algoritmalar, genotip-fenotip korelasyonlarını daha hassas bir şekilde belirleyerek, nadir hastalıklar için daha hedefe yönelik ilaç keşfi ve repozisyon süreçlerini hızlandırabilir [35]. Bu, özellikle nadir hastalıkların teşhis ve tedavisinde gecikmelerin hala önemli bir engel teşkil ettiği durumlarda, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır [36].

Bitki metabolitlerinin nadir hastalıklardaki biyolojik etkilerinin doğru şekilde anlaşılabilmesi, tek bir omik katman üzerinden yapılan analizlerle sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegre edildiği multi-omik yaklaşımlar, sistem düzeyinde mekanizma çözümlemesi için temel ve giderek vazgeçilmez hale gelen bir analitik çerçeve sunmaktadır [37, 38]. Bu entegrasyon, yalnızca değişen moleküllerin tanımlanmasını değil, aynı zamanda bu değişimlerin altında yatan biyolojik ağ yeniden organizasyonunun ve katmanlar arası etkileşimlerin ortaya konulmasını mümkün kılmaktadır [20].

Multi-omik analizler, bitki metabolitlerinin etkilerini farklı biyolojik katmanlar üzerinden karakterize etmeye olanak sağlar. Transkriptomik veriler gen ekspresyon düzeyindeki düzenleyici değişimleri ortaya koyarken, proteomik analizler bu değişimlerin fonksiyonel protein ağlarına yansımasını göstermektedir. Metabolomik veriler ise hücresel enerji dengesi, redoks durumu ve metabolik yolak akışındaki değişimlerin nicel değerlendirilmesini sağlamaktadır [38]. Bu katmanların entegrasyonu, biyolojik sistemlerde fonksiyonel yeniden organizasyonun daha bütüncül ve çok boyutlu şekilde haritalanmasına imkân tanımaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta bulunmaktadır. Multi-omik veri analizleri büyük ölçüde korelasyonel ilişkilere dayanmakta olup, gözlenen biyolojik değişimlerin nedensel mekanizmalarla ayrıştırılması hâlen temel bir metodolojik zorluk olarak varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle elde edilen bulguların deneysel doğrulama ile desteklenmesi kritik önem taşımaktadır.

Multi-omik verilerin analitik gücü, korelasyonel ilişkilerin ötesinde mekanistik hipotezlerin oluşturulmasını ve olasılıksal nedensel hipotezlerin önceliklendirilmesini desteklemesinden kaynaklanmaktadır [39]. Bununla birlikte, bu yaklaşımların büyük ölçüde korelatif veri yapılarına dayandığı

ve nedensel çıkarımların model varsayımlarına bağımlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bayesian ağ modelleri, dinamik sistem analizleri ve grafik tabanlı öğrenme yaklaşımları, gözlenen biyolojik değişimlerin olası mekanistik temellerini ayrıştırmada kullanılmaktadır [10]. Bu bağlamda yapay zeka sistemleri, yalnızca veri analiz araçları değil, aynı zamanda test edilebilir biyolojik hipotezlerin üretilmesini sağlayan modelleme bileşenleri olarak konumlanmaktadır; ancak bu modellerin doğruluğu veri kalitesi, örneklem büyüklüğü, batch etkileri ve algoritmik önyargılar ile doğrudan ilişkilidir.

Multi-omik entegrasyon, nadir hastalıklarda görülen yüksek fenotipik heterojenitenin moleküler düzeyde alt gruplara ayrıştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Aynı klinik fenotipe sahip bireylerde farklı moleküler imzaların bulunması, bu hastalıkların tek bir patomekanizma ile açıklanamayacağını göstermektedir. Multi-omik analizler, bu heterojenliği moleküler alt tipler düzeyinde sınıflandırarak her alt grubun karakteristik olarak bozulmuş biyolojik ağlarını tanımlamayı mümkün kılmaktadır [37]. Bununla birlikte, bu sınıflandırmaların her zaman doğrudan nedensel mekanizmaları yansıtmadığı, çoğu zaman biyolojik durumların temsili olduğu dikkate alınmalıdır.

Bu çerçevede bitki metabolitleri, belirli ağ disfonksiyon profilleriyle ilişkili potansiyel terapötik adayların önceliklendirilmesine katkı sağlayabilir; ancak bu eşleştirmeler kesin klinik atamalar değil, mekanistik temelli aday stratifikasyonları olarak değerlendirilmelidir. Bitki metabolitleri ile multi-omik veriler arasındaki ilişki çift yönlüdür. Multi-omik analizler, belirli metabolitlerin hangi biyolojik ağlar üzerinde etkili olabileceğine dair öngörüler sunarken; bitki metabolitleri de bozulmuş biyolojik ağların yeniden düzenlenmesinde deneysel ve fonksiyonel validasyon araçları olarak kullanılabilmektedir [38]. Bu karşılıklı etkileşim, indirgemeci farmakoloji yaklaşımından ağ temelli ve sistem düzeyinde terapötik keşif paradigmasına geçişi desteklemektedir.

Sonuç olarak multi-omik yaklaşım, bitki metabolitlerinin nadir hastalıklardaki etkilerini yalnızca tanımlayan değil, aynı zamanda bu etkileri mekanistik hipotezler, hastalık alt tipleri ve potansiyel klinik yanıtlarla ilişkilendiren entegre bir sistem biyolojisi çerçevesi sunmaktadır. Bununla birlikte, bu çerçevenin klinik uygulamaya aktarılabilmesi, nedensel çıkarımların deneysel olarak doğrulanması ve model temelli öngörülerin fonksiyonel validasyonu ile mümkün olacaktır. Bu entegrasyon, tek tip tedavi anlayışından mekanizma temelli, veri odaklı ve hasta-spesifik hassas tıp yaklaşımına geçişi desteklemektedir [37].

5. Klinik Translasyon: Fırsatlar, Farmakolojik Engeller ve Teknoloji Tabanlı Çözüm Yaklaşımları

Bitki metabolitlerinin nadir hastalıklarda terapötik ajanlara dönüştürülme potansiyeli yüksek olmasına rağmen, klinik translasyon süreci çok katmanlı farmakokinetik, farmakodinamik ve metodolojik sınırlılıklar nedeniyle hâlen erken translasyonel aşamada değerlendirilmektedir. Bu sınırlılıklar yalnızca bileşiklerin kimyasal özelliklerinden değil, aynı zamanda insan biyolojisindeki ağ düzeyinde etkileşim profillerinden, metabolik dönüşüm süreçlerinden ve hedef dışı etkileşimlerinden de kaynaklanmaktadır [40, 41].

En temel translasyonel engellerden biri düşük ve değişken biyoyararlanımdır. Birçok bitki metaboliti, lipofilik yapı, intestinal metabolizma, taşıyıcı protein etkileşimleri ve ilk geçiş etkisi nedeniyle sistemik dolaşıma yeterli ve stabil konsantrasyonda ulaşamamaktadır [42, 43]. Bu durum, yalnızca doz artırımı ile aşılabilecek bir sorun olmanın ötesinde farmakokinetik–farmakodinamik dengenin ve maruziyet–yanıt ilişkisinin yeniden tasarlanmasını gerektiren sistemik bir bariyer oluşturmaktadır [40].

Farmakokinetik değişkenlik, bireyler arası genetik farklılıklar (özellikle CYP450 enzim polimorfizmleri), bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu ve metabolik aktivasyon kapasitesi ile yakından ilişkilidir. Bu durum, aynı bitki metabolitine verilen biyolojik yanıtın bireyler arasında önemli ölçüde değişmesine neden olarak nadir hastalıklarda zaten yüksek olan fenotipik heterojeniteyi daha da artırabilmektedir. Buna ek olarak, bitki metabolitlerinin pleiotropik etki profili, klasik tek hedef–tek doz farmakoloji yaklaşımını sınırlamaktadır. Bu bileşikler hücresel ağların birden fazla düğümünü eş zamanlı olarak modüle ettiğinden, terapötik etkinin optimal hale getirilmesi için ağ temelli doz–yanıt modellemeleri, sistem düzeyinde farmakodinamik optimizasyon ve bireyselleştirilmiş maruziyet profillerinin dikkate alınması gereklidir [41].

Klinik kanıt eksikliği, translasyonel sürecin en önemli darboğazlarından biridir. Mevcut çalışmalar çoğunlukla küçük örneklemli, heterojen tasarımlı ve standardizasyonu sınırlı çalışmalardan oluşmakta olup, bu durum kanıta dayalı tıp çerçevesinde güçlü klinik çıkarımlar yapılmasını zorlaştırmaktadır [40, 44]. Bu sınırlılıklar, bitki metabolitlerinin klinik potansiyelini azaltmak yerine, daha gelişmiş teknolojik ve hesaplamalı yaklaşımlara olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı sistemler (liposomlar, nanopartiküller, dendrimerler), biyoyararlanımı artırarak doku-spesifik ve kontrollü salınım sağlayabilmekte; böylece hem farmakokinetik profil hem de hedefleme doğruluğu iyileştirilebilmektedir [44]. Bu yaklaşımlar, yalnızca taşıma sistemleri değil, aynı zamanda farmakokinetik davranışın rasyonel

yeniden tasarlanmasına olanak tanıyan mühendislik tabanlı müdahaleler olarak değerlendirilmektedir.

Yapısal modifikasyon ve yarı-sentetik türev geliştirme stratejileri, doğal bileşiklerin kimyasal stabilitesini artırmak, hedef seçiciliğini güçlendirmek ve toksisite profilini optimize etmek amacıyla kullanılmaktadır. Sentetik biyoloji yaklaşımları ise metabolik mühendislik ve mikrobiyal üretim platformları aracılığıyla nadir bitki metabolitlerinin ölçeklenebilir üretimini mümkün kılarak translasyonel erişilebilirliği artırmaktadır [40, 45-47]. Bununla birlikte, bu teknolojik yaklaşımların klinik başarıya dönüşümü tek başına yeterli değildir. Gerçek translasyonel ilerleme, bu stratejilerin multi-omik veri entegrasyonu, yapay zeka destekli modelleme ve sistem biyolojisi temelli karar çerçeveleri ile birlikte değerlendirilmesiyle mümkün olmaktadır. Bu bağlamda yapay zeka modelleri, bireysel yanıt varyasyonlarını öngörerek karar destek sistemleri sunarken; multi-omik analizler hasta alt gruplarının moleküler düzeyde stratifikasyonunu desteklemektedir [48, 49].

Bu entegre yaklaşım özellikle Fabry hastalığı gibi enzim replasman tedavisine rağmen belirgin klinik heterojenlik gösteren hastalıklarda hasta-spesifik terapötik optimizasyon açısından önem taşımaktadır [50]. Bu nedenle klinik translasyon süreci artık doğrusal bir aşamalar dizisi değil, veri temelli, iteratif, geri beslemeli ve sistem düzeyinde optimize edilen dinamik bir translasyonel çerçeve olarak ele alınmalıdır [51]. Tüm bu sınırlılıklar birlikte değerlendirildiğinde, klinik translasyon sürecinin doğrusal bir ilerleme modelinden ziyade, veri temelli, iteratif ve geri beslemeli bir sistem olarak ele alınması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu yaklaşım, nadir hastalıklarda daha etkin ve kişiselleştirilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

6. Nadir Hastalıkların Regülatif Çerçevesi: Orphan Drug Mevzuatı ve Botanik İlaç Politikaları

Nadir hastalıkların regülatif çerçevesi, bitki metabolitlerinin translasyonel potansiyelinin klinik uygulamaya aktarılmasında kritik bir belirleyici faktördür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Orphan Drug Yasası (Orphan Drug Act; 1983) kapsamında 200.000'den az bireyi etkileyen durumlar, Avrupa Birliği'nde ise 5/10.000'den (≤1/2000) az prevalans gösteren hastalıklar nadir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu yasal düzenlemeler çerçevesinde 7 yıl (ABD) ve 10 yıl (Avrupa Birliği, AB) pazar münhasırlığı, vergi teşvikleri, hızlandırılmış onay süreçleri ve azaltılmış ruhsatlandırma ücretleri gibi önemli düzenleyici avantajlar sağlanmaktadır. Bitki metaboliti kökenli ilaç adayları bu teşvik mekanizmalarından yararlanma potansiyeline sahip olmakla birlikte,

standardizasyon güçlükleri, uygun klinik sonlanım noktalarının belirlenmesi ve botanik ürünlerin farmasötik sınıflandırmasına ilişkin regülatif belirsizlikler önemli engeller oluşturmaktadır. FDA, 2016 yılında botanik ürünlere yönelik bir rehber doküman yayımlamış; Avrupa İlaç Ajansı Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi (HMPC) ise geleneksel kullanım ve iyi yerleşmiş kullanım çerçeveleri üzerinden değerlendirme yapmaktadır. Bu farklı regülatif yaklaşımlar, nadir hastalık endikasyonlarına yönelik botanik ilaç geliştirme süreçlerinin hâlen gelişmekte olan bir translasyonel alan olduğunu göstermektedir [41, 45]. Bununla birlikte, botanik kökenli ürünler için regülatif süreçlerin küçük moleküller ve biyolojik ajanlara kıyasla daha az tanımlanmış olması, nadir hastalıklar bağlamında klinik geliştirme süreçlerini daha karmaşık hale getirmektedir. Bu durum, translasyonel araştırmaların düzenleyici gerekliliklerle daha entegre şekilde yürütülmesini zorunlu kılmaktadır.

7. Bitki Metabolitleri Temelli Nadir Hastalık Araştırmalarında Paradigma Değişimi Gerekliliği

Nadir hastalıklar, çoğu zaman tek bir genetik mutasyonla başlasa da hücresel düzeyde çoklu biyolojik ağların eş zamanlı ve birbirine bağlı bozulması ile karakterizedir. Bu durum, hastalık fenotipinin lineer bir neden–sonuç ilişkisi yerine, dinamik, adaptif ve ağ temelli bir sistem davranışı sergilediğini göstermektedir [6, 52]. Bu nedenle tek hedefli farmakolojik müdahaleler, bu kompleks sistemlerin yeniden dengelenmesinde sınırlı ve bağlama bağımlı etkinlik göstermektedir [53]. Bu bağlamda mevcut yaklaşımların sınırları daha belirgin hale gelmektedir. Bu durum, indirgemeci yaklaşımların ötesine geçilerek sistem düzeyinde ve ağ temelli bir biyolojik anlayışın benimsenmesini zorunlu kılmaktadır. Böylece hastalık mekanizmalarının daha bütüncül bir perspektifle değerlendirilmesi mümkün hale gelmektedir.

Bitki metabolitlerinin pleiotropik etki profilleri, klasik farmakolojide çoğu zaman spesifisite eksikliği olarak değerlendirilse de, sistem biyolojisi ve ağ farmakolojisi perspektifinde bu özellik terapötik bir avantaj olarak yeniden yorumlanmaktadır [11, 54]. Bu bileşikler, tek bir moleküler hedef üzerinden etki göstermek yerine, bozulmuş biyolojik ağların birden fazla düğümünü eş zamanlı olarak, düşük–orta afinite ile modüle ederek sistem düzeyinde fonksiyonel yeniden dengeye katkı sağlayabilmektedir [55].

Literatürdeki temel metodolojik sınırlılık, bu bileşiklerin etkilerinin hâlen büyük ölçüde indirgemeci bileşik–hedef paradigması üzerinden yorumlanmasıdır [11]. Oysa modern multi-omik ve sistem biyolojisi yaklaşımları, hastalık ve terapötik yanıtların bileşik–ağ–fenotip ekseni üzerinden, çok katmanlı ve dinamik bir sistem olarak ele alınmasını gerekli kılmaktadır [56]. Bu paradigma

değişimi, özellikle Duchenne musküler distrofi gibi çok katmanlı patofizyolojiye sahip hastalıklarda tek hedefli tedavilerin sınırlılığını açıklayan mekanistik bir çerçeve sunmaktadır [57]. Buna ek olarak, geleneksel rastgele bileşik tarama stratejileri yüksek boyutlu omik veri uzayında sınırlı açıklayıcılığa sahip olurken, ağ temelli ve mekanizma yönlendirmeli keşif yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır [1].

Bu bağlamda yapay zeka sistemleri, yalnızca veri analiz araçları olmanın ötesinde aynı zamanda mekanistik hipotez üretimini, ağ yeniden yapılandırmasını ve potansiyel nedensel ilişkilerin önceliklendirilmesini destekleyen bütünleşik karar destek bileşenleri olarak konumlanmaktadır. Grafik tabanlı öğrenme modelleri ve nedensel çıkarım çerçeveleri, bozulmuş hastalık ağlarının tanımlanmasına ve bu ağları modüle edebilecek potansiyel bitki metabolitlerinin önceliklendirilmesine olanak tanımaktadır. Böylece doğal bileşik keşfi, deneysel rastlantısallıktan çıkarak veri temelli, mekanizma yönlendirmeli ve optimizasyon odaklı bir keşif problemine dönüşmektedir [58].

Sonuç olarak bu paradigma değişimi, bitki metabolitlerinin yalnızca destekleyici farmakolojik ajanlar olarak değil, aynı zamanda hastalıkla ilişkili biyolojik ağların yeniden düzenlenmesinde rol oynayan sistem düzeyinde modülatörler olarak yeniden konumlandırılmasını gerektirmektedir. Bu dönüşüm, yalnızca farmakolojik bir yeniden çerçeveleme değil, aynı zamanda nadir hastalık araştırmalarında indirgemeci yaklaşımdan ağ temelli, veri odaklı ve mekanizma merkezli bilimsel paradigmanın yerleşmesini temsil etmektedir [52].

8. Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Bitki metabolitleri, nadir hastalık model sistemlerinde hücresel ağların çok katmanlı ve dinamik modülasyonu ile ilişkili potansiyel sistem düzeyinde biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir [10, 11]. Bu bağlamda, bitki metabolitlerinin terapötik potansiyeli klasik farmakolojik çerçevenin ötesine geçerek sistem biyolojisi temelli yeni bir translasyonel araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu bileşikler yalnızca bireysel moleküler hedefler üzerinden değil, aynı zamanda hücresel ağların çok katmanlı ve bağlama duyarlı yeniden organizasyonu üzerinden etkili olabilmektedir [2, 55].

Ancak bu potansiyelin klinik başarıya dönüşmesi, yalnızca yeni bileşiklerin keşfi ile değil; hastalık biyolojisinin çok katmanlı olarak çözülmesi, bu bilgilerin nedensel ağ modellerine dönüştürülmesi ve terapötik tasarıma entegre edilmesi ile mümkündür. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar üç temel eksende yoğunlaşmaktadır: (i) multi-omik teknolojiler ile hastalıkların ağ düzeyinde yeniden tanımlanması, (ii) yapay zeka destekli modeller ile

bu ağların mekanistik çözümleme, nedensel çıkarım ve önceliklendirme düzeyinde analiz edilmesi ve (iii) bitki metabolitlerinin bu ağlar üzerindeki modülatör etkilerinin sistematik ve karşılaştırmalı olarak haritalanması [8]. Bu entegrasyon, klasik doğrusal keşif → doğrulama → klinik uygulama modelinin yerini alan, veri temelli, iteratif, geri beslemeli ve sistem düzeyinde optimize edilen yeni bir translasyonel tıp çerçevesini temsil etmektedir. Bu modelde bitki metabolitleri, yalnızca farmakolojik ajanlar değil, aynı zamanda hastalık ağlarının yeniden organizasyonunda kullanılan fonksiyonel sistem araçları ve ağ yeniden yapılandırıcı bileşenler olarak konumlanmaktadır [59].

Gelecekte multi-omik veriler, tek hücre düzeyinde analizler ve yapay zeka tabanlı nedensel modelleme yaklaşımları, hasta alt gruplarına özgü biyolojik ağların daha hassas, dinamik ve bağlama duyarlı şekilde tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Bu sayede dijital ikizler ve dinamik hastalık modelleri aracılığıyla her bireyin moleküler hastalık mimarisi yalnızca tanımlanmakla kalmayacak, aynı zamanda simüle edilebilir ve müdahale edilebilir hale gelecektir [13, 58]. Bu çerçevede bitki metabolitlerinin etkileri, popülasyon düzeyinden bireysel sistem düzeyine indirgenmiş çok ölçekli bir biyolojik model içinde öngörülebilecektir.

Sonuç olarak, bitki metabolitleri ve ileri omik teknolojilerin kesişimi, yalnızca yeni terapötik stratejiler üretmekle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda hastalıkların anlaşılma biçimini yeniden tanımlayan bütüncül bir bilimsel dönüşümü temsil etmektedir. Bu dönüşümün merkezinde indirgemeci yaklaşımların ötesine geçen, ağ, veri ve mekanizma temelli sistem biyolojisi perspektifi yer almakta olup, nadir hastalık araştırmalarında yeni nesil hassas tıbbın temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların klinik uygulamaya etkin biçimde aktarılabilmesi, önerilen mekanizmaların insan düzeyinde nedensel olarak doğrulanmasına ve elde edilen öngörülerin fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesine bağlıdır.

Kaynakça

1. Sudhahar, S., Ozer, B., Chang, J., Chadwick, W., O'Donovan, D., Campbell, A., Tulip, E., Thompson, N., & Roberts, I. (2024). *An experimentally validated approach to automated biological evidence generation in drug discovery using knowledge graphs*. Nature Communications, 15, 5703. https://doi.org/10.1038/s41467-024-50024-6
2. Buphamalai, P., Kokotovic, T., Nagy, V., & Menche, J. (2021). *Network analysis reveals rare disease signatures across multiple levels of biological organization*. Nature Communications, 12, 6306. https://doi.org/10.1038/s41467-021-26674-1
3. Enikanolaiye, A., & Justice, M. J. (2019). Model systems inform rare disease diagnosis, therapeutic discovery and pre-clinical efficacy. *Emerging Topics in Life Sciences, 3*(1), 1–10. https://doi.org/10.1042/ETLS20180057
4. Kakouri, A. C., Christodoulou, C. C., Zachariou, M., Oulas, A., Minadakis, G., & Demetriou, C. A. (2019). Revealing clusters of connected pathways through multisource data integration in Huntington's disease and spastic ataxia. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 23*(1), 26–37. https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2865569
5. Najm, M., Martignetti, L., Cornet, M., et al. (2024). From CFTR to a CF signalling network: A systems biology approach to study cystic fibrosis. *BMC Genomics, 25*, 892. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10752-x
6. Alves, V. M., Korn, D., Pervitsky, V., Thieme, A., Capuzzi, S., Baker, N., Chirkova, R., Ekins, S., Muratov, E. N., Hickey, A., & Tropsha, A. (2022). Knowledge-based approaches to drug discovery for rare diseases. *Drug Discovery Today, 27*(2), 490–502. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.014
7. Jangwan, N. S., Khan, M., Das, R., Altwaijry, N., Sultan, A. M., Khan, R., Saleem, S., & Singh, M. F. (2024). From petals to healing: Consolidated network pharmacology and molecular docking investigations of the mechanisms underpinning *Rhododendron arboreum* flower's anti-NAFLD effects. *Frontiers in Pharmacology, 15*, 1366279. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1366279
8. Cui, G., Li, M., Guo, W., Gao, M., Zhu, Q., & Liao, J. (2025). AI-driven network pharmacology: Multi-scale mechanisms of traditional Chinese medicine from molecular to patient analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal, 27*, 5087–5104. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2025.11.016
9. Wink, M. (2015). Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines, 2*(3), 251–286. https://doi.org/10.3390/medicines2030251
10. Kibble, M., Saarinen, N., Tang, J., Wennerberg, K., Mäkelä, S., & Aittokallio, T. (2015). Network pharmacology applications to map the unexplored

target space and therapeutic potential of natural products. *Natural Product Reports, 32*(8), 1249–1266. https://doi.org/10.1039/C5NP00005J

11. Noor, F., Tahir ul Qamar, M., Ashfaq, U. A., Albutti, A., Alwashmi, A. S. S., & Aljasir, M. A. (2022). Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment. *Pharmaceuticals, 15*(5), 572. https://doi.org/10.3390/ph15050572
12. Gill, M. S. A., Saleem, H., & Ahemad, N. (2020). Plant extracts and their secondary metabolites as modulators of kinases. *Current Topics in Medicinal Chemistry, 20*(12), 1093–1104. https://doi.org/10.2174/1568026620666200224100219
13. Merecz-Sadowska, A., Sadowski, A., Zielińska-Bliźniewska, H., Zajdel, K., & Zajdel, R. (2025). Network pharmacology as a tool to investigate the antioxidant and anti-inflammatory potential of plant secondary metabolites—A review and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(14), 6678. https://doi.org/10.3390/ijms26146678
14. Hussain, G., Rasul, A., Anwar, H., Aziz, N., Razzaq, A., Wei, W., Ali, M., Li, J., & Li, X. (2018). Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *International Journal of Biological Sciences, 14*(3), 341–357. https://doi.org/10.7150/ijbs.23247
15. Kong, Y. R., Tay, K. C., Su, Y. X., Wong, C. K., Tan, W. N., & Khaw, K. Y. (2021). Potential of Naturally Derived Alkaloids as Multi-Targeted Therapeutic Agents for Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, *26*(3), 728. https://doi.org/10.3390/molecules26030728
16. Oliveros-Díaz, A., Olivero-Verbel, J., Pájaro-González, Y., & Díaz-Castillo, F. (2021). Molecular human targets of bioactive alkaloid-type compounds from *Tabernaemontana cymosa* Jacq. *Molecules, 26*(12), 3765. https://doi.org/10.3390/molecules26123765
17. Hoshino, Y. (2024). Terpenoids and membrane dynamics evolution. *Frontiers in Ecology and Evolution, 12*, 1345733. https://doi.org/10.3389/fevo.2024.1345733
18. González-Cofrade, L., de Las Heras, B., Apaza Ticona, L., & Palomino, O. M. (2019). Molecular Targets Involved in the Neuroprotection Mediated by Terpenoids. *Planta medica*, *85*(17), 1304–1315. https://doi.org/10.1055/a-0953-6738
19. Parekh, S. S., Parmar, G. R., Kanojiya, D., Baile, S. B., Trivedi, R., & Bhatt, F. (2024). Unlocking the therapeutic potential of terpenoids: A roadmap for future medicine. *Pharmacognosy Research, 16*(4), 698–705. https://doi.org/10.5530/pres.16.4.81
20. Zhang, W., Zeng, Y., Jiao, M., Ye, C., Li, Y., Liu, C., & Wang, J. (2023). Integration of high-throughput omics technologies in medicinal plant

research: The new era of natural drug discovery. *Frontiers in Plant Science, 14*, 1073848. https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1073848

21. Zhang, P., & Itan, Y. (2019). Biological network approaches and applications in rare disease studies. *Genes, 10*(10), 797. https://doi.org/10.3390/genes10100797
22. Hannan, M. A., Dash, R., Sohag, A. A. M., Haque, M. N., & Moon, I. S. (2020). Neuroprotection against oxidative stress: Phytochemicals targeting TrkB signaling and the Nrf2-ARE antioxidant system. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 13*, 116. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00116
23. Sahebnasagh, A., Eghbali, S., Saghafi, F., Sureda, A., & Avan, R. (2022). Neurohormetic phytochemicals in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Immunity & Ageing, 19*, 36. https://doi.org/10.1186/s12979-022-00292-x
24. Aniya, Y. (2018). Development of bioresources in Okinawa: Understanding the multiple targeted actions of antioxidant phytochemicals. *Journal of Toxicologic Pathology, 31*(4), 241–253. https://doi.org/10.1293/tox.2018-0041
25. Momtaz, S., Memariani, Z., El-Senduny, F. F., Sanadgol, N., Golab, F., Katebi, M., Abdolghaffari, A. H., Farzaei, M. H., & Abdollahi, M. (2020). Targeting ubiquitin–proteasome pathway by natural products: Novel therapeutic strategy for treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Physiology, 11*, 361. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00361
26. Nasso, R., D'Errico, A., Masullo, M. R., & Arcone, R. (2022). Effects of physical exercise and plant polyphenols on human mitochondrial health. *Journal of Physical Education and Sport, 22*(7), 229. https://doi.org/10.7752/jpes.2022.07229
27. Yang, M., Shen, Y., Zhao, S., Zhang, R., Dong, W., & Lei, X. (2023). Protective effect of resveratrol on mitochondrial biogenesis during hyperoxia-induced brain injury in neonatal pups. *BMC Neuroscience, 24*, 27. https://doi.org/10.1186/s12868-023-00797-1
28. Teixeira, J., Chavarria, D., Borges, F., Wojtczak, L., Wieckowski, M. R., Karkucinska-Wieckowska, A., & Oliveira, P. J. (2019). Dietary polyphenols and mitochondrial function: Role in health and disease. *Current Medicinal Chemistry, 26*(19), 3376–3406. https://doi.org/10.2174/0929867324666170529101810
29. De Paepe, B., & Van Coster, R. (2017). A critical assessment of the therapeutic potential of resveratrol supplements for treating mitochondrial disorders. *Nutrients, 9*(9), 1017. https://doi.org/10.3390/nu9091017
30. Xu, J., Zhang, X.-Q., & Zhang, Z. (2020). Transcription factor EB agonists from natural products for treating human diseases with impaired autophagy–lysosome pathway. *Chinese Medicine, 15*, 123. https://doi.org/10.1186/s13020-020-00402-1

31. Sobhon, P., Savedvanich, G., & Weerakiet, S. (2023). Oxidative stress, inflammation, dysfunctional redox homeostasis and autophagy cause age-associated diseases. *Exploration of Medicine, 4*, 45–70. https://doi.org/10.37349/emed.2023.00124

32. Conte, E., Boccanegra, B., Dinoi, G., Pusch, M., De Luca, A., Liantonio, A., & Imbrici, P. (2024). Therapeutic approaches to tuberous sclerosis complex: From available therapies to promising drug targets. *Biomolecules, 14*(9), 1190. https://doi.org/10.3390/biom14091190

33. Bianchi, S., & Giovannini, L. (2018). Inhibition of mTOR/S6K1/4E-BP1 signaling by nutraceutical SIRT1 modulators. *Nutrition and Cancer, 70*(4), 490–501. https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1446093

34. Alsaqati, M., Heine, V. M., & Harwood, A. J. (2020). Pharmacological intervention to restore connectivity deficits of neuronal networks derived from ASD patient iPSC with a TSC2 mutation. *Molecular Autism, 11*, 76. https://doi.org/10.1186/s13229-020-00391-w

35. Delavan, B., Roberts, R., Huang, R., Bao, W., Tong, W., & Liu, Z. (2018). Computational drug repositioning for rare diseases in the era of precision medicine. *Drug Discovery Today, 23*(2), 382–394. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.009

36. Gülbakan, B., Özgül, R. K., Yüzbaşıoğlu, A., Kohl, M., Deigner, H.-P., & Özgüç, M. (2016). Discovery of biomarkers in rare diseases: Innovative approaches by predictive and personalized medicine. *The EPMA Journal, 7*, 24. https://doi.org/10.1186/s13167-016-0074-2

37. Kerr, K., McAneney, H., Smyth, L. J., Bailie, C., McKee, S., & McKnight, A. J. (2020). A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 15*, 107. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01376-x

38. Yang, L., Yang, Y., Huang, L., Cui, X., & Liu, Y. (2023). From single- to multi-omics: future research trends in medicinal plants. *Briefings in Bioinformatics, 24*(1), bbac485. https://doi.org/10.1093/bib/bbac485

39. Li, L., Yang, L., Yang, L., He, C., He, Y., Chen, L., Dong, Q., Zhang, H., Chen, S., & Li, P. (2023). Network pharmacology: a bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine. *Chinese Medicine, 18*, 146. https://doi.org/10.1186/s13020-023-00853-2

40. Devan, A. R., Nair, B., & Nath, L. R. (2023). Translational phytomedicines against cancer: Promise and hurdles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin, 13*(2), 210–215. https://doi.org/10.34172/apb.2023.023

41. Panossian, A. (2023). Challenges in phytotherapy research. *Frontiers in Pharmacology, 14*, 1199516. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1199516

42. Chou, P.-C., Shannar, A., Pan, Y., Dave, P. D., Xu, J., & Kong, A.-N. T. (2025). Application of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model in drug development and in dietary phytochemicals. *Current Pharmacology Reports, 11*, 45. https://doi.org/10.1007/s40495-025-00427-w

43. Saleh, H. A., Yousef, M. H., & Abdelnaser, A. (2021). The anti-inflammatory properties of phytochemicals and their effects on epigenetic mechanisms involved in TLR4/NF-κB-mediated inflammation. *Frontiers in Immunology, 12*, 606069. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606069

44. Ahmed, M. A., Krishna, R., Rayad, N., Albusaysi, S., Mitra, A., Shang, E., Hon, Y. Y., AbuAsal, B., Bakhaidar, R., Roman, Y. M., Bhattacharya, I., Cloyd, J., Patel, M., Kartha, R. V., & Younis, I. R. (2024). Getting the dose right in drug development for rare diseases: Barriers and enablers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 116*, 1412–1432. https://doi.org/10.1002/cpt.3407

45. Barnum, C. R., Endelman, B. J., & Shih, P. M. (2021). Utilizing plant synthetic biology to improve human health and wellness. *Frontiers in Plant Science, 12*, 691462. https://doi.org/10.3389/fpls.2021.691462

46. Rojo, F. P., Vuong, P., Pillow, J. J., & Kaur, P. (2023). Microbial synthetic biology for plant metabolite production: A strategy to reconcile human health with the realization of the UN Sustainable Development Goals. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining, 17*, 1485–1495. https://doi.org/10.1002/bbb.2522

47. Sagharyan, M., Mohammadbagherlou, S., Samari, E., Zargar, M., Ghorbani, A., & Chen, M. (2025). Synthetic biology and metabolic engineering strategies in identifying and producing plant natural products; with emphasis on the CRISPR/Cas systems. *Industrial Crops and Products, 230*, 121060. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121060

48. Abuasal, B., Ahmed, M. A., Patel, P., Albusaysi, S., Sabarinath, S., Uppoor, R., & Mehta, M. (2022). Clinical pharmacology in drug development for rare diseases in neurology: Contributions and opportunities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 111*, 786–798. https://doi.org/10.1002/cpt.2501

49. Bai, J.P.F., Stinchcomb, A.L., Wang, J., Earp, J., Stern, S. and Schuck, R.N. (2024), Creating a Roadmap to Quantitative Systems Pharmacology–Informed Rare Disease Drug Development: A Workshop Report. Clin Pharmacol Ther, 115: 201-205. https://doi.org/10.1002/cpt.3096

50. Seemann, S., Ernst, M., Cimmaruta, C., Struckmann, S., Cozma, C., Koczan, D., Knospe, A.-M., Haake, L. R., Citro, V., Bräuer, A. U., Andreotti, G., Cubellis, M. V., Fuellen, G., Hermann, A., Giese, A.-K., Rolfs, A., & Lukas, J. (2020). Proteostasis regulators modulate proteasomal activity and gene expression to attenuate multiple phenotypes in Fabry disease. *Biochemical Journal, 477*, 359–380. https://doi.org/10.1042/BCJ20190513

51. Mitra, A., Tania, N., Ahmed, M. A., Rayad, N., Krishna, R., Albusaysi, S., Bakhaidar, R., Shang, E., Burian, M., Martin-Pozo, M., & Younis, I. R. (2024). New horizons of model informed drug development in rare diseases drug development. *Clinical Pharmacology* & *Therapeutics, 116*, 1398–1411. https://doi.org/10.1002/cpt.3366

52. Azer, K., & Leaf, I. (2023). Systems biology platform for efficient development and translation of multitargeted therapeutics. *Frontiers in Systems Biology, 3*, 1229532. https://doi.org/10.3389/fsysb.2023.1229532

53. Duval, M. X. (2018). The inadequacy of the reductionist approach in discovering new therapeutic agents against complex diseases. *Experimental Biology and Medicine, 243*, 1004–1013. https://doi.org/10.1177/1535370218794365

54. Olivés, J., & Mestres, J. (2019). Closing the gap between therapeutic use and mode of action in remedial herbs. *Frontiers in Pharmacology, 10*, 1132. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01132

55. Bonthu, S., Pulichintha, S., Raju, M. G., & Reddy, N. V. L. S. V. (2023). Network pharmacology approach for herbal drugs intended for the therapy of diseases: A comprehensive review. *Asian Journal of Biology, 19*(2), 63–72. https://doi.org/10.9734/ajob/2023/v19i2364

56. Khan, A. G., & Lavecchia, A. (2025). AI-driven drug discovery for rare diseases. *Journal of Chemical Information and Modeling, 65*(5), 2214–2231. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01966

57. Saeed, M., Tasleem, M., Haque, A., Shoaib, A., & Rizvi, S. M. D. (2025). Muscular dystrophies and therapeutic potential of medicinal plants. *Journal of Disability Research, 4*(1), e20240112. https://doi.org/10.57197/JDR-2024-0112

58. Yang, L., Wang, H., Zhu, Z., Yang, Y., Xiong, Y., Cui, X., & Liu, Y. (2025). Network pharmacology-driven sustainability: AI and multi-omics synergy for drug discovery in traditional Chinese medicine. *Pharmaceuticals, 18*(7), 1074. https://doi.org/10.3390/ph18071074

59. Álvarez-Machancoses, Ó., DeAndrés Galiana, E. J., Cernea, A., Fernández de la Viña, J., & Fernández-Martínez, J. L. (2020). On the role of artificial intelligence in genomics to enhance precision medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 13*, 105–119. https://doi.org/10.2147/PGPM.S205082

Bölüm 8

Nadir Görülen Kalıtsal Epitel Doku Hastalıkları

Filiz Demir[1]

Özet

Epitel doku, vücudun iç ve dış yüzeylerini örten, salgı bezlerini oluşturan ve dış ortamla organizma arasında bariyer görevi gören bir dokudur. Bu dokunun yapısal bütünlüğünü sağlayan proteinlerdeki (keratin, kollajen, laminin gibi) genetik mutasyonlar, dokunun aşırı kırılgan hale gelmesine neden olur. Epitel dokunun organizmada çok yaygın bulunması nedeniyle özellikle kalıtsal hastalıklarda pek çok organ aynı anda etkilenebilmektedir. Bu bölümde nadir görülen kalıtsal epitel doku hastalıkları içerisinde en yaygın görülenlerden bazılarından bahsedilmiştir. Ancak bu hastalıklar dışında başka kalıtsal epitel doku hastalıkları da olduğu unutulmamalıdır. Halk arasında "Kelebek Hastalığı" olarak bilinen Epidermolizis Bülloza (EB), epitel doku hastalıklarının en bilinen ve en ağır seyreden gruplarından biridir. EB, etkilenen dokuların mekanik kırılganlığıyla karakterize ve şu anda tedavisi olmayan genetik kökenli nadir bir kalıtsal hastalık grubudur. Cilt ve mukoza zarları o kadar hassastır ki, en ufak bir sürtünme veya dokunma ciltte şiddetli su toplamalarına ve açık yaralara yol açar. İhtiyozis (Balık Pulu Hastalığı), epitel hücrelerinin normal dökülme sürecinin bozulması ve aşırı keratin birikimi ile karakterizedir. Cilt aşırı kuru, sert ve balık pulu görünümündedir. Darier hastalığı (Keratosis Follicularis), kalsiyum pompalarını kodlayan ATP2A2 genindeki mutasyon sonucu oluşur. Hücrelerin birbirine yapışmasını sağlayan "desmozom" yapıları bozulur. Bu durum, özellikle göğüs, sırt ve alın gibi bölgelerde kötü kokulu, siğil benzeri sert kabartılarla kendini gösterir. Pachyonychia congenita; keratin üretimini etkileyen nadir bir mutasyondur. En belirgin özelliği tırnakların aşırı kalınlaşmasıdır. Ayrıca avuç içlerinde ve ayak tabanlarında yürümeyi imkansız hale getirebilen çok ağrılı nasır benzeri keratozlar gelişir. Ektodermal displazi; sadece deri epiteli değil; saç, tırnak, diş ve ter bezleri gibi ektoderm kökenli tüm yapıların gelişimini etkileyen bir grup hastalıktır. Ter bezlerinin yokluğu nedeniyle bu bireylerde hipertermi riski en büyük hayati tehlikedir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, demir.filiz@gmail.com, filiz.demir@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2337-9888.

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5474

1. Epitel Doku

1.1. Epitel Dokunun Histolojik Yapısı

Epitel doku, vücudun iç ve dış yüzeylerini örten, salgı bezlerini oluşturan ve dış ortamla organizma arasında bariyer görevi gören, hücrelerin çok sıkı dizildiği ve hücreler arası maddesi (matriksi) yok denecek kadar az olan temel bir doku tipidir [1, 2].

Epitel dokusu; embriyonun tüm tabakalarından oluşur. Ektodermden; deri epidermisi ve kornea epiteli ektodermden gelişir. Dış epitelin içe çökmesiyle (invaginasyonla) ve çoğalmasıyla (proliferasyonla) deri bezleri olan ter bezi, yağ bezi ve meme bezleri de ektodermden gelişir. Endodermden; sindirim kanalı epiteli, karaciğer, pankreas, mide bezleri, bağırsak bezleri, endokrin ve ekzokrin bezler endodermden gelişir. Mezodermden; böbrek, erkek ve dişi üreme kanallarının örtüsü, periton boşluğu ve seröz boşlukların örtüsü, kan ve lenf damar örtüleri gelişir. Bu nedenle kan ve lenf damarlarının örtüsüne **endotelyum**, seröz boşlukların örtülerine ise **mezotelyum** denir [1, 2].

Epitel doku; emme (absorbsiyon), salgılama (sekresyon), taşıma (transport), boşaltım (ekskresyon), koruma, kasılma ve duyu alımı gibi görevleri yerine getirir [1, 2].

Epitel dokunun genel özellikleri şunlardır;

- Hücresellik: Hücreler birbirine çok yakındır. Hücreler arası boşluk minimum düzeydedir.
- Vasküler Yapı: Epitel dokuda kan damarları bulunmaz. Hücrelerin beslenmesi ve oksijen ihtiyacı, altındaki bağ dokudan difüzyon yoluyla karşılanır.
- Bazal Lamina (Zar): Epitel hücreleri, altlarındaki bağ dokuya bazal membran (taban zarı) adı verilen özel bir hücresel olmayan yapı ile tutunur.
- Polarite: Hücrelerin dış ortama veya lümene bakan bir apikal (serbest) yüzü, yan hücrelere bakan lateral yüzü ve bazal membrana oturan bazal yüzü vardır.
- Yüksek Rejenerasyon: Sürekli aşınma ve sürtünmeye maruz kaldığı için mitotik aktivitesi ve yenilenme kapasitesi çok yüksektir [1, 2].

Epitel hücrelerinin bütünlüğünü korumak ve geçirgenliği denetlemek için lateral yüzeylerinde gelişmiş hücre bağlantı kompleksleri bulunur. Bunlar;

Zonula Occludens (Sıkı Bağlantı): Apikal yüze en yakın bağlantıdır. Hücreler arası sızıntıyı önleyen bir bariyer oluşturur.

Zonula Adherens (Kemer Desmozom): Aktin mikrofilamentleri aracılığıyla hücreleri birbirine mekanik olarak bağlar.

Macula Adherens (Desmozom): Ara filamentler (keratin) yardımıyla hücreler arasında çok güçlü bir mekanik tutunma sağlar.

Neksus (Gap Junction / Geçitli Bağlantı): Hücreler arası iyon ve küçük molekül geçişine izin veren haberleşme köprüleridir.

Hemidesmozom: Hücrenin bazal yüzünü bazal laminaya bağlayan mikroskobik yapılardır [2, 3].

Ayrıca hücrelerin apikal yüzeyinde de bazı modifikasyonlar bulunur. Bunlar;

Mikrovillus: İnce bağırsak gibi emilim (absorbsiyon) yüzeyini artırmak için yüzey katlanmalarıdır.

Silya (Siller): Solunum yollarında mukusu ve yabancı maddeleri hareket ettirmek için ritmik dalgalanan uzantılardır.

Stereosilya: Epididimis ve iç kulakta bulunan, aslında uzun mikrovillus yapısında olan hareketsiz uzantılardır [2, 3].

Epitel hücrelerinin bazal kısımlarının hemen altını döşeyerek epiteli altındaki bağ dokusundan ayıran, düz kas, iskelet kası, kalp kası, sinir hücreleri ve yağ hücrelerinin etrafını kaplayan, çeşitli fibrillerden ve ara maddeden oluşan ince tabakaya **bazal lamina** denir. Bazal lamina ilişkili olduğu hücre tarafından sentezlenir. Bazal lamina iki bölgeden oluşur. Daha az yoğunlukta ve hücre zarına yakın olan bölgeye **lamina rara (lamina lucida)**, fazla yoğun oluan ve bağ dokuya yakın olan kısmına **lamina densa** denir. Her iki bölgede de tip IV kollajen, laminin, fibronektin, entaktin, perlekan, tenaskin ve proteoglikan vardır. Bazal laminanın proteoglikanları, glikozaminoglikan içeriği bakımından dokudan dokuya değişiklik gösterir. Epitelyum dokunun proteoglikanları heparin sülfatça çok zengindir. Böylece hücrelerin tutunmasında ve seçici filtre görevi yapmasında etkilidir. Bazal laminanın en önemli işlevlerinden birisi fiziksel destek sağlamak ve ultrafiltrasyondur. Örneğin glomerulusta bu işlev kanın süzülmesinde önemlidir. Bunun yanı sıra hücre zarını uyararak katman oluşturan hücrelerin farklılaşmasını da sağlar [2, 3].

Epitel doku işlevine göre 4 gruba ayrılır;

- Örtü epiteli
- Bez epiteli (Salgı epiteli)

- Duyu epiteli (Nöroepitel)
- Kassı epitel (Miyoepitel) [1, 3].

Örtü epiteli; vücudun dış ve iç boşlukları ile doku ve organları döşeyen epitel türüdür. Örtü epiteli doku ve organları mekanik, fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı korur. Örtü epiteli sınıflandırılırken dokuyu oluşturan hücrelerin şekli, hücrelerin tabaka sayısı ve serbest yüzeylerindeki oluşumlar (mikrovillus, sil) dikkate alınır [3]. Örtü epitelinin sınıflandırması, işlevi ve bulunduğu organlar Tablo 1'de verilmiştir.

Bez (Salgı) epiteli, salgı yapma özelliğinde uzmanlaşmış epitel hücreleridir. Salgılarını boşalttıkları yere göre ikiye ayrılırlar: **Ekzokrin Bezler (Dış Salgı Bezleri):** Salgılarını bir kanal aracılığıyla bir vücut yüzeyine veya lümene bırakırlar (Örn: Tükürük bezleri, Ter bezleri, Mide bezleri). **Endokrin Bezler (İç Salgı Bezleri):** Kanalları yoktur. Ürettikleri salgıları (Hormon) doğrudan kan dolaşımına verirler (Örn: Hipofiz, Tiroit, Böbrek üstü bezleri) [1, 3].

Miyoepitel (Miyoepitelyal hücreler), yapısal ve fonksiyonel olarak düz kas hücrelerine benzeyen ancak embriyolojik olarak epitel kökenli olan özelleşmiş hücrelerdir. Salgı üreten ekzokrin bezlerin etrafını bir ağ gibi sararak kasılma işlevi görürler ve bu yüzden histolojide "sepet hücreleri" (basket cells) olarak da adlandırılırlar [1, 3].

Nöroepitel hücreler çevrelerindeki değişiklikleri algılayıp sinir sistemine bilgi vermek için özelleşmiş epitel çeşididir. Koku, tat, görme, işitme, sıcaklık, ağrı ve basınç duyularının alınmasını sağlayan duyu hücrelerini içerir. Bu hücrelerin bulunduğu epitel duyu epiteli yada nöroepitel olarak adlandırılır [1, 3].

Tablo 1: Örtü epiteli çeşitleri, hücre şekli, işlevi ve organizmada bulunduğu yerler

Örtü epiteli çeşidi	**Hücre şekli**	**İşlevi**	**Bulunduğu yer**
Tek katlı yassı epitel	Yassı, ince pullar şeklinde	Filtrasyon, difüzyon, osmos ve gaz değişimi	Akciğer alveolleri, kılcal damar duvarları, endotel, mezotel
Tek katlı kübik epitel	Eni ve boyu eşit, küp şeklinde	Salgılama ve emilim	Yumurtalığın yüzeyi, böbrek tübüllerinin örtüsü, tiroit folikülleri, çeşitli bezlerin kanalları
Tek katlı silindirik epitel	Boyu eninden uzun, dikine silindirler	Koruma, salgılama ve emilim	Uterus ve sindirim kanallarının örtüsü
Yalancı çok katlı epitel	Bazal lamina üzerine tek sıralı uzanan, boyları farklı silindirik hücreler	Koruma, salgılama ve hücre hareketi	Solunum kanallarını ve üreme sisteminin bazı tüplerinin örtüsü
Çok katlı yassı epitel	En üst katmanda yassı hücreler	Koruma	Derinin dış örtüsü, ağız boşluğu, özefagus, vajina ve anal kanalın örtüsü
Çok katlı kübik epitel	En üst katmanda kübik hücreler	Koruma	Bazı ter ve tükürük bezlerinin boşaltım kanalları
Çok katlı silindirik epitel	En üst katmanda silindirik hücreler	Koruma	Fornix conjunctiva, erkek üretrasının bazı kısımları, farniks ve epiglottis
Değişici epitel	En üst katmandaki hücreler organ boşken poligonal veya kübik, organ dolu iken yassı	Yayılabilirlik ve koruma	İdrar kesesi ve idrar kanalarının iç örtüsü

Epitel dokunun organizmada çok yaygın bulunması nedeniyle özellikle kalıtsal hastalıklarda pek çok organ aynı anda etkilenmekte, bazen bu hastalıklar hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilmekte, bazen yaşam kalitesini düşürmekte, daha hafif durumlarda ise geçici olarak tedavi mümkün olabilmektedir. Epitel dokudan oluşan organlar içerisinde deri vücudun en büyük organı olduğundan bu tip hastalıklar çoğunlukla deride kendini göstermekle birlikte çoklu organ bozukluklarına da yol açarlar. Bu bölümde nadir görülen kalıtsal epitel doku hastalıkları içerisinde en yaygın görülenlerden bazılarından (epidermolizis bullosa, ihtiyozis, Darier hastalığı, ektodermal displazi ve konjenital pakonişi) bahsedilmiştir. Ancak bu hastalıklar dışında başka kalıtsal epitel doku hastalıkları

da olduğu unutulmamalıdır. Bu bölümde anlatılacak hastalıkların daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle derinin histolojik yapısı hakkında bilgi verilmiştir.

1.2. İnsan Derisinin Histolojik Yapısı

Deri, vücudun en büyük organı olup, dış çevre ile organizma arasında koruyucu bir bariyer oluşturur. Histolojik olarak deri; dışta epitel kökenli epidermis, onun altında bağ doku yapısındaki dermis ve en altta yağ dokudan zengin hipodermis (subkutis) olmak üzere üç ana tabakadan oluşur [2, 3].

Epidermis (cildin en üst tabakası) büyük oranda keratinosit adı verilen hücrelerden meydana gelir. Bu hücreler, epidermisin en alt kısmında (bazal) bulunan kök hücrelerin bölünmesiyle oluşur. Oluşan keratinositler zamanla olgunlaşır ve yukarı doğru, cilt yüzeyine doğru ilerler. Bu yolculuk sırasında farklı aşamalardan geçerek şekil ve özellik değiştirirler ve böylece epidermisin farklı katmanlarını oluştururlar [4]. Bu süreçte keratinositlerde hücrelerin içyapısı yeniden düzenlenir, çevrelerine yağ (lipit) benzeri maddeler salgılarlar ve birbirlerine daha sıkı bağlarla tutunurlar. Bu farklılaşma süreci sonunda, cildin en dış tabakası olan stratum corneum oluşur. Bu tabaka; seramidler, kolesterol ve yağ asitlerinden oluşan lipitlerin (yağların) bulunduğu bir dış ortam, protein açısından zengin hücreler (korneositler) ve bu hücreleri saran özel bir protein kılıftan oluşan katmanlı bir yapıya sahiptir. Başka bir deyişle, korneositler hem içten hem dıştan yağ ve protein yapılarıyla güçlendirilmiş bir "tuğla-duvar" sistemi gibi düzenlenir. Bu yapı, cildin koruyucu bariyerini oluşturur [5]. Sonuçta epidermiste 5 hücre tabakası oluşur. Bunlar aşağıdan yukarıya doğru sırasıyla;

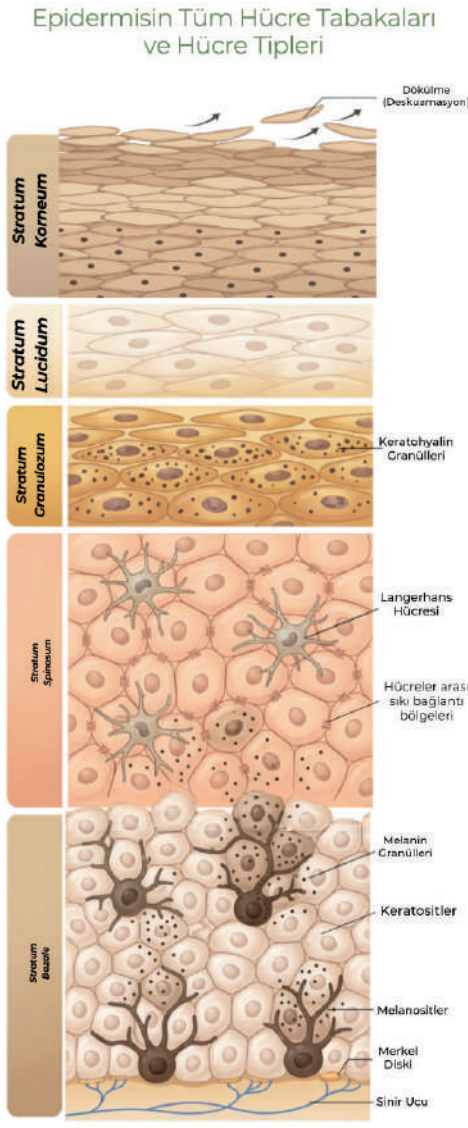
Stratum Basale (Germinativum): En alttaki tek sıralı, kübik veya prizmatik hücrelerden oluşan tabakadır. Mitotik aktivitesi (bölünme yeteneği) çok yüksektir; epidermisin sürekli yenilenmesini sağlayan kök hücreleri barındırır. Bazal membrana hemidesmozomlar ile tutunur.

Stratum Spinosum: Birkaç sıra hücre katmanından oluşur. Hücrelerin sitoplazmik uzantıları birbirine desmozomlar ile çok sıkı bağlanmıştır. Mikroskop altında hücreler "diken gibi" göründüğü için bu adı almıştır.

Stratum Granulosum: 3-5 sıra yassılaşmış hücreden oluşur. Sitoplazmalarında keratin oluşumuna katılan yoğun keratohiyalin granülleri ve deriyi suya karşı geçirmez kılan lipid yapılı lameller granüller (Odland cisimcikleri) bulunur. Bu tabakada hücreler çekirdeklerini kaybetmeye başlar.

Stratum Lucidum: Sadece kalın deride (avuç içi/ayak tabanı) bulunur. Çekirdeksiz, cansız ve şeffaf görünümlü, asidofilik hücrelerden oluşan ince bir tabakadır. İçinde keratohiyalinin dönüşmesiyle oluşan eleidin maddesi yer alır.

Stratum Corneum: Epidermisin en dış tabakasıdır. Tamamen cansız, çekirdeksiz, yassılaşmış ve içi sert keratin proteini ile dolmuş hücrelerden (korneosit) oluşur. En üstteki hücreler sürekli dökülerek (deskuamasyon) alt tabakalardan gelen yeni hücrelerle değiştirilir [6]. (Şekil 1).



Şekil 1: Epidermis histolojisi (Filiz Demir tarafından yapay zeka yardımıyla oluşturulmuştur)

Epidermisin en alt tabakası ile dermişin üst (papiller) tabakası arasında epidermisi dermise bağlayan ve hücre dışı matriks makromoleküllerinden oluşan bir bazal membran vardır [2, 3]. Epidermal bazal membran bölgesi, yalnızca hücresel yapışmanın iskeleti olarak işlev görmekle kalmaz, aynı zamanda hücre göçü için seçici geçirgen bir bariyer ve üstündeki epitel hücrelerinin farklılaşmasını, gelişimini ve ölümünü düzenleyebilen bir onarım ağı sağlar. Bazal membran bölgesi genel olarak lamina lucida (elektron mikroskobu altında elektron geçirgen olan) ve altındaki lamina densa (elektron mikroskobu altında elektron yoğun olan) olmak üzere iki bölgeden oluştuğu düşünülse de, bu bölgenin üç ana alt bölgesi EB'nin patofizyolojisi açısından merkezi öneme sahiptir [7]. Hücre içi sitoskelet ağının ara filamentleri üst yüzeyde, lamina lucida'nın üzerinde, keratinositlerin bazal plazma zarlarındaki hemidesmozom plakalarına bağlanır. Alt tarafta ise hemidesmozomlar, iplik benzeri sabitleme filamentleri aracılığıyla altta yatan lamina densa'ya bağlanır. Bunun altında, lamina densa ve üstündeki epidermis, lamina densa'nın alt yüzeyine bağlanan ilmekli sabitleme fibrilleri aracılığıyla sublamina densa bölgesine bağlanır ve sublamina papiller dermisin fibriler protein bileşenlerinin yapışmasını sağlar [8].

2. Epidermolizis Büllosa

Halk arasında **"Kelebek Hastalığı"** olarak bilinen bu durum, epitel doku hastalıklarının en bilinen ve en ağır seyreden gruplarından biridir.

Epidermolizis bülloza (EB), etkilenen dokuların mekanik kırılganlığıyla karakterize, nadir görülen ve şu anda tedavisi olmayan bir grup genetik kökenli kalıtsal hastalıktır [7-10]. Cilt ve mukoza zarları o kadar hassastır ki, en ufak bir sürtünme veya dokunma ciltte şiddetli su toplamalarına (bül) ve açık yaralara (ülser) yol açar [9, 11].

EB hastalığı, kişiden kişiye farklı şiddette görülebilir. Bazı hastalarda hafif seyrederken, en ağır durumlarda ciddi sakatlıklara hatta ölüme neden olabilir. Şiddetli vakalarda epitel dokusuyla kaplı herhangi bir organ etkilenebilir ve bunun sonucunda çoklu sistem tutulumuna, skarlaşmaya, agresif cilt kanseri riskine, önemli morbiditeye ve yaşam süresinin kısalmasına yol açabilir. Günümüzde EB için kesin bir tedavi yoktur. Uygulanan tedaviler, hastalığı tamamen ortadan kaldırmak yerine belirtileri hafifletmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir [8, 12].

2.1. Sınıflandırma

Genel olarak, EB hastaları, deride kabarcıkların oluştuğu ultrastrüktürel düzeye, kalıtım şekline ve klinik, elektron mikroskobisi, immünohistokimyasal

ve genotipik özelliklerin kombinasyonlarına göre sınıflandırılır ve alt sınıflara ayrılır. Genetik kökenli EB hastalıkları, EB uzmanları panelinin önerilerine dayanan 2008 tarihli tanı ve sınıflandırma konsensüs raporunda ayrıntılı olarak ele alınmıştır [12, 13].

En güncel sınıflandırmaya göre (Tablo 2), klasik EB türleri; cilt hassaslığının ikinci planda olduğu diğer genetik hastalıklardan ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığa neden olan protein bozukluklarını ve ciltteki kırılganlık ile kabarcık oluşumunun cildin hangi tabakasında gerçekleştiğini temel alır [7, 11].

Buna göre EB, dört ana tipe ayrılır. Bu tipler arasında en yaygın olanı **EB simpleks** olup, tüm vakaların yaklaşık %70'ini oluşturur [7, 13]. Epidermis içi kabarcık oluşumu, EB simpleksin en belirgin özelliğidir. EB simpleks hastaları, kabarcıkların epidermisin bazal (yani en alt) tabakasında mı yoksa suprabazal (üst) tabakasında mı oluştuğuna göre daha ayrıntılı alt gruplara ayrılır [11]. Çoğu zaman hastalık otozomal dominant şekilde kalıtılır (yani ebeveynlerden birinden geçmesi yeterlidir), ancak nadir durumlarda otozomal resesif (her iki ebeveynden geçmesi gereken) formlar da görülebilir [7]. **Junctional EB,** kalıtsal olarak otozomal resesif şekilde aktarılır (yani hastalığın ortaya çıkması için genin her iki ebeveynden de alınması gerekir). Bu tipte kabarcıklar, epidermis ile dermis arasındaki geçiş bölgesinde, "lamina lucida" adı verilen tabakada oluşur [11]. **Distrofik EB** ise alt tipine göre farklı kalıtım özellikleri gösterebilir; hem otozomal dominant hem de otozomal resesif olarak geçebilir. Bu tipte ciltteki kırılganlık, bazal membran bölgesinin daha alt kısmında, "lamina densa" tabakasının altında ortaya çıkar [11]. Son olarak, **Kindler EB** dördüncü ana hastalık grubudur ve otozomal resesif kalıtım gösterir. Bu tipte, deri bazal membran bölgesinde farklı seviyelerde yapısal ayrışmalar (hasarlar) görülebilir [7, 11, 14]. Kindler EB genellikle el ve ayak gibi uç bölgelerde kabarcık oluşumu, güneş ışığına karşı hassasiyet, deride incelme (atrofi) ve zamanla artan renk ve yapı değişiklikleriyle (poikiloderma) kendini gösterir [7, 14]. Hastalığın şiddeti, hem farklı EB tipleri arasında hem de aynı tipin alt grupları içinde değişiklik gösterebilir. Bu durum; ciltteki yaraların ne kadar yaygın olduğunu, cilt dışındaki komplikasyonların varlığını ve erken ölüm riskini belirler. Örneğin, şiddetli junctional EB genellikle doğumdan kısa bir süre sonra yaşam kaybıyla ilişkilidir. Buna karşılık, daha hafif bir form olan lokalize EB simpleks genellikle yaşam süresini etkilemez. İlk üç gruptaki mutasyonlar, suprabazal epidermisteki proteinleri etkileyerek yüzeysel kabarcık oluşumuna yol açar. PLOD3 genindeki anormallikler, lamina densa altında kabarcıkların oluşmasına ve distrofik EB benzeri bir fenotipe neden olabilir [7].

EB'nin temel mekanizması, dokular içindeki bütünlüğü ve yapışmayı etkileyen yapısal proteinlerde mekanik bozulmaya yol açan mutasyonlara

dayansa da, moleküler patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gen dizileme teknolojisindeki gelişmeler, daha hızlı, daha ucuz ve daha kapsamlı bir tanı imkanı sunarak, genişletilmiş bir mutasyon veri tabanının oluşturulmasına, yeni genlerin tanımlanmasına ve nihayetinde kişiye özel tedavilere zemin hazırlamaktadır. Kesin moleküler tanı yöntemleri henüz tam olarak yaygın şekilde kullanılamasa da büyük önem taşır. Bu yöntemler, hastalığı daha iyi anlamamıza yardımcı olur, hastaların daha doğru şekilde sınıflandırılmasını ve hastalığın gidişatı (prognoz) hakkında öngörü yapılmasını sağlar. Ayrıca genetik danışmanlık verilmesine katkıda bulunur ve gelecekte geliştirilebilecek hedefe yönelik, kişiye özel tedaviler için önemli bir temel oluşturur [7].

Tablo 2: EB'nin sınıflandırması

Alt tipi	Fenotipi	Kalıtım şekli	Etkilenen gen	Ortaya çıkan anormallik
EB simplex — intraepidermal				
EB simplex, lokalize	Doğumdan veya erken bebeklik döneminden itibaren avuç içi ve ayak tabanında oluşan kabarcıklar ve etkilenen bölgelerde sonradan gelişen keratoz	Otozomal dominant	KRT5 veya KRT14	Anormal keratin sitoskeletal ağı ve bazal sitoliz
EB simplex, güçlü	Doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan yaygın kabarcıklanma; doğuştan gelen deri soyulmaları mevcut olabilir; yaşamın ilk yılında hayati tehlike oluşturabilir; klasik olarak, gergin, kümelenmiş 'herpetiform' kabarcıklar minimal travma ile veya kendiliğinden ortaya çıkar; birleşmiş avuç içi ve ayak tabanı keratozunun gelişimi; tırnak distrofisi yaygındır	Otozomal dominant	KRT5 veya KRT14	Keratin tonofilamentlerinin kümelenmesi ve buna bağlı bazal sitoliz ile birlikte anormal keratin sitoskeletal ağı.
EB simplex, orta	Genelleşmiş, ancak EB simpleksinden daha hafif kabarcıklanma gösteren, şiddetli	Otozomal dominant	KRT5 veya KRT14	Anormal keratin sitoskeletal ağı ve bazal sitoliz
Benekli pigmentasyonlu EB simpleks	Doğumdan itibaren orta şiddette kabarcıklanma; genellikle boyun, üst gövde ve ekstremite derisinde benekli veya ağsı maküler pigmentasyon; noktasal keratoderma; tırnak distrofisi gelişebilir.	Otozomal dominant	Çoğunlukla KRT5; daha az sıklıkla KRT14	Keratin filamentlerinin bozulması, bazal sitoliz ve bazal keratinositlerin perinükleer sitoplazmasında yoğun şekilde paketlenmiş bileşik melanozomların ilave agregasyonu.
EB simpleks, göçmen sirkinat	Doğumdan itibaren iltihaplı, göç eden, dairesel eritem zemininde kabarcıklar oluşur; bu eritem zamanla kaybolarak iltihap sonrası hiperpigmentasyona dönüşür; tırnak distrofisi olasılığı vardır.	Otozomal dominant	KRT5	KRT5'te gecikmiş sonlanma kodonu, uzamış keratin 5 polipeptidine ve T hücre aracılı iltihaplanmaya yol açar.

EB simpleks, orta düzeyde kardiyomiyopati ile birlikte	Doğumda uzuvlarda belirgin erozyonlar, pigmentasyon bozukluğu ve atrofik yanık benzeri izlerle iyileşme; keratoz, tırnak kalınlaşması ve onikogrifoz olasılığı; nadiren yaygın alopesi bildirilmiştir; genç yetişkinlikte daha sonra dilate kardiyomiyopati gelişir.	Otozomal dominant	KLHL24	Mutasyonlar, kısaltılmış, daha kararlı bir KLHL24 proteinine yol açar ve bunun sonucunda keratin 14'ün parçalanması artar.
EB simpleks, orta düzeyde PLEC mutasyonları ile	Otozomal dominant hastalık genellikle uç ve kavite bölgelerinde kabarcıklanma ile seyreden hafif bir hastalıktır; otozomal resesif hastalık ise orta düzeyde bir tablo sergiler.	Otozomal dominant veya otozomal resesif	PLEC	Anormallikler, keratin sitoskeletinin genellikle bağlı olduğu iç plağın bozulması ve bunun sonucunda bazal sitoliz nedeniyle küçük hemidesmozomların oluşmasına yol açar.
EB simpleks, orta seviyede kas distrofisi ile birlikte	Genel kabarcıklanma, değişken başlangıçlı miyopati (kardiyomiyopati olasılığı dahil); fokal plantar keratoderma ve tırnak distrofisi; mukoza tutulumu yaygındır; üst solunum yolu stenozu bildirilmiştir.	Otozomal resesif	PLEC	Komşu sarkomerleri ayıran Z diskleri içindeki çubuksuz plectin izoformu nedeniyle şekil bozukluğuna uğramış sarkomerler; desmin ara filamentleriyle anormal etkileşim.
EB simpleks, şiddetli pilor atrezisi ile birlikte	Pilor atrezisinde doğumda daha şiddetli, yaygın genel kabarcıklanma veya deri kaybı görülür; doğumdan sonraki birkaç ay içinde erken ölüm riski vardır.	Otozomal resesif	PLEC	Genellikle plektin bulunmaz.
EB simpleks, otozomal resesif, KRT5 veya KRT14	Genelleşmiş kabarcıklanma, orta veya şiddetli; keratin 5 anormallikleri daha şiddetli bir fenotipe sahip olma eğilimindedir; keratin 5 yokluğu yaygın deri hastalığı ve erken ölümle ilişkilidir; yaşla birlikte kabarcıklanmada iyileşme beklenmemektedir.	Otozomal resesif	KRT5 veya KRT14	Bazal keratinositler içinde keratin tonofilament demetlerinin yokluğu veya seyrekliği
EB simpleks, BP230 eksikliği ile lokalize veya orta seviyede	Erken başlangıçlı, nispeten hafif, genellikle ayak ve bacaklarda daha sık görülen kabarcıklı deri döküntüsü; plantar keratoderma	Otozomal resesif	DST	Hemidesmozomal iç plakların yokluğu; telafi edici keratin 14 ve plectin yukarı regülasyonu, hafif fenotipi açıklayabilir.

EB simpleks, ekzofilin 5 eksikliği ile lokalize veya orta seviyede	Genel olarak aralıklı kabarcıklanma ve cilt hassasiyeti; hafif benekli pigmentasyon görülebilir.	Otozomal resesif	EXPH5	Aktin ve tübülin ağları boyunca hücre içi vezikül taşınmasının bozulması; anormal keratin sitoskelet yapısı ile birlikte perinükleer veziküllerin artması; bazal keratinosit yapışmasının kaybı
EB simpleks, nefropati ile lokalize (CD151 eksikliği)	Erken dönemde, özellikle kaval kemiği önünde kabarcıklar oluşur; poikiloderma görülebilir; erken dönemde saç dökülmesi yaşanabilir; deri dışı tutulum özofagusta ağsı yapışıklık ve nefropati şeklinde kendini gösterir.	Otozomal resesif	CD151	Anormallikler hücre içinde bozulmalara ve bazal keratinositler arasındaki hücreler arası yapışmanın kaybına yol açar.
Junctional EB — intralamina lucida				
Junctional EB, güçlü	Doğumda kabarcıklar hafif olabilir ve tırnak çevresi, kalça ve dirsek bölgeleriyle sınırlı kalabilir; özellikle yüz ve ağız çevresinde ve tırnak çevresinde aşırı granülasyon gelişir ve şişkin tırnak kıvrımları oluşur; saç dökülmesi yaygındır; diş minesinde kusurlar olağandır; kısık sesli ağlama sıklıkla görülen bir özelliktir; genellikle yaşamın ilk 2 yılında ölümcül olur.	Otozomal resesif	LAMA3, LAMB3 ve LAMC2	Laminin 332 genellikle bulunmaz; küçük hemidesmozomlar; anormal veya eksik subbazal yoğun plakalar; ankoring filamentlerinde azalma.
Junctional EB, orta seviyede	Yukarıdakine göre daha hafif, aşırı granülasyon dokusu gelişme eğiliminin daha düşük olduğu; yetişkinlikte skuamöz hücreli karsinom riskinin yüksek olduğu bir durum.	Otozomal resesif	LAMA3, LAMB3, LAMC2 ve COL17A	Azalmış laminin 332; tip XVII kolajen yok veya azalmış.
Junctional EB, Pilor atrezisi ile birlikte	Doğumda görülen yaygın deri kaybı alanları ve şiddetli deri kırılganlığı; doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde erken başlangıçlı pilor atrezisi (erken ölümlerin sık görülen bir nedeni); duodenum ve anal atrezi de görülebilir; daha hafif, ölümcül olmayan varyantlarda genellikle genitoüriner sistem tutulumu görülür.	Otozomal resesif	ITGA6 ve ITGB4	İntegrin α6β4'ün yokluğu veya belirgin şekilde azalması; integrin β4'ün kısmi ekspresyonu ile birlikte görülen ITGB4 anormallikleri biraz daha hafif bir fenotipe sahip olabilir.

Junctional EB, lokalize	Sınırlı cilt kırılganlığı, genellikle uç bölgelerde; değişken tırnak ve diş kusurları; normal saç.	Otozomal resesif	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGB4 ve ITGA3	İlgili proteinlerdeki değişken anormallikler ve ifade düzeyleri
Junctional EB, inversa	Doğumdan itibaren eklem yerlerinde kabarcık oluşumu; diş anomalileri ve tırnak kaybı	Otozomal resesif	LAMA3, LAMB3 ve LAMC2	Laminin 332'nin azalmış ifadesi
Junctional EB, geç başlangıçlı	Çocukluk çağında başlar, genellikle uç bölgelerde kırılganlık görülür; cilt kırılganlığı ilerleyicidir ve yara izi nedeniyle dermatogliflerde kayıp görülebilir; diş minesinde ve tırnaklarda değişken kusurlar mevcuttur.	Otozomal resesif	COL17A1	Tip XVII kolajenin azalmış veya anormal ifadesi
Junctional EB, larinjo-onikokutanöz (LOC) sendromu	Doğumdan itibaren belirgin derecede aşırı granülasyon dokusu (junctional EB'dekinden daha fazla, şiddetli), özellikle yüz ve boyunda; tırnak distrofisi ve tırnak yataklarında granülasyon dokusu ile tırnak kaybı; laringeal granülasyon solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir; konjonktiva ve göz kapağı granülasyonu, bunun sonucunda simblefaron, skarlaşma ve görme kaybı	Otozomal resesif	LAMA3	Laminin 332'nin anormal şekilde kısaltılmış α3A alt birimi
Junctional EB, interstisyel akciğer hastalığı ve nefrotik sendrom ile	Deri tutulumunun derecesi değişkendir; erken çocukluk döneminde ölüm yaygındır; tırnak distrofisi olasılığı vardır; saç dökülmesi meydana gelebilir.	Otozomal resesif	IGTA3	İntegrin α3 alt biriminde işlev kaybına yol açan mutasyonlar yaygındır, ancak yanlış anlamlı mutasyonlar daha hafif hastalığa ve daha iyi hayatta kalma oranına yol açabilir.

Distrofik EB — sublamina densa				
Orta seviyede DDEB[a]	Doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra, genellikle aplazi kutis (deri yokluğu) olabilecek uzuvlarda kabarcıklar belirginleşir; ayrıca yara izi ve milia (küçük küçük damarlar) oluşabilir; deri kırılganlığı yaşamın ilk 2 yılında kendiliğinden düzelir.	Otozomal dominant	COL7A1	Aktif faz sırasında, EM, salgılanmamış prokolajen VII'den oluşan genişlemiş pürüzlü ER içinde sitoplazmik yıldızsı cisimler ortaya koymaktadır; immünohistokimya, bazal keratinositler içinde tip VII kolajenin tutulumunu göstermektedir; tip VII kolajen oluşumunda kademeli iyileşme ve bilinmeyen nedenlerle ankraj fibril oluşumunun çözülmesi gözlenmektedir.
Orta seviyede RDEB[b]	Fenotip, orta dereceli DDEB'ye benzer, ancak fleksiyon kontraktürleri, sınırlı parmak füzyonu ve ara sıra görülen çizgili keratoz ile daha şiddetli seyreder.	Otozomal resesif	COL7A1	COL7A1 genindeki biallelik mutasyonlar (yanlış anlamlı, anlamsız, ekleme, silme ve ekleme bölgesi mutasyonları dahil) tip VII kollajenin azalmasına veya anormalleşmesine neden olur.
Güçlü RDEB	Doğumdan itibaren yaygın kabarcıklanma, geniş çaplı skarlaşma ve mikrostomi, ankiloglossia, özofagus stenozu, uzuvlarda fleksiyon kontraktürleri ve psödosindaktili gelişimi; tırnaklar genellikle hastalığın erken döneminde kaybedilir; EB yaralarında kutanöz SCC gelişme riski yüksektir.	Otozomal resesif	COL7A1	COL7A1 genindeki biallelik mutasyonlar, genellikle işlevsiz mutasyonlar olup, tip VII kollajenin belirgin şekilde azalmasına veya tamamen yok olmasına ve dolayısıyla işlevsel bağlayıcı fibrillerin eksikliğine yol açar.

RDEB, inversa	Doğumdan itibaren orta şiddette yaygın kabarcıklanma; sonrasında ise özellikle kıvrım bölgelerinde kırılganlık görülme eğilimi vardır.	Otozomal resesif	COL7A1	Tip VII kollajenin üçlü sarmalında spesifik arginin ve glisin ikamesi içeren yanlış anlamlı mutasyon ve eş zamanlı işlev kaybı mutasyonu için bileşik heterozigotluğa atfedilir.
RDEB, lokalize	Genellikle doğumda veya yenidoğan döneminde ortaya çıkan, el ve ayak gibi uç bölgelerle sınırlı veya nadiren sadece kaval kemiği önündeki deride görülen, yetişkinlikte geç başlangıçlı bir hastalık olarak kendini gösteren cilt kırılganlığı ve kabarcıklanma; tırnak distrofisi ve kaybı olağandır.	Otozomal resesif	COL7A1	Azalmış veya anormal tip VII kolajen
RDEB, pruriginosa	DDEB' e göre, pruriginosa	Otozomal resesif	COL7A1	DDEB' e göre, pruriginosa
RDEB, kendiliğinden gelişen	DDEB' e göre, kendiliğinden gelişen	Otozomal resesif	COL7A1	DDEB' e göre, kendiliğinden gelişen
DEB, güçlü	Klinik olarak şiddetli RDEB'den ayırt edilemeyen, doğumdan itibaren şiddetli mukokutanöz kırılganlık gösteren bir durum.	Baskın ve çekinik bileşik heterozigotluk	COL7A1	Baskın COL7A1 glisin ikame mutasyonu ve tip VII kolajeni etkileyen ikinci alleldeki çekinik mutasyon için bileşik heterozigotluk.
Kindler EB — değişken ve karma				
Alt tipi yoktur	Doğumdan veya erken çocukluktan itibaren genel kabarcıklanma ve değişken fotosensitivite, mukozal kırılganlıkla birlikte görülür; kabarcıklanma, başlangıçta el sırtı ve boyunda en belirgin olan ilerleyici poikilodermaya dönüşür; birleşmiş palmoplantar keratoderma ve adermatoglifi görülebilir; diş eti iltihabı ve diş hastalığı bir özelliktir; özofagus daralması ve kolit bildirilmiştir; mukokutanöz skuamöz hücreli karsinom bildirilmiştir ve kötü prognoza sahiptir.	Otozomal resesif	FERMT1	Anormallikler, keratinosit sitoskeleton ağlarının bozulmasına, anormal integrin aktivasyonuna ve keratinositlerin altta yatan bazal membrana yapışmasının kaybına katkıda bulunur.

DDEB; baskın distrofik epidermolizis bülloza, RDEB; resesif distrofik epidermolizis bülloza (Has ve ark., 2020a'dan uyarlanmıştır).

2.2. Epidemiyoloji

Bugüne kadar EB hakkında elde edilen en kapsamlı epidemiyolojik veriler, 1986 ile 2002 yılları arasında ABD anakarasındaki yaklaşık 3300 hastayı kapsayan 16 yıllık kesitsel ve boylamsal bir çalışmadan (Ulusal EB Kayıt Sistemi (NEBR)) elde edilmiştir. NEBR çalışmasından elde edilen önemli demografik bulgulardan biri, EB tipleri veya alt tiplerinin cinsiyet ya da etnik kökene göre farklılık göstermemesidir [7, 11, 15].

NEBR verilerine göre, EB tiplerinin görülme sıklıkları şu şekildedir:

EB simplex: Prevalans 1 milyon kişide 6,00; insidans ise 1 milyon canlı doğumda 7,87'dir.

Junctional EB: Prevalans 1 milyon kişide 0,49; insidans 1 milyon canlı doğumda 2,68'dir.

Dominant distrofik EB: Prevalans 1 milyon kişide 1,49; insidans 1 milyon canlı doğumda 2,12'dir.

Resesif distrofik EB: Prevalans 1 milyon kişide 1,35; insidans 1 milyon canlı doğumda 3,05'tir.

Kindler EB: Dünya çapında 250'den fazla hastası olduğu bildirilmiştir.

Bu veriler, EB simplex'in en sık görülen tip olduğunu, diğer tiplerin ise daha nadir olduğunu göstermektedir [15].

NEBR'nin yaygınlık ve görülme sıklığı tahminleri, başka ülkelerde bildirilenlerin çoğuna benzemektedir ancak farklılıklar da vardır. Örneğin Avustralya'da 1 milyon nüfus başına 10.3, Norveç'te 1 milyon nüfus başına 9.7, Kanada'nın Britanya Kolombiyası eyaletinde 1 milyon nüfus başına 9.9, İtalya'da 1 milyon nüfus başına 10.1, Hırvatistan'da 1 milyon nüfus başına 9.6 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, Japonya'da nüfusun milyonda 4–5'i ve Romanya'da nüfusun milyonda 4.4'ü şeklinde daha düşük tahminler bildirilmiş olup, İskoçya'da ise nüfusun milyonda 49.0'ının EBS'den muzdarip olduğu tespit edilerek çok daha yüksek bir prevalans bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeninin bu ülkelerdeki EBS hastalarının teşhis ve kayıt altına alınmasında daha az veya daha fazla erişilebilirlikten mi kaynaklandığı, yoksa altta yatan bazı genetik farklılıklardan mı kaynaklandığı belirsizdir [7, 11, 15].

Dünya genelindeki önceki vaka raporlarıyla uyumlu olarak, NEBR'in çalışması EB hastalarının çoğunda EB simplex tipinin ve bu grubun büyük kısmının ise lokalize alt tipten oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, yine beklendiği üzere, Junctional EB (JEB) hastalarının çoğunda daha hafif seyirli olan non-Herlitz alt tip bulunurken; distrofik EB (RDEB) hastalarının çoğunda

ise klinik olarak daha hafif olan non-Hallopeau-Siemens alt tipi görülmüştür [11].

2.3. Moleküler Patogenez

Kalıtsal EB, tipine ve alt tipine bağlı olarak otozomal dominant ya da otozomal resesif şekilde aktarılır. Çoğu EB fenotipi yalnızca tek bir kalıtım modeli gösterir. Ancak, özellikle EB simplex (EBS) gibi otozomal dominant formlarda spontan (yeni) mutasyonlar yaygındır. Buna karşılık, distrofik EB (DEB) hastalarında aile öyküsü olmadan ortaya çıkan bu tür mutasyonlar oldukça sınırlı bir grubu oluşturur. Ayrıca, otozomal dominant EB görülen ailelerde eksik penetrasyon (hastalığın genetik olarak taşınmasına rağmen her bireyde ortaya çıkmaması) nadiren bildirilmiştir [11, 15].

2.3.1. EB Simplex

EB simpleks, doku kırılganlığı, iltihaplanma, gelişme geriliği, kaşıntı ve olası nöropatik ağrı ile karakterize edilen, büyük ölçüde keratin oluşumunu ve etkileşimlerini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanan çok sistemli bir hastalıktır. EB simpleksin altında yatan mutasyonlar, özellikle epidermis olmak üzere, çok tabakalı epitel dokulara yapısal destek ve kohezyon sağlayan proteinleri etkiler. Bununla birlikte, gırtlak ve yemek borusu gibi epitel dokuya sahip diğer organlar da etkilenebilir [13, 16].

Yedi farklı gende anormallik görülse de EB simpleksli hastaların %75'inde, bazal keratinositlerdeki ana sitoskeleti oluşturan keratin 5 (KRT5) ve keratin 14 (KRT14)'i kodlayan genlerde mutasyonlar bulunmuştur [7, 16].

Keratin filamentlerini plazma zarına bağlayan plectin (PLEC tarafından kodlanır) ve distonin (DST tarafından kodlanır) gibi hemidesmozomal proteinleri kodlayan genler de bu duruma katkıda bulunur. Eksozom fonksiyonunda rol oynayabilecek olan Exophilin 5 (EXPH5 tarafından kodlanır) de EB simpleksine katkıda bulunur. Deri ve iskelet kasında ifade edilen bir sitoskeletal bağlayıcı protein olan plectin'deki anormallikler, EB simpleks vakalarının yaklaşık %8'inin temelini oluşturur [11, 17]. PLEC'deki biallelik mutasyonlar, kas distrofisi ve pilor atrezisi ile ilişkili EB simpleksine de yol açar [18]. Ek olarak, keratin proteostazını kontrol eden proteinleri kodlayan genler de etkilenir. KLHL24, kulin 3 ailesinin ubiquitin E3 ligazları için bir substrat adaptörü görevi görür. KLHL24'teki mutasyonlar, keratin 14 degradasyonunda artışa neden olur [19]. EB simpleksinde en son ilişkilendirilen gen, hemidesmozomlar içindeki bazal keratinositlerin bazalateral yüzeyinde ifade edilen CD151'dir. CD151, hücre yapışmasına ve integrinlerin hücre içi

veziküler taşınmasına katkıda bulunur; anormallikler intraepidermal kırılganlığa neden olur [7].

2.3.2. Junctional EB

Junctional EB, bazal keratinositleri bazal membrana bağlayan yapısal proteinleri kodlayan genlerdeki biallelik mutasyonlardan kaynaklanır. Bunlar arasında tip XVII kollajen (COL17A1), laminin 332 (LAMA3, LAMB3 ve LAMC2, eski adıyla laminin-5), integrin α6β4 (ITGA6 ve ITGB4) ve integrin α3 alt birimi (IGTA3) bulunur. Homotrimer olan tip XVII kollajen ve heterodimer olan integrin α6β4, yapışma ve sinyal verme işlevlerine sahip hemidesmozomların transmembran bileşenleridir [11, 20]. Heterotrimer bir protein olan Laminin 332, bazal keratinositler tarafından hücre dışına salgılanır ve lamina lucida'daki ankraj filamentlerini oluşturarak epidermal bazal membranın ayrılmaz bir bileşenini temsil eder. İntegrin α3β1, bazal keratinositlerin fokal adezyonlarında önemli bir transmembran reseptörüdür ve hücre-matriks adezyonunu ve sinyal iletimini sağlar [7, 11, 21].

Junctional EB (JEB) hastalığının tüm türlerinde, özellikle derinin bazal laminasının lamina lucida adı verilen tabakasında deri ve mukoza tabakalarındaki yarılmalar ile su kabarcıkları oluşur. Hastalığın ne kadar ağır seyredeceği, bu bölgedeki eksik olan proteinin miktarına bağlıdır. Vücutta bu proteinden az bir miktar bile kalmışsa (bu protein eksik veya tam çalışmıyor olsa dahi), hastalığın belirtileri ve şiddeti hafifleyebilir [7, 13]. Ayrıca, Junctional EB hastalarının tamamında diş minesi sorunları görülür. Bu sorunlar dişlerde hafif çukurlaşmalardan, diş minesinin hiç gelişmemesine kadar değişebilir. Bunun nedeni şudur: Diş minesini oluşturan hücrelerin (ameloblastlar), diş eti dokusuna tutunma yeteneği bozulur. Hücreler birbirine ve dokuya tutunamadığı için diş minesi normal bir şekilde gelişemez ve hasar görür [22].

2.3.3. Distrofik Epidermolizis B (EB)

Tüm distrofik EB tipleri, tip VII kollajen genindeki (COL7A1) mutasyonlardan kaynaklanır ve ankoring fibrillerinin yapısının bozulmasına neden olarak üst dermiste yarılma oluşturur. Hastalık otozomal resesif veya otozomal dominant şekilde kalıtılabilir veya de novo olarak ortaya çıkabilir. Genellikle, dominant distrofik EB, resesif forma göre daha hafif bir fenotipe sahiptir, ancak yerleşik bir proband yokluğunda kalıtım şeklini klinik olarak ayırt etmek zor olabilir. Tip VII kollajen fonksiyonunun bozulması kabarcıklanmaya neden olur ve kusurun meydana geldiği derin ayrılma seviyesi nedeniyle mukokutanöz skarlaşma, milia oluşumu ve fibrozis de distrofik EB patolojisinin belirgin bileşenleridir. Şiddetli resesif distrofik EB, belirgin kutanöz ve ekstrakutanöz belirtilere sahiptir [7, 11].

2.3.4. Kindler EB

Kindler EB, erken çocukluk döneminde cilt kırılganlığı, kabarcıklanma ve ışığa duyarlılık gibi temel özelliklere sahip nadir bir EB türüdür. Yaş ilerledikçe fenotip değişir, cilt kırılganlığı ve ışığa duyarlılık azalır ve eritem, hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon ile birlikte poikiloderma ortaya çıkar; buna cilt atrofisi, mukokutanöz skarlaşma ve avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratoz eşlik eder. Bazı bireylerde kolit de gelişir [23]. İlerleyen aşamalarda, melanom dışı deri kanseri ve diğer epitelyal kanserlerin gelişimine katkıda bulunabilir. Tipik olarak, yetişkin hastalarda akral veya mukozal bölgelerde yassı hücreli karsinom gelişir; bu da Kindler EB ile ilişkili deri kanserinin etiyopatolojisinde kindlin 1 aracılı tümör duyarlılığının ve UV ışığı gibi çevresel faktörlerin göreceli katkısı hakkında ilginç bir soru ortaya çıkarır [24].

Kindler EB, kindlin-1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır [23]. Kindlin ailesi proteinleri (kindlin 1–3), hücre yapışması, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasının yanı sıra hücre dışı matrisin oluşumunda da rol oynayan integrin-β kuyruklarına bağlanarak integrin aktivatörü görevi görürler. Kindlin 1, deride, ağız mukozasında ve gastrointestinal sistemdeki epitel hücrelerinde eksprese edilir; bu durum, klinik belirtilerin doku dağılımını açıklamaktadır [25]. Birkaç istisna dışında, FERMT1 mutasyonları arasında promotör mutasyonları, delesyonlar, ekleme bölgesi mutasyonları, anlamsız mutasyonlar ve çerçeve kayması mutasyonları bulunur; bunlar, erken sonlandırma kodonlarına, anlamsız mutasyonların aracılık ettiği mRNA bozunmasına ve epitel hücrelerinde kindlin 1 eksikliğine yol açar [23].

Morfolojik olarak, Kindler EB, kabarcık oluşumunun değişken olması ve dermal-epidermal birleşim yerinin farklı seviyelerinde -bazal keratinosit içinde, lamina lucida boyunca veya epidermal bazal membranın lamina densasının altında- meydana gelebilmesi bakımından diğer EB tiplerinden farklıdır [7].

2.4. Tanı ve Tedavi Yöntemleri

2.4.1.Tanı Kriterleri

Her bir ana EB tipi, cilde hafif bir mekanik gerilme uygulandığında oluşan kabarcıkların deride hangi ultrastrüktürel düzeyde geliştiğinin belirlenmesiyle tanımlanır. Alt tipler ise kalıtım şekli, immünohistokimyasal ve elektron mikroskobu bulguları ile klinik özellikler (fenotip) dikkate alınarak sınıflandırılır [12,13]. Yakın zamanda her bir EB alt tipinin fenotipik özelliklerine dair ayrıntılı bilgiler, tanı ve sınıflandırmaya yönelik uluslararası bir konsensüs raporunda yayımlanmıştır [11].

Belirli EB tiplerini düşündüren bazı tanısal ipuçları şunlardır:

- Kabarcıkların yalnızca avuç içleri ve ayak tabanlarında görülmesi ve bu bölgelerde kalınlaşma (keratoderma) olması, lokalize EB simplex'i düşündürür.
- Avuç içi ve ayak tabanlarında yaygın keratoderma ile birlikte kümelenmiş, yay şeklinde (herpetiform) kabarcıklar görülmesi, daha şiddetli EB simplex formuna işaret eder.
- Doğumda zayıf/ağır (boğuk) ağlama, sonrasında ağız çevresi, koltuk altı ve boyunda aşırı granülasyon dokusu gelişimi ile diş minesinde kusurların bulunması, junctional EB'yi düşündürür.
- Ağız açıklığında daralma (mikrostomi), parmakların birbirine yapışması (psödosindaktili), eklem kısıtlılıkları (kontraktürler), milia oluşumu ve belirgin skarlaşma, şiddetli distrofik EB için tipiktir.
- Işığa duyarlılık ve poikiloderma (ciltte renk ve yapı değişiklikleri), Kindler tip EB'yi düşündürür [7].

2.4.2.Tanı Yöntemleri

2.4.2.1. Doğum Sonrası Tanı

Aynı ailede tanısı net olarak konmuş bir hasta (probant) yoksa kalıtsal EB şüphesi bulunan her hastadan bir veya daha fazla deri örneği alınmalıdır. Bu örnekler, tanı amacıyla immünofloresan antijen haritalama (IAM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) incelemelerine uygun şekilde hazırlanmalıdır. Bu yöntemler sayesinde, cildin mekanik olarak neden kolayca zarar gördüğü ve kabarcıkların derinin hangi düzeyinde oluştuğu kesin olarak belirlenebilir. Bu inceleme, her iki yöntemle birlikte ya da yalnızca biri kullanılarak yapılabilir [26].

Genel olarak, IAM ve TEM incelemeleri için en uygun örnekler belirli yöntemlerle alınır. IAM için, önce deriye hafif bir döner çekme uygulanır ve henüz kabarcık oluşmamış bölgeden punch biyopsisi alınırken, TEM için ise shave biyopsi tercih edilir. IAM incelemesinde, EB ile ilişkili antikorların kullanılması, elde edilen boyanmanın yeri, dağılımı ve yoğunluğuna bakılarak hastaların daha ayrıntılı alt tiplere ayrılmasına olanak sağlar. Bununla birlikte, bazı EB alt tipleri arasında hâlâ önemli ölçüde örtüşme bulunduğundan, ek monoklonal antikorlar kullanılsa bile, yalnızca immünohistokimyasal bulgulara dayanarak her vakada kesin bir alt sınıflandırma yapmak mümkün değildir [27].

TEM, keratin filamentleri, hemidesmozomlar, sabitleyici fibriller ve subbazal yoğun plaklar gibi belirli ultrastrüktürel yapıların doğrudan ve yarı

kantitatif olarak incelenmesine olanak sağlar. Bu bulgular, bazı hastaların alt tiplerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Önemli bir nokta olarak, birden fazla biyopsi alınan EB hastalarında elde edilen eşleşmiş örneklerde IAM ve TEM sonuçları karşılaştırıldığında, yöntemlerden birinin diğerine göre daha üstün olduğu gösterilmemiştir. İki teknik arasındaki uyumsuzluk oranı yalnızca yaklaşık %3'tür. Bu da, her iki yöntemin de uygun şekilde uygulanıp doğru yorumlandığında tanı açısından benzer derecede güvenilir ve bilgilendirici olduğunu göstermektedir [28, 29]. Bu iki teknikle EB örneklerinin hazırlanması ve yorumlanması bazı teknik zorluklar içerir. Bu nedenle, EB örneklerine yönelik moleküler olmayan tanı testlerinin, bu alanda deneyimli ve uzmanlaşmış sınırlı sayıdaki referans laboratuvarlarda yapılması önerilir. Önerilen bu laboratuvarların listesi ise 2008 yılında yayımlanan konsensüs raporunda yer almaktadır [11].

EB vakalarında derinin rutin histolojik incelemeye (ışık mikroskobuna) gönderilmesi genellikle önerilmez. Çünkü bazı örneklerde, bu düzeyde inceleme yapıldığında intraepidermal ve subepidermal ayrımların birbirinden ayırt edilmesi zor, hatta bazen imkânsız olabilir. Benzer şekilde, intra-lamina lucida düzeyindeki ayrılmalar (JEB) ile sub-lamina densa düzeyindeki ayrılmaların (DEB) kesin olarak ayırt edilmesi de yalnızca IAM veya TEM yöntemleriyle mümkündür. Rutin histolojik incelemenin tercih edilmemesinin bir diğer nedeni, IAM'de kullanılan EB'ye özgü antikorların çoğunun formalinle fikse edilmiş doku örneklerinde etkili olmamasıdır. Bunun nedeni, formalin işlemi sırasında antijenik özelliklerin büyük ölçüde kaybolmasıdır. Ayrıca, ışık ve elektron mikroskobisinde kullanılan fiksatiflerin farklı olması nedeniyle, parafin bloklara gömülmüş örnekler daha sonra TEM ile değerlendirilemez [11, 30]. 2008 konsensüs raporunda da belirtildiği gibi, EB alt tiplerini sınıflandırmak amacıyla DNA mutasyon analizi sınırlı ölçüde kullanılmaktadır. Bunun nedeni, birçok EB alt tipinde genotip ile klinik bulgular (fenotip) arasındaki ilişkinin her zaman net olmamasıdır. Bu nedenle, DNA analizi daha çok doğum öncesi tanı amacıyla tercih edilir ve bu durumda bile, aynı ailede hastalığa neden olan mutasyonun daha önce belirlenmiş olması gerekir. Ayrıca, implantasyon öncesi genetik tanı planlandığında da bu yöntemden yararlanılabilir. Buna ek olarak, ana EB tipinin doku incelemeleriyle önceden doğrulanmadığı durumlarda DNA testi rutin olarak uygulanmaz. Bunun nedeni, EB ile ilişkili olabilecek gen sayısının çok fazla olması ve bu genlerin aynı anda taranmasının hem pratik hem de ekonomik olmamasıdır. Gen replasman tedavileri yaygın olarak uygulanabilir hale geldiğinde, DNA mutasyon analizinin tüm hastalar için tanı sürecinin bir parçası olması beklenmektedir. Ancak o zamana kadar, bazı özel durumlarda DNA mutasyon analizine başvurulmasını gerektiren başka nedenler de bulunabilir [11, 13].

Bu durumlar arasında, özellikle DDEB tanısı alan ancak spontan mutasyon şüphesi bulunan hastalarda kalıtım şeklinin netleştirilmesi yer alır; çünkü bu hastaların bir kısmının aslında RDEB olduğu anlaşılabilmektedir. Ayrıca, ayrıntılı genotip belirlemesinin gerekli olduğu bazı araştırma çalışmalarına katılan hastalarda da DNA analizi yapılabilir. Otozomal resesif EB'ye sahip ağır etkilenmiş bireylerin bulunduğu bazı aileler, klinik olarak sağlıklı görünen kardeşleri ve aile dışından olan eşleri, gebelik planlamadan önce olası taşıyıcılık (sessiz mutasyonlar) açısından test ettirmek isteyebilir. Ancak, otozomal resesif EB tiplerinin genel toplumdaki görülme sıklığı çok düşük olduğu için, bu tür gebeliklerde etkilenmiş bir çocuk doğma olasılığı da son derece düşüktür. Bu durum, söz konusu tarama yaklaşımını maliyet açısından verimsiz hale getirmektedir [31, 32].

2.4.2.2. Doğum Öncesi Tanı

1990'ların başlarına kadar, EB için doğum öncesi tanı genellikle gebeliğin yaklaşık 17. haftasından sonra, ultrason eşliğinde yapılan fetoskopik girişimlerle alınan fetal deri örneklerinin IAM veya TEM yöntemleriyle incelenmesiyle gerçekleştiriliyordu. 1990'ların ortalarından itibaren ise, gerekli koşullar sağlandığında, koryon villus örneklerinden elde edilen materyal üzerinde yapılan DNA mutasyon analizi standart yaklaşım haline gelmiştir [11].

2.4.2.3. Ayırıcı Tanı

Deride kabarcık oluşumu olan bir çocuk veya yetişkinde yapılan ayırıcı tanının kapsamı ve doğruluğu, hekimin eğitim ve uzmanlık düzeyini önemli ölçüde yansıtır. Çoğu durumda, kalıtsal EB tanısı deneyimli bir dermatolog için açıktır. Yalnızca bazı vakalarda, kesin tanı koymadan önce doku incelemesiyle desteklenmesi gereken daha ayrıntılı bir ayırıcı tanı değerlendirmesine ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde, özellikle ailede kabarcık oluşturan bir hastalık öyküsü yoksa veya klinik bulgular EB için oldukça atipikse, rahim içi *Herpes simpleks* enfeksiyonu akılda tutulmalıdır [11].

2.4.3. Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık, en uygun şekilde bir tıbbi genetik uzmanı veya EB konusunda deneyimli bir dermatolog tarafından verilmelidir. Kesin tanı; hastanın klinik bulguları (fenotip), kalıtım şekli, IAM ve TEM incelemeleri ile mümkünse hastalığa neden olan mutasyonun analizine birlikte değerlendirilerek konur. EB hastaları ve ailelerine yönelik genetik danışmanlıkla ilgili ayrıntılı öneriler ise yakın zamanda yayımlanmıştır [11].

2.4.4. Tedavi

Tüm EB hastalarının bakımında temel amaç; kabarcık oluşumunu önlemek ve ikincil enfeksiyonları engellemektir. Kabarcık oluşumunu azaltmak için cilt dikkatlice korunmalı ve uygun koruyucu örtülerle kaplanmalıdır. Enfeksiyon riskini azaltmak için ise, steril, sentetik ve cilde yapışmayan hidrokolloid pansumanlar kullanılarak özenli bir yara bakımı yapılmalıdır. Belirli EB alt tiplerinde, deri dışı (sistemik) komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle, bu hastalar olası komplikasyonlar açısından düzenli ve dikkatli şekilde izlenmeli; dokularda ciddi hasar oluşmadan önce gerekli tıbbi, cerrahi, diş sağlığı, beslenme ve psikolojik destek gibi müdahaleler zamanında uygulanmalıdır. Örneğin, kornea hastalığına ait erken belirti ve bulgular ortaya çıktığında, kalıcı kornea hasarı ve görme kaybını önlemek için hastanın bir göz hastalıkları uzmanı tarafından gecikmeden değerlendirilmesi gerekir. Özofagus darlıklarında, ağız yoluyla yeterli besin alımını sağlamak için, çoğu zaman özefagusun tekrar tekrar genişletilmesi gerekir veya gastrostomi yoluyla besin takviyeleri verilir. Parmakların her gece dikkatlice sarılmasına rağmen önlenemeyen el deformiteleri, cerrahi olarak derinin soyulması (degloving) işlemiyle geçici olarak düzeltilebilir. Şiddetli yaygın RDEB ve JEB-H hastalarında, genellikle yaşamın ikinci on yılında gelişebilen skuamöz hücreli karsinomlar ise geniş cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Bu hastalarda, tümörün yeniden ortaya çıkma riskine karşı lokal ve bölgesel düzeyde dikkatli bir takip yapılması gerekir. JEB ve RDEB'nin yaygın formlarına sahip hastalar, osteoporoz veya osteopeni gelişimi açısından düzenli DEXA taramalarıyla izlenmelidir. Ayrıca, bazı EB alt tiplerinde gerekli görülen durumlarda hematolojik ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar incelemeleri ile ekokardiyografi gibi tanısal testler de düzenli aralıklarla yapılmalı ve takip edilmelidir [11, 33].

Günümüzde EB'nin tedavisine yönelik çeşitli deneysel yaklaşımlar araştırılmaktadır. Bunlar arasında, özellikle otozomal resesif EB tipleri için hücre dışında (ex vivo) gen replasman yöntemleri; RDEB hastalarında normal tip VII kollajen sağlamak amacıyla allojenik fibroblast nakli; kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli ve rekombinant protein infüzyonları (örneğin RDEB için tip VII kollajen verilmesi) yer almaktadır [34, 35].

Otozomal dominant kalıtılan EB tipleri için yürütülen çalışmalar, hastalığa neden olan "dominant negatif" genin etkisini azaltmaya odaklanmaktadır. Bu amaçla, ya bu genin etkisini baskılayabilecek yöntemler ya da alternatif olarak, cilde daha fazla yapısal dayanıklılık sağlayan diğer genlerin aktivitesini artırarak (ekspresyonunu yükselterek) mevcut genetik kusurun etkisini dengeleyebilecek yaklaşımlar araştırılmaktadır. Yara iyileşmesini hızlandırmaya yönelik farklı yöntemleri değerlendiren klinik çalışmalar da devam etmektedir.

Bu çalışmalardan biri, küçük moleküler ağırlıklı bir protein olan timosin β4'ün açık yaralara topikal (doğrudan cilt üzerine) uygulanmasının ne kadar etkili olduğunu araştırmaktadır [36].

2.4.5. Prognoz

EB'nin seyri (prognozu) büyük ölçüde hastalığın alt tipine bağlıdır. Çoğu EB hastasında, özellikle EB simplex (EBS) ve dominant distrofik EB (DDEB) tiplerinde, yaşam beklentisi genellikle normaldir. Ancak bazı hastalarda gelişen komplikasyonlar ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Buna karşılık, junctional EB (JEB) hastaları—özellikle ağır formu olan JEB-H—yaşamın ilk yıllarında yüksek ölüm riski taşır. Resesif distrofik EB (RDEB) hastaları ise, özellikle şiddetli yaygın formda olanlar, genç erişkinlik döneminde veya sonrasında gelişebilen metastatik skuamöz hücreli karsinom nedeniyle artmış ölüm riski altındadır [11].

2.5. Cevaplanmamış Sorular

Nadir istisnalar dışında, EB'nin hemen tüm alt tiplerinin altında yatan moleküler nedenler günümüzde büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bu sayede, çoğu klinik durumda hem doğum sonrası hem de doğum öncesi tanı koymak mümkün hale gelmiştir. Bununla birlikte, aynı genetik mutasyona sahip hastalarda bile klinik bulguların (fenotipin) oldukça farklı olabildiği görülmektedir. Bu durum, hastalığın seyrini etkileyen başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, günümüzde çeşitli araştırma grupları, EB alt tiplerinde hastalığın şiddetini etkileyebilecek ve gözlenen klinik farklılıkları daha iyi açıklayabilecek "modifiye edici genleri" belirlemeye yönelik çalışmalar yürütmektedir [11].

RDEB'de skuamöz hücreli karsinomların görülme sıklığı oldukça yüksektir ve bu tümörler, geniş cerrahi olarak çıkarılsalar bile metastaz ve ölüm riski taşımaları açısından dikkat çekici ve neredeyse benzersiz bir durum oluşturur. İlginç bir şekilde, bu tümörler mikroskobik olarak iyi farklılaşmış görünmelerine rağmen biyolojik olarak oldukça agresif davranır. Bu nedenle, önde gelen EB araştırma grupları, RDEB ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomların neden genel yetişkin popülasyonda görülen benzer tümörlerden farklı davrandığını anlamaya odaklanmaktadır. Bu tümörlerin RDEB'deki biyolojisinin daha iyi anlaşılmasının, daha etkili tedavi ve korunma yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir [11].

Gen replasmanının gelecekte etkili ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olup olmayacağı henüz kesin değildir. Ancak, laboratuvar ortamında yapılan hücre çalışmaları ve hayvan deneyleri umut verici sonuçlar göstermektedir. Bununla

birlikte, kök hücre nakli ya da RDEB hastalarının derisine canlı allojenik fibroblast nakli gibi yaklaşımların uzun vadede klinik olarak ne kadar fayda sağlayacağı ve güvenli olup olmadığı da henüz netlik kazanmamıştır [11].

3. İhtiyozis

İhtiyozis, ciltte yaygın pullanma ve kızarıklıkla görülen bir grup deri hastalığını ifade eder [37-39] ve balık pulu hastalığı olarak bilinmektedir. Bu hastalıklarda, cildin en dış tabakası olan üst epidermisteki koruyucu bariyer zarar görür. Normalde bu bariyer; cildi kimyasal ve mikroplara karşı korur, zararlı maddelerin içeri girmesini sınırlar ve su kaybını önleyerek cildin nemli kalmasını sağlar. Ancak ihtiyoziste bu koruyucu yapı düzgün çalışmaz. Bunun sonucunda cilt kurur, hassaslaşır ve dış etkenlere karşı daha savunmasız hale gelir [39-41]. Derinin epidermis tabakasındaki keratinositlerin oluşması ve farklılaşması aşamalarındaki süreçlerden herhangi birinde meydana gelen herhangi bir bozukluk cildin bu koruyucu özelliğini zayıflatır ve iktiyozis gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir [41].

3.1. Sınıflandırma

Günümüzde yaygın olarak kullanılan klinik sınıflandırma, 2009 yılında Sorèze'de düzenlenen "Birinci İktiyoz Konsensüsü" adlı uluslararası toplantıda oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma, son yıllarda elde edilen yeni genetik bilgiler ve henüz tam olarak tanımlanmamış bazı hastalık alt tipleri de dikkate alınarak bu El Kitabı'nda güncellenmiştir [38, 39, 41] ve Tablo 3'te verilmiştir.

İhtiyozlar iki gruba ayrılır: **sonradan gelişen (edinilmiş)** ve **genetik (kalıtsal)** olanlar. Edinilmiş ihtiyozlar; kanserler, otoimmün hastalıklar, beslenme sorunları veya bazı ilaçlar gibi altta yatan farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir [42]. Kalıtsal ihtiyozlar ise genlerle ilgilidir ve aileden kalıtım yoluyla geçer. Bu türlerde, cilt hücrelerinin (keratinositlerin) olgunlaşması için gerekli olan protein veya yağların üretiminde görevli genlerde bozukluk vardır. Bu genetik değişiklikler, ciltte yapı ve işlev bozukluklarına yol açar. Bu hastalıklarda ciltteki bozukluklar genellikle kızarıklıkla birlikte görülür ve farklı kalınlıklarda pullanma şeklinde ortaya çıkar [43]. Cildin görünümündeki bu değişiklikler, kişilerde psikolojik olarak zorlayıcı olabilir. Ağır durumlarda cilt kalınlaşıp gerilir. Bu da göz kapaklarının dışa dönmesine (ektropion) ve dudakların iç kısmının dışarı doğru açılmasına (eklabium) neden olabilir. Ayrıca ciltte çatlaklar oluşur ve bu durum enfeksiyon riskini artırır. Ciltte oluşan fazla pullar dökülürken bazı kanalları tıkayabilir. Bu durum; ter bezlerinin tıkanmasına bağlı olarak terleyememe, sıcağa tahammül edememe, göz kuruluğu ve kulak kanalının etkilenmesine bağlı işitme kaybı gibi sorunlara yol açabilir. Cilt bariyerinin bozulması, ciltten su kaybının artmasına neden

olur. Bu durum sadece kuruluğa değil, aynı zamanda enerji (kalori) kaybına da yol açar ve özellikle çocuklarda büyüme geriliği görülebilir. Tırnaklarda şekil ve yapı bozuklukları (onikodistrofi) da sık karşılaşılan bir durumdur. Kalıtsal iktiyozlar, hem hastalığa neden olan genetik varyantlara hem de her alt tipin klinik özelliklerine göre sınıflandırılabilir [41, 44, 45].

Klinik olarak, kalıtsal iktiyozlar iki gruba ayrılmıştır: **sendromsuz iktiyozlar** ve **sendromlu** formlar. Sendromsuz iktiyozlar, bozukluğun fenotipik olarak yalnızca ciltte kendini göstermesiyle karakterize edilir [38, 41]. Sendromik ihtiyoziste sorun sadece ciltle sınırlı değildir, hastalığa neden olan genler vücudun başka bölgelerinde de görev yapar. Bu nedenle saç, boşaltım sistemi, üreme sistemi, sindirim sistemi ve sinir sistemi gibi farklı organlarda da çeşitli belirtiler ortaya çıkabilir [41, 43, 46].

Sendromik olmayan (sendromsuz) iktiyozlar, üç ana gruba ayrılır: **yaygın iktiyozlar** (iktiyoz vulgaris ve X'e bağlı iktiyoz), **otozomal resesif konjenital iktiyozlar** (ARCI) ve **keratinopatik iktiyozlar** [38, 47, 48]. Yaygın iktiyozlar, diğer tiplere göre daha sık görülür ve genellikle daha hafif seyreder. Doğuştan mevcut olmalarına rağmen, ciltteki pullanma çoğu zaman doğumdan haftalar ya da aylar sonra belirgin hale gelir. ARCI grubundaki hastalar ise genellikle **"kollodyum bebek"** olarak doğar; yani ciltleri parlak, gergin ve saydam bir zarla kaplıdır. Zamanla bu hastalarda ya yaygın kızarıklıkla birlikte ince pullanma (konjenital iktiyoziform eritrodermi) ya da büyük, kalın ve çokgen şeklinde pullar (lameller iktiyoz) gelişir. ARCI'nin en ağır formu olan Harlequin iktiyozu ise yaşamı tehdit edebilen, nadir fakat çok ciddi bir tablodur. Keratinopatik iktiyozlar ise doğumda yaygın su dolu kabarcıklar ve deri hasarı (erozyonlar) ile kendini gösterir (epidermolitik iktiyoz). Zamanla bu lezyonlar iyileşse de, hastalarda yaşam boyu süren deri kalınlaşması (hiperkeratoz) ve cildin kolay zedelenmesi (küçük travmalarla hasar görme eğilimi) ortaya çıkar [41, 48, 49].

Tablo 3: Kalıtsal iktiyozların sınıflandırılması ve altta yatan genetik mutasyonları

İktiyoz türü			**Genetik mutasyonu**
Sendromik olmayan iktiyozlar	Yaygın iktiyozlar	İktiyozis vulgaris	FLG
		X'e bağlı resesif iktiyozis	STS
	Otozomal resesif konjenital iktiyozisler	Lamellar iktiyozis	ABCA12, ALOXE3, ALOX12B, CASP14, CERS3, CYP4F22, LIPN, NIPAL4, PNPLA1, SDR9C7, ST14, SUBLT2B1, TGM1
		Harlequin iktiyozis	ABCA12
		Mayo tipi iktiyozis	TGM1
	Keratinopatik iktiyozisler	Epidermolitik iktiyozis	KRT1, KRT10
		Superfiziyal Epidermolitik iktiyozis	KRT2
		Konjenital retiküler iktiyoizoform eritroderma	KRT1, KRT10
	Diğer	Cilt soyulması sendromu tip 1	CDSN
Sendromik iktiyozlar	Netherton sendromu		SPINK5
	Sjögren-Larsson sendromu		ALDH3A2
	Şiddetli deri dermatiti, çoklu alerjiler ve metabolik zayıflama sendromu		DSG1, DSP
	Keratit-iktiyoz-sağırlık sendromu		GJB2, AP1B1

****Joosten ve ark., (2022)'dan uyarlanmıştır.***

Sendromik iktiyozlar, kalıtım şekillerine göre sınıflandırılır. **X'e bağlı sendromlar,** X kromozomu üzerindeki genlerdeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu durumlar genellikle kolesterol sentezindeki sorunlarla ilişkilidir ve göz (retina) ile iskelet sistemi gibi yapıları etkileyebilir [50]. **Otozomal sendromlar** ise farklı klinik özelliklere göre alt gruplara ayrılır: saç anormalliklerinin görüldüğü sendromlar (örneğin Netherton sendromu ve trikotiyodistrofi) [51], nörolojik belirtilerin ön planda olduğu sendromlar (örneğin Refsum hastalığı [52] ve Sjögren-Larsson sendromu [53] ve göz veya karaciğer gibi farklı organ sistemlerini etkileyen, çeşitli sistemik bulgularla seyreden sendromlar [54]. Netherton sendromu ayrıca alerjik hastalıklarla da ilişkilidir. Bu sınıflandırma, hastalığın sadece cildi değil, diğer organları da etkileyebileceğini vurgular [41].

İktiyozisli hastalarda cilt bulguları kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Aynı genetik yapıya sahip bireylerde bile farklı düzeylerde cilt tutulumu, pullanma, kalınlaşma ve kızarıklık görülebilir. Hatta aynı hastada bile zaman içinde bu bulguların şiddeti değişebilir. Koyu tenli hastalarda iktiyoz bulguları biraz farklı görünebilir. Bu kişilerde ciltteki pullanma (deskuamasyon), çevre deriye göre daha koyu renkte olabilir. Bu durum, X'e bağlı iktiyoz ve lameller iktiyoz gibi bazı tiplerde açık tenli bireylerde de görülebilir; ancak koyu tenli kişilerde daha belirgindir. Ayrıca kızarıklık (eritem), koyu ten renginde fark edilmesi daha zor olabilir [41, 47].

Kalıtsal iktiyoz hastalarında, özellikle hastalığın şiddetli formlarında, sıklığı tam olarak bilinmeyen çeşitli ek hastalıklar ve komplikasyonlar görülebilir. En yaygın ve önemli sorunlardan biri kaşıntıdır (pruritus). Bu durum, özellikle Netherton sendromu gibi bazı özel iktiyoz alt tiplerinde belirgin bir özelliktir. Ayrıca, tekrarlayan deri enfeksiyonları da sık görülür. Bakteriyel ve mantar kaynaklı bu enfeksiyonlar, özellikle Netherton sendromu ve KID sendromu hastalarında daha yaygındır. Bunun yanı sıra, terlemenin azalmasına (hipohidrozis) bağlı olarak gelişen ısıya tahammülsüzlük de hem hafif hem de şiddetli iktiyoz tiplerinde sık karşılaşılan bir durumdur [55].

Hastalığa neden olan genlerin incelenmesi, risk altındaki aileler için genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanı imkânı sağlar. Bunun yanı sıra, bu çalışmalar cildin nasıl çalıştığını daha iyi anlamamıza da yardımcı olmuştur. Bu nedenle ihtiyozisler, cildin koruyucu bariyer yapısını ve işleyişini anlamada önemli bir hastalık grubu olarak kabul edilir [56].

3.2. Epidemiyoloji

3.2.1. Kalıtsal İktiyozlar

İhtiyozun ne kadar yaygın olduğunu belirlemek zordur ve bunun birkaç nedeni vardır. Öncelikle, ihtiyoz tek bir hastalık değil, farklı türlerden oluşan bir hastalık grubudur; her türün görülme sıklığı da birbirinden farklıdır. Bu yüzden genel bir oran vermek, genellikle daha yaygın olan türlere dayalı bir tahmin olur. Ayrıca, 50'den fazla ihtiyoz türü vardır ve bunların çoğu nadirdir (2.000 kişide birden daha az görülür) [57]. Bu durum, kapsamlı ve güvenilir epidemiyolojik verilerin sınırlı olmasına yol açar. Son olarak, mevcut verilerin büyük bölümü belirli toplumlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu nedenle, bu verilerin tüm dünya için ne kadar geçerli olduğu kesin değildir [41].

Kalıtsal iktiyozun en yaygın tipi olan **iktiyozis vulgaris**'in görülme sıklığı, farklı çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, İngiltere'de okul

çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın görülme oranı yaklaşık her 79 kişide 1 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, Batı Rusya'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada bu oran 5.025 kişide 1 olarak bildirilmiştir. İsrail'de Yahudi nüfusuna ait hastane kayıtlarına dayanan bir çalışmada ise prevalansın 17.372 kişide 1 olduğu tahmin edilmiştir [41]. İktiyozis vulgaris, Asya'da da en sık görülen iktiyoz türüdür. Örneğin Japonya'da yapılan bir çalışmada, bu hastalığa neden olan filaggrin (FLG) genindeki 10 farklı "null" mutasyonun toplam taşıyıcılık oranı %11,1 olarak bildirilmiştir. Dikkat çekici bir nokta, FLG genindeki mutasyonların dağılımının Asya ve Avrupa toplumları arasında belirgin şekilde farklı olmasıdır. Avrupa'da, oldukça yaygın olan iki mutasyon (p.R501X ve c.2282del4) tüm FLG mutasyonlarının yaklaşık %80'ini oluşturur. Buna karşılık, Asya toplumlarında (Çin, Japonya, Tayvan, Kore, Malezya ve Hindistan gibi) 30'dan fazla farklı FLG mutasyonu tanımlanmıştır ve bu mutasyonların her biri daha düşük sıklıkta görülür. Bu durum, genetik çeşitliliğin Asya popülasyonlarında daha fazla olduğunu göstermektedir [58, 59]. Bazı çalışmalarda ise her 250-1000 çocuktan birinde iktiyozis vulgaris görüldüğü bildirilmiştir [38, 39]. Bu farklı sonuçlar, hastalığın görülme sıklığının toplumlara ve kullanılan araştırma yöntemlerine göre değişebildiğini göstermektedir.

Kalıtsal iktiyozun en yaygın ikinci türü, neredeyse yalnızca erkeklerde görülen **X'e bağlı resesif iktiyoz**dur (RXLI). Bu hastalığın görülme sıklığı, farklı çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. ABD'de yapılan geniş bir çalışmada prevalans yaklaşık her 1.500 erkekte 1 olarak bulunmuştur [60]. Güney İtalya'da bu oran 5.034 erkekte 1 [61], İngiltere'de ise 6.190 erkekte 1 olarak bildirilmiştir [41]. Hastane kayıtlarına dayanan verilere göre ise İspanya'nın bir bölgesinde 4.152 erkekte 1, İsrail'deki Yahudi nüfusunda 5.250 erkekte 1 ve Japonya'da bir bölgede 9.855 erkekte 1 oranında görüldüğü tahmin edilmiştir. ABD'deki çalışmada hastalar arasında hastalık prevalansında ırksal farklılıklar saptanmamıştır [41].

Diğer iktiyoz türleri ise oldukça nadirdir ve her birinin görülme sıklığı 100.000 kişide 1'den daha azdır [41]. Bu iktiyozların toplam görülme sıklığı farklı ülkelerde yapılan çalışmalara göre değişmektedir. ABD'de sağlık sigortası verilerine göre bu oran 100.000 kişide 6,732 [62], İspanya'da hastane kayıtlarına göre 100.000'de 1,62 [63], Fransa'da 100.000'de 1,3 [64] ve Japonya'da ise 100.000'de 0,17 olarak bildirilmiştir [65].

Suudi Arabistan'da büyük bir dermatoloji merkezine başvuran hastalar arasında, her 1.000 kişiden yaklaşık 6,7'sinde bir tür iktiyoz saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısı iktiyozis vulgaris olarak sınıflandırılmıştır [66]. İktiyozların genetik (moleküler) özellikleri Orta Doğu'da da farklılık

gösterebilir. Örneğin, otozomal resesif konjenital iktiyoz (ARCI) tanısı alan 62 hastada, en sık etkilenen genlerin CYP4F22 ve ABCA12 olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, Batı ülkelerinde aynı hastalık grubunda en sık sorumlu genler TGM1 ve NIPAL4 olarak bildirilmektedir. Ancak bu durum her çalışmada aynı değildir. Suudi Arabistan ve Pakistan'dan ARCI tanılı 19 hastayı içeren başka bir çalışmada ise en yaygın mutasyonların yine TGM1 ve NIPAL4 genlerinde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, iktiyozun genetik yapısının toplumlara göre değişebildiğini göstermektedir. İktiyozis vulgaris olan bir grup İranlı hastada yapılan incelemelerde, FLG geninde herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır. Bu durumu daha da karmaşık hale getiren başka bir çalışmada ise Orta Doğu'daki farklı alt gruplar arasında hastalığa neden olan genetik varyantların sıklığının önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca, bazı genetik varyantların belirli etnik gruplarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu durum, uygun durumlarda moleküler tanının daha hızlı ve kolay yapılmasına yardımcı olabilir [67, 68].

3.2.2. Edinilmiş İktiyoz

Edinilmiş iktiyoz nadir görülen bir durumdur ve bu hastalığın ne kadar yaygın olduğunu net olarak belirlemek zordur. Bunun başlıca nedeni, farklı çalışmalarda hastalığın farklı şekillerde tanımlanması ve çoğu zaman basit cilt kuruluğu (kseroz) ile karıştırılmasıdır. Bu nedenle elde edilen veriler tam olarak güvenilir değildir [69]. Hastalığın görülme sıklığı, altta yatan nedene göre değişir. Örneğin, AIDS hastalarının yaklaşık %30'unda, Diabetes mellitus hastalarının yaklaşık %22'sinde ve HTLV-1 enfeksiyonu taşıyıcılarının %50'sinde görülebilir. Kanser hastalarında ise oldukça nadirdir. Ancak ortaya çıktığında en sık Hodgkin lenfoma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [41].

3.3. Moleküler Patogenez

50'den fazla gendeki mutasyonların iktiyoz fenotipine neden olduğu bilinmektedir ve bunların en yaygın olanları Tablo 3'de verilmiştir. Deri keratinizasyonunun patofizyolojisinde dört süreç rol oynayabilir: pul pul dökülme süreci, keratin sentezinde bozulma, keratinleşmiş zarın sentezinde bozulma veya stratum corneum organizasyonunda bozulma. Bu durum, değişmiş epidermal farklılaşmaya, kusurlu bir epidermal bariyere ve artmış transepidermal su kaybına yol açar [39, 40].

İktiyozis vulgariste en yaygın genetik mutasyon profilaggrin (FLG) kodlayan gendedir. Profilaggrin, filaggrinin öncül proteinidir. Filaggrin, epidermisin terminal farklılaşmasını ve koruyucu deri bariyerinin oluşumunu kolaylaştıran önemli bir proteindir. Epidermisin dış granüler tabakasında, filaggrin keratin ara filamentleriyle ilişkilidir ve bunların demetler halinde

paketlenmesine yardımcı olur. Terminal farklılaşmada, filaggrin, organizmayı çevresel etkenlere karşı korumak ve epidermal su kaybını önlemek için stratum corneum'da çözünmeyen bir bariyer oluşturan keratinize hücre zarfına çapraz bağlanır. Avrupalılar, Asyalılar ve Afrikalılar arasında bu gendeki mutasyon alt tiplerinin farklı olduğu bildirilmiştir [38].

X'e bağlı resesif iktiyoz (XLI), steroid sülfataz (STS) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Hiperkeratoz ve yaygın çokgen kahverengi pullarla karakterizedir. Deri dışı ilişkiler arasında uzun süren doğum ve kriptorşizm bulunur. Steroid sülfataz, korneodesmozom yıkımı ve normal pullanma için gerekli olan kolesterol sülfatın parçalanmasından sorumludur. Steroid sülfataz eksikliği, stratum korneumda kolesterol sülfat birikmesine ve bunun sonucunda pullanmanın bozulmasına yol açar [38, 70].

Otozomal resesif konjenital iktiyoz (ARCI), **lamellar iktiyoz (LI), konjenital iktiyoziform eritrodermi (CIE)** ve **Harlequin iktiyoz (HI)** dahil olmak üzere bir dizi iktiyozu tanımlar. Her alt tipin fenotipi farklıdır [38, 41, 70]. Çocuklar genellikle kollodyum zarı ile doğarlar. LI, pürüzlü, koyu kahverengi pullanma, avuç içi ve ayak tabanı keratozu ve skarlı alopesi ile karakterizedir. CIE, ince beyaz pullanma ile eritrodermi olarak kendini gösterir. HI, doğumda çok kalın ve sert bir kollodyum zarı ile ortaya çıkar ve ektropiyon, eklabium, hareket kısıtlılığı ve yüksek ölüm riski ile kendini gösterir [41, 71, 72]. ARCI'deki genetik kusur, çok sayıda gendeki mutasyona dayanmaktadır. ARCI'nin en yaygın formu, transglutaminaz-1 (TG1) proteinini kodlayan transglutaminaz-1 (TGM1) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır [41, 72, 73]. TG1, sitoplazmik proteinlerin plazma zarına çapraz bağlanmasını sağlayarak boynuzsu zarfı oluşturur. Lipoksijenaz-hepoksilin ve açilseramid yolları, korneosit lipid zarfının ve hücre dışı lipid zarlarının oluşumu için gereklidir. Bu yollarda yer alan genlerdeki mutasyonlar, ARCI'nin diğer birçok formundan sorumludur [38, 72, 73]. NIPAL4 geni, epidermisin granüler tabakasında bulunan bir transmembran protein olan iktiini kodlar. Epidermal gelişimde lipid metabolizmasına katkıda bulunan bir Mg^{2+} taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. İktiinin işlevinde bir kusur olduğunda, asilseramid seviyelerinde azalma ve stratum corneum'un lipid yapılarında bozulma meydana gelir; bu durum, cilt geçirgenlik bariyerindeki kusurla ilişkili olabilir [74, 75]. PNPLA1, ω-O-açilseramid sentezinde rol oynar. Bu lipit, epidermisin geçirgenlik tabakası için önemli bir bileşendir. PNPLA1 eksikliği olan insanlarda stratum corneum'da, ω-O-açilseramid kaybı, korneosit lipit zarfının ve hücre dışı lipit lamellerinin bozulmasıyla ilişkilidir [40, 76]. HI, ABCA12 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. ABCA12, lipid salgılanmasında rol oynayan ve esas olarak granüler tabakada bulunan bir epidermal keratinosit lipid taşıyıcısıdır. ABCA12'deki mutasyonlar, lipid cilt bariyerinin kaybına yol açar [38, 40, 77].

Epidermolitik iktiyoz (EI), konjenital eritrodermi, hiperkeratoz ve kabarcıklanma ile karakterize bir iktiyoz türüdür. EI, sırasıyla keratin 1 ve keratin 10 proteinlerini kodlayan keratin-1 (KRT1) veya keratin-10 (KRT10) genindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır. KRT1 ve KRT10 genlerindeki mutasyonlar, suprabazal keratinositlerde keratin ara filament (KIF) ağının kümelenmesine ve hücresel çökmeye neden olur. Mutasyonlar ayrıca lamellar cisim salgılanmasına ve dolayısıyla lipid membran oluşumuna müdahale ederek bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir [38, 41, 78].

Konjenital retiküler iktiyoziform eritrodermi (CRIE), sarı-kahverengi pullanma ve eritrodermi ile birlikte retiküler iktiyoziform bir fenotip ile sonuçlanır. Bu durum, KRT1 ve KRT10 genlerinin kuyruk bölgelerindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır ve ayrıca KIF ağının çökmesine neden olur [40, 41, 79]. Etkilenen hastalarda, genotipik olarak vahşi tip olan ve yaş ilerledikçe yüzey alanı ve miktarı artan, çok sayıda konfeti benzeri leke gelişir. Bu olguya geri dönüşümlü mozaiklik denir ve çoğunlukla, vahşi tip alelin somatik homozigotluğuna yol açan mitotik rekombinasyon adı verilen bir mekanizmadan kaynaklanır [80].

Netherton sendromu (NS), konjenital pullu eritrodermi ile karakterize olup, periferik pullanma (iktiyozis lineer sirkumfleksa), saç teli anormallikleri (trikorrhexis invaginata/bambu saç) ve atopik belirtilerle birlikte tipik eritemli yamalara dönüşür [41, 81]. SPINK5 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir bozukluktur. Bu gen, lenfo-epiteliyal Kazal tipi ilişkili inhibitörü (LEKTI) kodlar. LEKTI, bir serin proteaz inhibitörüdür ve kallikreinle ilişkili peptidazlar (KLK'ler) tarafından korneodesmozomların parçalanmasını düzenler. KLK5 ve matriptaz, KLK7 ve KLK14 gibi diğer KLK'leri ve elastaz 2'yi aktive eden bir kaskad oluşturur. NS'de, epidermiste kontrolsüz KLK aktivasyonuna yol açan bir LEKTI eksikliği vardır. Bu, stratum korneumun kohezyonunu engeller ve bu nedenle stratum korneumun ayrılmasına yol açarak ciddi bir geçirgenlik bariyeri kusuruna neden olur. Ayrıca, KLK5 ve KLK14 aktivasyonu, keratinositlerde pro-enflamatuar faktörlerin sentezine yol açan proteinazla aktive olan reseptör 2'nin (PAR-2) aktivasyonuna neden olur [39, 82].

Sjögren-Larsson sendromu (SLS), deri, gözler ve merkezi sinir sistemini etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır. ALDH3A2 geni, yağ aldehit dehidrojenaz (FALDH) enzimini kodlar. Bu enzim, çeşitli lipid yollarından gelen yağ aldehitlerinin oksidasyonunu katalize eder. ALDH3A2 genindeki mutasyonlar, FALDH eksikliğine yol açar. Yağ alkolleri birikir ve diğer lipidlere yönlendirilir; bu da keratinositlerde lamellar cisim zarlarının normal oluşumunu

engelleyebilir ve anormal stratum korneum zarına yol açabilir. Biriken yağ alkollerinin, merkezi sinir sistemindeki miyelin zarlarının işlevini bozarak nörolojik semptomlara yol açtığı düşünülmektedir [39, 40, 83].

SAM sendromu, şiddetli dermatit, çoklu alerjiler ve metabolik zayıflama sendromunun kısaltmasıdır. İktiyozun bu doğuştan gelen formu, sırasıyla desmoglein-1 ve desmoplakin proteinlerini kodlayan desmoglein-1 (DSG1) veya desmoplakin (DSP) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Her iki protein de hücre yüzeyini KIF sitoskeletine bağlamak için gerekli olan desmozomların önemli bileşenleridir. DSG1 veya DSP genindeki mutasyonlar, hücreler arası yapışmanın kaybına ve farklılaşma bozukluklarına neden olur [84].

Deri soyulma sendromu tip 1 (PSS1), klinik olarak NS ile bazı benzerlikler göstermektedir. PSS1, eritrodermi ve derinin yüzeysel soyulması ile karakterizedir. Korneodesmozin genindeki (CDSN) mutasyonlardan kaynaklanır. Korneodesmozin eksikliği, korneositlerin subkorneal ayrılmasına ve kopmasına neden olur [85].

Keratit-iktiyoz-işitme kaybı (KID) sendromu, vaskülarize keratit, eritrokeratoderma deri lezyonları ve sensörinöral işitme kaybını içerir. KID sendromu, konneksin-26 (Cx26) geni (GJB2) mutasyonlarından kaynaklanır. Hücreler arası bağlantılar (gap junction), hücresel iletişimi ve aktiviteleri düzenler ve birden fazla konneksinden oluşur. Cx26, bu konneksinlerden biridir ve iç kulak ve deri de dahil olmak üzere birçok organın epitel hücrelerinde ifade edilir. GJB2 genindeki mutasyonlar, Cx26'nın işlev bozukluğuna ve dolayısıyla hücreler arası bağlantıların işlev bozukluğuna neden olur [86].

KID (Çocuk) sendromu (iktiyoziform eritrodermi ve uzuv defektleri ile birlikte konjenital hemidisplazi), kolesterol sentezi sürecinde rol alan NAD(P)H steroid dehidrogenaz benzeri (NSDHL) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir kutanöz mozaizmdir. Mutasyon, keratinosit zarını ve deri bariyerini düzenlediği düşünülen kolesterolün yetersizliğine yol açarak, potansiyel olarak toksik metabolik ara ürünlerin birikmesine neden olur [87].

3.4.Teşhis, Tarama ve Tedavi

İktiyozise neden olan çok sayıda genin bulunması ve hastalığın klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilmesi, tanıyı zorlaştırmaktadır. Genellikle doğuştan ya da doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan yaygın cilt pullanması, iktiyozu düşündürür. Ancak bu hastalıkla ilişkili çok sayıda gen olduğu için, hangi alt tipin söz konusu olduğunu belirlemek kolay değildir. Bu nedenle doğru tanı koyabilmek için çoğu zaman ayrıntılı klinik değerlendirme (fenotipik inceleme) ve genetik testler gereklidir. Doğru tanı koyulduğunda hastalığın seyri (prognoz) daha iyi öngörülebilir, tedavi ve takip planı daha doğru

şekilde düzenlenebilir ve genetik danışmanlık ile doğum öncesi tanı gibi aile planlamasına yönelik süreçler daha sağlıklı yürütülebilir [41].

3.4.1. Tanısal İnceleme

Kalıtsal iktiyozlar: Kalıtsal iktiyozlu hastalarda cilt bariyerindeki bozukluk genellikle doğumdan itibaren ya da yaşamın erken dönemlerinde mevcuttur. Bu durum, hastalığın klinik olarak fark edilmesini kolaylaştırır. Ancak, hastalığın dış görünümü (fenotip) ile genetik nedeni (genotip) her zaman birebir örtüşmez. Bu nedenle birçok hastada kesin tanı koymak zor olabilir. Yine de bazı durumlar tanı açısından yol göstericidir [41].

Kalıtsal iktiyozdan şüphelenildiğinde, öncelikle ayrıntılı bir aile öyküsü alınmalıdır. Bu süreçte, özellikle ebeveynler arasında akrabalık olup olmadığı da sorgulanmalıdır. Ayrıca, yalnızca cilt muayenesiyle sınırlı kalınmamalı; hastaya kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Değerlendirme sırasında bazı önemli bulgulara özellikle dikkat edilmelidir. Bunlar arasında ciltte kabarcıklar ve erozyonlar (derinin üst tabakasının hasarlanması), saç ve diş anormallikleri yer alır. Bunun yanı sıra gelişimsel gecikme, karaciğer fonksiyon bozukluğu, işitme kaybı ve akciğer tutulumu gibi diğer organları etkileyen belirtiler de araştırılmalıdır. Ayrıca, hastalığa bağlı olarak gelişebilecek ciddi komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, sodyum yüksekliğine bağlı sıvı kaybı (dehidratasyon), büyüme geriliği ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar (sepsis) gibi durumlar hayati risk oluşturabilir. Tüm bu bulguların değerlendirilmesi, yalnızca doğru tanıya ulaşmak için değil, aynı zamanda erken dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonları fark ederek zamanında tedaviye başlamak için de büyük önem taşır [44, 45, 88].

Kalıtsal iktiyoz şüphesinde yapılan bazı laboratuvar testleri, özellikle başka organları da etkileyen (sendromik) iktiyoz tiplerini ayırt etmeye yardımcı olur. Bu testler arasında kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit düzeyleri, serum immünoglobulinleri ve periferik kan yayması yer alır. Bu incelemeler, belirli hastalıklara özgü ipuçları verebilir. Örneğin, Netherton sendromu ve desmozomal bozukluklar, bebeklerde yüksek sodyuma bağlı sıvı kaybı (hipernatremik dehidratasyon) riski taşır. Chanarin-Dorfmann sendromu olan hastalarda, kan yaymasında granülosit ve monositlerin içinde yağ damlacıkları görülür (Jordan anomalisi). ARC sendromu tanısı ise kanda saptanan metabolik bozukluklarla desteklenebilir. Ayrıca, serum immünoglobulin düzeyleri; ciltte kızarıklık ve pullanma ile seyreden kalıtsal bağışıklık sistemi hastalıklarıyla ayırıcı tanı yapmada yardımcı olabilir. Elde edilen bulgulara göre, hastanın ilgili uzmanlık alanlarına yönlendirilmesi de gerekebilir [41, 44, 45, 88].

Ayırıcı tanı için bazı durumlarda deri biyopsisi yapılabilir. Bu biyopsi; rutin histoloji, immünohistokimya veya nadiren elektron mikroskopi ile incelenerek hastalığa özgü önemli bulgular ortaya koyabilir. Örneğin, bazı iktiyoz tiplerinde belirli mikroskobik özellikler görülür: iktiyozis vulgariste granül tabakanın azalması (hipogranüloz), epidermolitik iktiyozda hücresel hasar bulguları ve iki çekirdekli hücreler, lorikrin keratodermada granüllü çekirdek kalıntıları ve desmozomal bozukluklarda hücreler arası bağların zayıflaması (akantoliz) gibi bulgular tanıya yardımcı olabilir. Ayrıca, Netherton sendromu şüphesinde LEKTI (SPINK5 geni tarafından kodlanan protein) için yapılan immün boyamada sonuç negatif çıkarsa, bu tanıyı destekler. Özellikle genetik testlerin yapılamadığı durumlarda bu yöntem büyük önem taşır. Bunun yanı sıra, saçın mikroskop altında incelenmesi de basit, ucuz ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu inceleme, bazı hastalıklara özgü saç yapısı değişikliklerini gösterebilir. Örneğin, Netherton sendromunda "trikorrhexis invaginata" adı verilen saç anormalliği, trikotiyodistrofide ise polarize ışık altında görülen "kaplan kuyruğu" görünümü tanı açısından oldukça değerlidir [41, 88-90].

Edinilmiş iktiyozlar. Edinilmiş iktiyoz için kesin tanı koydurucu özel klinik ya da patolojik bulgular yoktur. Bu nedenle tanı genellikle diğer olasılıklar elendikten sonra (dışlama yoluyla) konur. Geç yaşta ortaya çıkması, altta yatan bir tetikleyici faktörün bulunması ve hastada ya da ailesinde benzer bir hastalık öyküsünün olmaması, ayrıca alerjik yatkınlığın bulunmaması, edinilmiş iktiyoz tanısını destekleyen önemli ipuçlarıdır. Klinik ve mikroskobik olarak birçok vaka iktiyozis vulgaris ile benzerlik gösterse de, bazı hastalarda farklı özellikler de görülebilir [69, 90].

3.4.2. Tarama

Kalıtsal iktiyozlar belirli genetik kalıtım kurallarına uyar. Bu sayede, hastalara ve ailelerine genetik danışmanlık verilebilir. Genetik danışmanlıkta, hastalığın hangi genetik mekanizmalarla ortaya çıktığı ve çocuklara geçme olasılığı hakkında bilgi sunulur. Ancak, hastalığın çocukta görülme riskine dair algı, iktiyozun türüne göre değişir. Örneğin, hafif bir formdan etkilenen bir çocuğu olan çiftler için yeni bir gebelik her zaman yüksek riskli olarak değerlendirilmeyebilir. Buna karşılık, daha şiddetli formlarda veya yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen durumlarda, aileler gelecekteki gebelikler için riski azaltmak amacıyla genetik danışmanlık almayı tercih edebilir. Ayrıca, yaşanılan bölge, kültürel değerler ve sosyoekonomik durum gibi faktörler de genetik danışmanlığa erişimi etkileyebilir. İktiyozda genetik danışmanlığın sonuçlarıyla ilgili kapsamlı çalışmalar sınırlı olsa da, en ağır formlardan biri olan Harlequin iktiyozu ve X'e bağlı iktiyoz vakalarında gebeliğin sonlandırıldığına dair bazı bireysel (anekdotsal) bildirimler bulunmaktadır [91].

Doğum öncesi tanı, genellikle embriyodan alınan doku örnekleriyle yapılır; bazı durumlarda ise ultrason gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. Bu tanı, bazı iktiyoz türlerinde yenidoğan döneminde ortaya çıkabilecek sorunların öngörülmesine yardımcı olur ve ailelerin gebeliğin devamı konusunda karar vermesini kolaylaştırır. Bazı biyokimyasal ve genetik bulgular da tanıda yol gösterici olabilir. Örneğin, anne kanında ölçülen konjuge olmayan östriol düzeylerinin düşük olması ve tarama testlerinde belirli genetik değişikliklerin (kopya sayısı varyasyonları) saptanması, özellikle erkek bebeklerde X'e bağlı iktiyoz riskinin artmış olabileceğini düşündürebilir. Bu yöntemler, diğer moleküler testlerle birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte, doğum öncesi tanıda en güvenilir yöntem, ailede daha önce saptanmış olan hastalığa neden olan genetik değişikliklerin (patojenik varyantların) doğrudan araştırılmasıdır [92, 93]. Ayrıca, risk altındaki çiftlerde tüp bebek (IVF) öncesinde sağlıklı embriyoların seçilmesini sağlayan preimplantasyon genetik tanı yöntemi de kullanılabilir. Ancak bu yöntem, birçok ülkede iktiyoz için rutin olarak uygulanmamaktadır [41].

3.4.3. Tedavi ve Takip

İktiyozlar genetik hastalıklardır ve günümüzde tamamen iyileştirilemez. Bu nedenle uygulanan tedaviler, hastalığı ortadan kaldırmak yerine belirtileri hafifletmeye yöneliktir ve genellikle ömür boyu devam eder [40, 41]. En sık kullanılan yöntem topikal (cilde sürülen) tedavilerdir. Nemlendirici ve yağlı ürünler cildin kuruluğunu azaltmaya yardımcı olur. Ancak bu tedaviler zaman alıcıdır ve her zaman yeterli etki sağlamayabilir; bu da hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırabilir. Daha ağır vakalarda, özellikle ciltte belirgin kalınlaşma varsa, ağızdan alınan retinoid ilaçlar daha etkili olabilir. Bununla birlikte bu ilaçlar cildi daha hassas hale getirebilir ve çeşitli yan etkilere yol açabilir. Son yıllarda geliştirilen bazı yeni tedavi yaklaşımları da umut vericidir. Bunlar arasında iltihabı azaltmaya yönelik biyolojik ilaçlar ve eksik olan gen ürünlerini yerine koymayı hedefleyen enzim replasman veya yerine koyma tedavileri yer alır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. İktiyoz hastalarında sadece cilt değil, göz, işitme ve beslenme ile ilgili sorunlar da görülebilir. Özellikle sendromik tiplerde diğer organlara ait bulgular da eşlik edebilir. Bu nedenle tedavi planı her hasta için bireysel olarak düzenlenmelidir. Çoğu hastanın günlük ve ömür boyu tedaviye ihtiyaç duyması nedeniyle, kullanılan yöntemlerin sadece etkili değil aynı zamanda güvenli ve iyi tolere edilebilir olması önemlidir. Ancak mevcut tedavilerin uzun vadeli güvenliği hakkında yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. Ayrıca tedaviye yönelik kılavuzlar büyük ölçüde uzman görüşlerine ve hasta deneyimlerine dayanmaktadır [44, 45, 94].

3.4.3.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavi (cilde uygulanan tedaviler), tüm iktiyoz türlerinde tedavinin temelini oluşturur. Bu tedavilerin amacı; cildin koruyucu bariyerini güçlendirmek, kalınlaşmış derinin daha kolay dökülmesini sağlamak ve böylece cilt görünümünü iyileştirmektir. Ayrıca gerginlik ve kaşıntı gibi şikâyetlerin azaltılmasına da yardımcı olur. Ancak tedavinin etkisi ve hastanın tolere edebilmesi, hastalığın alt tipine ve kişiye göre değişir. Bu nedenle hangi tedavinin seçileceği; hastanın ihtiyaçları ve tercihleri, hekimin deneyimi ve mevcut tedavi seçeneklerine göre belirlenir [37].

Nemlendiriciler, cilt bariyerini destekleyerek deriyi nemlendirir ve üst deri tabakasını (stratum corneum) kaplayarak su kaybını azaltır. İçeriklerine ve su-yağ oranlarına bağlı olarak, cildi farklı düzeylerde nemlendirir, yumuşatır ve koruyucu bir tabaka oluştururlar. Vazelin ve parafin gibi ürünler etkili, güvenli ve ucuz nemlendiricilerdir. Ancak cilt üzerinde kapatıcı bir tabaka oluşturdukları için terlemeyi azaltabilir ve bazı hastalar tarafından kozmetik açıdan rahatsız edici bulunabilir. Bu nedenle birçok hasta, daha hafif yapılı olan gliserol, düşük oranlı üre (genellikle %5'in altında), propilen glikol (%20 'nin altında) veya dekspantenol içeren kremleri tercih eder. Nemlendiricilerin ne sıklıkla kullanılacağı, hastalığın şiddetine ve kişinin günlük alışkanlıklarına göre değişir. Ancak çoğu hasta, cildini rahat tutmak için bu ürünleri günde en az iki kez uygulamak zorundadır [41].

Keratolitik maddeler (örneğin alfa-hidroksi asitler, beta-hidroksi asitler ve üre), ciltte biriken keratin tabakasını azaltarak etkili olur. Bunu, keratin proteinlerini parçalayarak veya hücreler arasındaki bağları zayıflatarak gerçekleştirirler. Sonuç olarak ciltteki pullanma ve kalınlaşma azalır. Hangi keratolitik ürünün kullanılacağı; hastanın yaşı, lezyonların tipi, şiddeti, yaygınlığı ve vücuttaki yerine göre belirlenir. Uygulama sıklığı da değişken olup, tedaviye verilen yanıta göre azaltılabilir. Bu ürünlerin yan etkileri genellikle hafiftir ve kaşıntı, yanma veya ciltte tahriş şeklinde görülür. Nadiren de olsa, özellikle salisilik asit veya laktik asidin ciltten fazla emilmesine bağlı olarak sistemik (tüm vücudu etkileyen) toksisite gelişebilir; bu nedenle dikkatli kullanılmaları gerekir [95]. Özellikle salisilik asit, nadir de olsa ciddi ve yaşamı tehdit edebilen **"salisilizm"** adı verilen bir tabloya yol açabilir. Bu durumda bulantı, kusma, ateş, hızlı solunum (taşipne), huzursuzluk, bilinç kaybı (koma) ve hatta ölüm görülebilir. Yenidoğanlar bu toksik etkilere karşı en hassas gruptur. Ancak risk yalnızca onlarla sınırlı değildir; daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde de, hatta düşük konsantrasyonlarda bile bu durum ortaya çıkabilir. Bu nedenle, 2 yaşın altındaki çocuklarda salisilik asidin geniş alanlara uygulanması önerilmez (yalnızca çok sınırlı bölgelerde kullanılabilir). Daha büyük çocuklarda ise

mümkünse kullanımından kaçınılması tercih edilir. Yetişkinlerde ciltten emilerek tüm vücuda yayılması nadir görülse de mümkündür. Özellikle vücudun %20 'sinden fazlasına uygulanması durumunda veya karaciğer ya da böbrek hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır [96, 97].

Retinoidler, A vitamininden türetilmiş sentetik maddelerdir. Ciltteki kalınlaşmayı azaltır, deri hücrelerinin (keratinositlerin) çoğalmasını ve olgunlaşmasını düzenler ve iltihabı azaltabilir. Bazı ülkelerde (örneğin ABD'de), akne tedavisinde kullanılan retinoidlerin (özellikle tazaroten, trifaroten, adapalen ve tretinoin) vücut ve saçlı deride kullanımı da mümkündür. Ancak bu kullanım çoğu zaman "endikasyon dışı" olduğu için, hastaya gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra reçete edilir. Özellikle X'e bağlı iktiyoz ve hafif-orta şiddette lameller iktiyoz hastalarında topikal tazaroten tek başına bile oldukça etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada, farklı iktiyoz tiplerine sahip 12 hastanın 8'inde, %0,05 tazaroten jel kullanımıyla 1–3 hafta içinde ve en geç 2 ayda ciltteki pürüzlülük ve pullanmada belirgin (iyi–çok iyi düzeyde) azalma gözlenmiştir. Topikal tazarotenin en önemli yan etkisi, doza bağlı olarak gelişen lokal cilt tahrişidir. Bunun dışında yapılan bir çalışmada, ilacın vücut yüzeyinin %20'sine kadar olan bir alana 1 ay boyunca her gün uygulanmasının, anlamlı bir sistemik emilime yol açmadığı gösterilmiştir. Topikal tazaroten, özellikle Harlequin iktiyozu olan yenidoğanlarda ve ağır kollodyon bebeklerde ciltteki gerginlik, kontraktürler ve diğer sorunların tedavisinde yardımcı olarak kullanılabilir. Ayrıca, göz kapağının dışa dönmesiyle karakterize ektropiyon tedavisinde de tercih edilen seçeneklerden biridir. Ancak tazaroten, birçok ülkede (örneğin İspanya, Fransa, Japonya ve bazı diğer ülkelerde) kolayca bulunmamaktadır [98-100]. Akne tedavisinde kullanılan bir diğer topikal retinoid olan adapalenin ise, epidermolitik iktiyozu olan 14 yaşındaki bir hastada etkili olduğu bildirilmiştir. İktiyoz hastaları için özel olarak geliştirilmiş bazı topikal retinoidler de bulunmaktadır. Bu ilaçlar, ağızdan alınan retinoidlerin kullanılamadığı veya iyi tolere edilmediği durumlarda (örneğin gebelik planlayan ya da yan etkilerden çekinen hastalarda) iyi bir alternatif olabilir. Ancak bu tedavilerin kullanımı bazı sınırlamalara sahiptir. Etkili olmalarına rağmen, geniş cilt alanlarına uygulandıklarında ciltte tahrişe yol açabilirler. Ayrıca, az da olsa ciltten emilerek vücuda geçme riski bulunduğu için dikkatli kullanılmaları gerekir [41, 101].

Günlük olarak düzenli banyo yapmak, cildin en üst tabakasını (stratum corneum) yumuşatarak pulların daha kolay uzaklaştırılmasını sağlar ve hastanın hissettiği rahatsızlığı azaltır. Ancak bu yöntem zaman alıcıdır. Genellikle hastaların günde en az bir kez, 30–60 dakika banyo yapması önerilir. Duş da tercih edilebilir; yeter ki ciltteki pulların mekanik olarak temizlenmesine imkân verir. Pullar; elle nazikçe ovalanarak ya da sünger, törpü, mikrofiber

bez veya ponza taşı gibi araçlarla temizlenebilir. Daha büyük ve cilde kısmen yapışık pullarda dikkatli şekilde makas kullanımı gerekebilir. Avuç içi ve ayak tabanındaki ileri derecede kalınlaşmış bölgeler ise bazen uzmanlar tarafından özel aletlerle temizlenir. Banyoya tuz, yağ veya karbonat eklemek, hem nemlendirmeyi artırabilir hem de pulların daha kolay dökülmesine yardımcı olabilir. Bazı hastalarda, ciltte oluşan kötü kokuyu azaltmak amacıyla çok seyreltilmiş çamaşır suyu (sodyum hipoklorit) da kullanılabilmektedir. Ancak bu tür uygulamaların dikkatli ve uygun şekilde yapılması önemlidir [102].

Saçlı deride pullanma, iktiyozlu hastalarda sık görülen ve yönetimi zor bir sorundur. Bu durum; ince ve serbest dökülen pullardan, kalın ve yapışkan kabuklara kadar değişebilir. İleri durumlarda kabuklanma ve deri hasarı gelişebilir ve bu da zamanla saç dökülmesine (alopesi) yol açabilir. Kabuklanmayı ve olası enfeksiyonları önlemek için pulların düzenli olarak temizlenmesi önemlidir. Bu amaçla saç fırçaları ve taraklar (bit tarakları dahil) kullanılarak nazik bir şekilde mekanik temizlik yapılması önerilir. Keratolitik ürünler ve yumuşatıcılar da faydalı olabilir; ancak saçlı deriden emilim daha fazla olduğu için bu ürünler dikkatli ve az miktarda kullanılmalıdır. Özellikle Netherton sendromu ve trikotiyodistrofi gibi saçın daha kırılgan olduğu durumlarda, saç bakımı ve fırçalama işlemleri çok daha nazik şekilde yapılmalıdır [103].

3.4.3.2. Sistemik Tedavi

Orta ve şiddetli iktiyozis vakalarında ya da günlük cilt bakımının yükünü azaltmak isteyen hastalarda, ağızdan alınan (oral) retinoidlerle yapılan sistemik tedavi etkili olabilir. İktiyozis tedavisinde kullanılan başlıca oral retinoidler; asitretin, alitretinoin ve izotretinoindir. Japonya'da ise onaylanmış tek oral retinoid etretinattır. Ayrıca, retinoik asit metabolizmasını engelleyen ve RAMBA olarak adlandırılan başka bir ilaç grubu da vardır. Bu ajanlar bazı klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiş olsa da henüz rutin kullanım için piyasaya sunulmamıştır. Oral retinoid tedavisi, özellikle ARCI'nin lamellar tipine sahip iktiyoz hastalarında genellikle belirgin fayda sağlar; çünkü bu hastalarda pullanma daha fazladır ve tedavi bu durumu azaltmada etkilidir. Buna karşılık, epidermolitik iktiyoz ve Netherton sendromu olan hastalarda, cildin daha hassas olması nedeniyle (artmış kırılganlık, kabarcık oluşumu ve kızarıklık eğilimi) oral retinoidlere yanıt daha sınırlı olabilir. Öte yandan, eritrokeratoderma variabilis progressiva gibi bazı hastalıklar ise nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte oral retinoid tedavisine oldukça iyi yanıt verebilir. Ne yazık ki, hangi ilacın en etkili olduğu, en uygun dozun ne olduğu, tedaviye başlanabilecek en erken yaş ya da uzun vadeli yan etkiler konusunda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır [41, 104, 105].

Oral retinoidler çok sayıda potansiyel yan etkiyle ilişkilendirilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalar sınırlı olsa da, bu ilaçlar uzun yıllardır kullanıldığından yan etkileri iyi bilinmektedir. Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye değişebilir ve çoğu zaman kullanılan doza bağlıdır. En sık görülen ve genellikle tedavi kesildiğinde düzelen (geri dönüşümlü) yan etkiler arasında dudak iltihabı (keilit), burun kuruluğu, cilt kuruluğu (kserozis), saç dökülmesi, gözde irritasyon ve kan yağları ile karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar yer alır. Kronik toksik etkiler en çok iskelet sistemini etkiler. Özellikle uzun süre tedavi alan yetişkin hastalarda, omurga boyunca (genellikle ön omurga bağı boyunca) ve eklemler çevresindeki tendon ile bağların tutunduğu bölgelerde kemik çıkıntıları ve kalsifikasyonlar gelişebilir. Bu durum yaygın iskelet hiperostozu olarak adlandırılır [41, 105]. Çocuklarda ise kemik büyüme bölgelerinin (epifizlerin) erken kapanması bildirilmiştir; ancak bu durum genellikle yalnızca çok yüksek toplam (kümülatif) dozlara maruz kalındığında ortaya çıkar [106].

Oral retinoidler doğumsal anomalilere yol açabilen (teratojenik) ilaçlardır. Bu nedenle, hamile kalma potansiyeli olan bireylerde tedavi öncesinde ve sırasında ayrıntılı danışmanlık yapılmalı ve etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Bu ilaçların sperm üzerinden teratojenik etki oluşturduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Oral retinoidler yağda çözünen (lipofilik) ilaçlardır ve vücuttan yavaş atılırlar. Özellikle asitretin, alkol kullanımıyla birlikte vücutta daha uzun süre kalabilir. Bu nedenle, asitretin tedavisi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonra en az 3 yıl boyunca gebelikten kaçınılması gerekir [107, 108]. İzotretinoin ve alitretinoin ise vücuttan daha hızlı atılır ve teratojenik etkilerinin süresi daha kısadır. Bu ilaçlar için genellikle gebelik öncesinde 1 aylık bir bekleme (arınma) süresi yeterli kabul edilir. Bu nedenle, yakın zamanda gebelik planlayan kişiler için daha uygun tedavi seçenekleri olabilir. Oral retinoid kullanan hastalarda düzenli laboratuvar takibi gereklidir. Bu takipte en azından karaciğer enzimleri ve açlık lipid profili değerlendirilmelidir [107]. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ayrıca düzenli gebelik testleri yapılması önemlidir. Çocuklarda kemik yapısını izlemek için yapılacak radyolojik incelemelerin ne sıklıkla yapılması gerektiği kesin olarak belirlenmemiştir; bu nedenle takip planı her hastaya özel olarak düzenlenmelidir. Sistemik retinoid kullanımı ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki kesin değildir ve iktiyoz hastalarında bu konu yeterince araştırılmamıştır. Bununla birlikte, iktiyozun kendisi kronik bir hastalık olduğu için psikolojik sorunlara katkıda bulunabilir. Bu nedenle, özellikle depresyon, anksiyete veya diğer duygusal sorunları olan hastalarda belirtilerin yakından izlenmesi ve gerektiğinde bir ruh sağlığı uzmanıyla birlikte takip edilmesi uygun olacaktır [41].

3.4.3.3. Patojenez Temelli Tedaviler

Son yıllarda, iktiyozun patofizyolojisinin anlaşılmasıyla birlikte tedavide yeni yaklaşımlar kaydedilmiştir. Bunlar içerisinde biyolojik ilaçlar, enzim replasman tedavisi ve gen terapisi gibi tedaviler umut vericidir [40].

Kalıtsal iktiyoz hastalarında ciltteki bağışıklık sistemi profili incelendiğinde, en yaygın formlarda bağışıklık yanıtının TH17–IL-23 yolu yönünde arttığı görülmüştür. Aynı durum, kan hücrelerinde flow sitometrisi ile de gösterilmiş ve bu bulgu hastalığın yalnızca ciltle sınırlı olmayıp sistemik bir bağışıklık aktivasyonu içerdiğini düşündürmüştür. Bu nedenle, sedef hastalığında kullanılan ve TH17–IL-23 yolunu hedefleyen biyolojik ilaçlar, iktiyoz tedavisi için de alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Örneğin, DSP genindeki varyantlara bağlı gelişen ve desmoplakin eksikliğiyle karakterize **eritrokeratoderma-kardiyomiyopati (EKC) sendromu**nda ustekinumab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi ile hastalarda kızarıklık (eritem), pullanma ve kaşıntıda belirgin düzelme sağlanmış, ayrıca kardiyomiyopati bulgularında da gerileme gözlenmiştir [109]. Benzer şekilde, DSG genindeki varyantlara ve fonksiyonel desmoglein 1 eksikliğine bağlı gelişen şiddetli dermatit-çoklu alerji-metabolik zayıflama (SAM) sendromu olan birçok hastada, sekukinumab veya ustekinumab tedavisi kullanılmıştır. Bu tedavilerin, büyüme geriliğini ve tekrarlayan enfeksiyonları azaltabildiği ve cilt bulgularını iyileştirebildiği bildirilmiştir [110, 111]. Bu biyolojik ilaçlar pullanmayı da azaltabilir; ancak TH17–IL-23 yolundaki aktivasyon en çok ciltteki kızarıklık (eritem) ile ilişkilidir. Bu nedenle, bu yolu hedefleyen tedaviler özellikle eritrodermik iktiyoz formlarında, Netherton sendromunda ve bazı konjenital iktiyoz türlerinde (özellikle NIPAL4 mutasyonuna bağlı olanlar ve harlequin iktiyoz) daha etkili görünmektedir. Nitekim birçok hastada dikkat çekici, ancak daha çok bireysel gözlemlere dayanan (anekdot niteliğinde) olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, sekukinumab ile yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada sonuçların tüm hastalarda aynı olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, Netherton sendromu ve bazı konjenital iktiyoz hastalarında kısmi yanıt elde edilirken, epidermolitik iktiyozda sınırlı etki gözlenmiş ve lamellar iktiyozda ise anlamlı bir yanıt saptanmamıştır [40, 41, 112].

Genel olarak iktiyoz hastalarında TH2 bağışıklık yolu belirgin şekilde aktive olmaz. Ancak, Netherton sendromunun iktiyozis linearis sirkumfleksa formuna sahip bazı hastalarda farklı bir durum gözlenmiştir. Bu hastalarda, IL-4 veya IL-13 üreten hafıza CD4+ T hücrelerinde ve TH2 sitokinlerinde artış saptanmıştır. Bu bulgu, IL-4 reseptörünü hedef alarak IL-4 ve IL-13

aracılı (tip 2) bağışıklık yanıtını baskılayan dupilumab tedavisinin, bazı iktiyoz hastalarında neden etkili olabildiğini açıklayabilir [113].

3.4.3.4. Özel Tedavi Yöntemleri

İktiyozun türü ne olursa olsun, birçok hasta kaşıntı, tekrarlayan enfeksiyonlar, terleme azalması (hipohidroz) ve sıcağa tahammülsüzlük gibi sorunlar yaşayabilir. Ayrıca göz, işitme ve beslenmeyle ilgili çeşitli komplikasyonlar da görülebilir. Bu nedenle hastaların düzenli olarak takip edilmesi önemlidir. Ancak izlem sıklığına ilişkin net, kanıta dayalı bir öneri bulunmamaktadır. Bu yüzden kontrol ziyaretlerinin zamanlaması her hastanın durumuna göre bireysel olarak planlanmalıdır [41].

Kaşıntı: İktiyozlu hastaların %93'e varan bir kısmında kaşıntı görülür ve bu durum günlük yaşamı önemli ölçüde etkiler. Hava değişiklikleri, sıcak ortamlar ve stres, kaşıntıyı artırabilir; buna bağlı olarak kaşıma, uykusuzluk, ruh hali değişiklikleri ve konsantrasyon güçlüğü gibi sorunlar da şiddetlenebilir. Klinik çalışmalarda yeterince değerlendirilmemiş olmakla birlikte, antihistaminikler ve antidepresanlar genellikle sınırlı fayda sağlar. İktiyozda kaşıntının tam olarak nasıl geliştiği (patofizyolojisi) net değildir; ancak ciltteki iltihaplanma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [41]. Öte yandan, dupilumab, ustekinumab ve sekukinumab gibi bazı biyolojik ilaçların farklı iktiyoz türlerinde kaşıntıyı azaltmada etkili olabileceğine dair bulgular vardır. Ancak bu sonuçların kesinleşmesi için kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir [112, 114, 115].

Hipohidroz (Terleme azalması): Hipohidroz, hastalık hafif olsa bile iktiyozlu kişiler için önemli bir sorundur. Terleme bozukluğu, vücudun ısıyı düzenleme yeteneğini azaltarak ısı çarpması riskini artırır. Bu nedenle özellikle sıcak havalarda fiziksel aktivitelerin sınırlandırılması önerilir. Hastaların klima, vantilatör veya benzeri yöntemlerle serin ortamlarda bulunması önemlidir. Güneş ışığı bazı iktiyoz türlerinde (örneğin iktiyoz vulgaris ve RXLI) iyileşme sağlayabilirken, bazı türlerde ise durumu kötüleştirebilir. Ultraviyole (UV) ışınları, atopik dermatit ve sedef hastalığında olduğu gibi iltihabı azaltabilir; ancak aynı zamanda cildin koruyucu bariyerine zarar verebilir. Ayrıca ısı, terleme ve sıcağa tahammülsüzlük hastalar tarafından genellikle zor tolere edilir ve güneş koruyucu krem kullanımı da pratikte güç olabilir. Bu nedenle güneşe maruz kalmanın etkisi hastadan hastaya değişir ve bireysel olarak değerlendirilmelidir [116].

Göz komplikasyonları: İktiyozun tüm tiplerinde gözle ilgili sorunlar sık görülür. Göz kapaklarında soyulma ve gerginlik, konjonktivit (göz iltihabı) ve kirpiklerdeki anormallikler zamanla kornea hasarına yol açabilir [117]. Göz

bakımında temel amaç, göz yüzeyini korumaktır. Bu nedenle düzenli olarak nemlendirici göz damlaları veya pomatlar kullanılmalıdır. Bu özellikle, göz kapaklarının dışa dönmesi (ektropiyon) nedeniyle gözlerin tam kapanamadığı durumlarda ve geceleri daha da önemlidir. İktiyozlu hastalarda ektropiyon tedavisinde topikal tazaroten ve hyaluronik asit enjeksiyonları etkili olabilir [118]. Buna karşılık, cerrahi tedavi genellikle kalıcı sonuç vermez ve ektropiyonun tekrar etmesi sık görülür [119].

İşitsel komplikasyonlar: Dış kulak kanalında biriken aşırı deri döküntüleri, kulak tıkanıklığına yol açabilir. Bu durum, hastaları iletim tipi işitme kaybına ve dış ile orta kulakta tekrarlayan enfeksiyonlara yatkın hale getirir; zamanla kalıcı kulak zarı hasarı gelişebilir. İşitme kaybı, özellikle erken yaşlarda; iletişim, dil gelişimi, öğrenme süreci ve akademik başarı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Ayrıca psikososyal ve bilişsel gelişimi de etkileyebilir. Bu nedenle erken müdahale çok önemlidir ve hastaların bir kulak burun boğaz (KBB) uzmanı tarafından düzenli olarak takip edilmesi gerekir. Kulak kaşıntısı ve ağrısı da iktiyozda sık görülen şikayetlerdir. Bu belirtilerin nedenleri, basit deri dökülmesinden orta kulak enfeksiyonlarına (otit) kadar değişebilir. Bu yüzden her hastada durum ayrı ayrı değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir [120].

Beslenme sorunları ve büyüme: Cilt bariyerinin bozulması ve deri iltihabı, vücudun enerji ihtiyacını artırır. Bu nedenle, özellikle konjenital iktiyozu olan çocuklarda büyüme geriliği sık görülür. İktiyozlu 50 çocukla yapılan ileriye dönük bir çalışmada, özellikle daha küçük yaşta ve hastalığı daha ağır olan çocuklarda yetersiz beslenme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok hastada raşitizm (kemik yumuşaması) bildirilmiştir. Bazı gözlemler, yüksek doz D vitamininin klinik durumu iyileştirebileceğini düşündürse de bu bulguların daha güçlü çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Bu nedenle, D vitamini ve diğer mikro besinlerin yeterli düzeyde alınmasını sağlamak için hastaların klinik durumu, laboratuvar bulguları, hormon düzeyleri ve beslenme durumları düzenli olarak izlenmeli; saptanan eksikliklere göre uygun takviyeler yapılmalıdır [121, 122].

Tekrarlayan deri enfeksiyonları: İktiyozlu hastalarda tekrarlayan deri enfeksiyonları sık görülür. Bunun temel nedeni, cildin koruyucu bariyerinin bozulmuş olmasıdır; bu durum bakteri, virüs ve mantarların ciltte yerleşmesini ve enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Bu hasta grubunda mikrobiyom üzerine kapsamlı çalışmalar sınırlı olsa da, özellikle belirgin cilt kalınlaşması (hiperkeratoz) olan hastalarda mikrobiyal kolonizasyon genellikle kendine özgü, çoğu zaman hoş olmayan bir koku ile fark edilebilir. Enfeksiyonların ne sıklıkla görüldüğü tam olarak bilinmemekle birlikte, epidermolitik iktiyoz, Netherton

sendromu ve KID sendromu gibi bazı tiplerde tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlık daha fazladır. Bu enfeksiyonlar, iktiyozlu ciltte kolayca gözden kaçabilir. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde, uygun tedaviyi belirlemek için mikrobiyolojik kültür ve antibiyogram yapılması önerilir. Özellikle Netherton sendromu veya desmozomal bozuklukları olan bebeklerde, cilt bariyerinin ciddi şekilde zayıf olması nedeniyle tekrarlayan sepsis atakları görülebilir. Bu durum hayati risk taşıdığı için dikkatli takip ve hızlı müdahale gerektirir [84, 123].

4. Darier Hastalığı (Diskeratozis Follicularis)

Darier hastalığı (DD), ilk defa 1889'da Darier ve White tarafından nadir görülen otozomal dominant kalıtımlı bir hastalık olarak tanımlanmıştır [124]. DD vakaları dünyanın her yerinde bildirilmekte olup, Kuzey Avrupa popülasyonlarında görülme sıklığı 1:100.000 ile 1:30.000 arasında değişmektedir. Hem erkekler hem de kadınlar eşit sıklıkta etkilenmektedir [124, 125]. Yetişkinlerde tam penetrans gözlenmekle birlikte, fenotipik ifadede değişkenlik vardır ve bazı hastalarda yalnızca tırnak değişiklikleri görülmektedir [125, 126].

Darier hastalığı (DD, diskeratozis folikülaris, Darier-White hastalığı), genellikle ergenlikten sonra başlayan, ağırlıklı olarak seboreik bölgelerde hiperkeratotik yağlı papüller ve plaklarla kendini gösteren nadir görülen bir deri hastalığıdır. Deri dışı belirtiler arasında tırnak anormallikleri, ağız ve genital mukoza tutulumu, oftalmik komplikasyonlar ve nöropsikiyatrik/nörodejeneratif hastalıklar yer alabilir [124, 125, 127]. Hastalığın en erken belirtileri genellikle ellerde ve tırnaklarda başlar. Hastalık, akut alevlenmelerle (tetikleyici faktörler: aşırı ısı/terleme, UVB, nem, sürtünme, ruhsal stres ve ateşli hastalık) ve bakteriyel ve viral süperenfeksiyon riskinin artmasıyla seyreden kronik bir seyir izler; bu durum hastalığı daha da tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Kaşıntı, yanma hissi, ağrı ve vücut kokusu gibi semptomlar nedeniyle hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde azalmaktadır [125].

4.1. Moleküler Patogenez

DD, otozomal dominant kalıtım yoluyla aktarılan bir hastalıktır ve altta yatan genetik kusur sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA2) proteinini kodlayan ATP2A2 genindeki mutasyonlardır [128]. ATP2A2 geni, 12. kromozomun uzun kolunda 12q23-24.1 bölgesinde yer alır ve P tipi kalsiyum ATPaz olarak sınıflandırılan bir kalsiyum pompası olan SERCA2'yi kodlar [124]. SERCA2, keratinositlerde kalsiyum homeostazında kritik bir rol oynayan ve endoplazmik retikulumda bulunan bir Ca^{2+} pompasıdır [124, 125, 128]. SERCA2'deki mutasyonların büyük ölçüde keratinositlerde ortaya çıktığı, düzensiz hücre içi kalsiyum sinyalleşmesine, bozulmuş hücreler

arası yapışmaya ve diskeratoza yol açtığı düşünülmektedir [128, 129]. Bunun yanı sıra kronik deri iltihabı, DD'nin ayırt edici bir özelliği olup hastaların refahını önemli ölçüde etkilemektedir. İlginç bir şekilde, DD'de epidermal ve dermal dendritik hücrelerin ve Langerhans hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir. DD'li hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinin transkriptomik analizleri (toplu RNA dizileme), epidermal onarım, inflamasyon ve bağışıklık savunmasıyla ilgili yolların önemli ölçüde up-regüle edildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, DD'deki disbiotik mikrobiyoma yanıt olarak epitel ve bağışıklık yanıtı mekanizmalarının aktivasyonunu yansıtmaktadır [125, 130].

Ayrıca, TRP kanal ailesinin bir üyesi olan TRPC1'in ekspresyon seviyelerinin de DD'li hastaların keratinositlerinde arttığı bildirilmiştir. Dahası, yine DD'li hastalarda Bcl-2'nin hücre apoptozunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, ER'deki azalmış Ca^{2+} konsantrasyonlarının, SERCA1 ve TRPC1 aracılığıyla Golgi kompleksi ve hücre zarındaki kalsiyum sinyalleşmesi üzerinde bir etkiye sahip olduğu ve bunun da ER stres yanıtının ve hücre apoptozunun aktivasyonuna yol açtığını öne sürülmüştür [128, 131]. Bununla birlikte, kalsiyum homeostazındaki bozulmalara yanıt olarak epidermal keratinositlerin ayrışmasının ve diskeratozun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Zaver ve ark. (2023), SERCA2'den yoksun insan keratinositleri kullanılarak oluşturulan organotipik bir in vitro DD modelinde artmış MAPK sinyalleşmesi gözlemlemiş ve MEK inhibisyonunun potansiyel bir tedavi yolu olabileceğini öne sürmüşlerdir [132].

4.2. Klinik Semptomlar ve Eşlik Eden Hastalıklar

DD genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde, hafiften şiddetliye kadar değişen klinik belirtilerle ortaya çıkar. Şiddetli hastalığı olan hastalar, hafif hastalığı olanlara göre daha erken başlangıç gösterirler. Klinik olarak, DD, keratinize bir yüzeye sahip, ayrı veya birleşmiş, yağlı, ten rengi veya kırmızımsı kahverengi papüller ve plaklarla karakterizedir. Sıklıkla etkilenen bölgeler arasında gövde, yüz, kafa derisi kenarları, şakaklar, kulaklar, kafa derisi, boyun ve koltuk altı ve kasık kıvrımları gibi intertriginoz bölgeler ile kadınlarda meme altı bölgesi gibi seboreik bölgeler bulunur [127].

DD hastalığının lezyonları **'klasik'** ve **'klasik olmayan'** şeklinde belirlenmiştir. Klasik lezyonlar, genellikle hastalığı karakterize eden lezyonlar olarak tanımlanmıştır ve deride ve mukozada keratinize papüller, çukurlar ve siğil benzeri lezyonların yanı sıra tırnak anormalliklerini içerir. Klasik olmayan lezyonlar arasında akral keratoderma, lökodermik maküller, dev komedonlar, keloid benzeri vejetasyonlar ve akral hemorajik kabarcıklar bulunur ve bunlar

daha nadirdir. Gövdedeki lezyonlar daha büyük lezyonlar halinde olabilir, kıvrım bölgelerinde ise yumuşamış hipertrofik büyümeler şeklinde lezyonlar oluşabilir. Genel olarak, eller ve tırnaklar lezyonların en sık görüldüğü yerler olarak belirlenmiştir ve hastalığın teşhisinde yardımcı olmak için oldukça hassas bir yöntem sunmaktadır [125, 127].

DD'de, stratum korneum düzensiz proliferasyon ve parakeratoz eşliğinde keratinöz tıkaç oluşumu sergiler. Stratum spinosum kalınlaşır ve suprabazal yarılma gözlenir. Suprabazal yarılma vakalarında, akantolitik hücreler ve anormal keratinositlerden oluşan yuvarlak cisimler ve tanecikler, bölge boyunca dağınık halde gözlemlenebilir. Yarılma oluşum bölgesine bitişik üst dikenli ve granüler tabakalarda çok sayıda yuvarlak cisim görülür. Tanecikler, üst dikenli tabakadan granüler tabakaya ve bazen de stratum korneumda görülebilir [124].

Lezyonlar genellikle kaşıntı ve kötü koku ile ilişkilidir. Özellikle kasık gibi sürtünme bölgelerinde gelişen papüller birleşerek papiller hale gelebilir. Ek olarak, maserasyon ve ikincil enfeksiyon gibi komplikasyonlar güçlü bir kötü kokuya neden olabilir. Avuç içlerinde ve ayak tabanlarında, keratinize bir yüzey ve hiperkeratoza ek olarak noktasal çöküntüler gözlemlenebilir. El ve ayak sırtlarında akrokeratozis verruciformis görülebilir. Tırnaklar ve ayak tırnakları kırılgan ve zayıf hale gelebilir. Bununla birlikte, DD vakalarında saçla ilgili herhangi bir anormallik gözlenmez. Ağız mukozasında granüler ve papiller lezyonlar oluşturan küçük beyaz papüller ve nodüller gözlenir. Semptomlar anal veya vulvar mukoza zarlarına da yayılabilir. DD'ye zihinsel gerilik, epilepsi veya bipolar bozukluk gibi psikiyatrik semptomlar da dahil olmak üzere deri dışı semptomlar eşlik edebilir [124, 133, 134].

Normal görünümlü ciltte, adezyon moleküllerin veya keratin liflerinin yapısında ve dağılımında herhangi bir anormallik gözlenmez. Bununla birlikte, etkilenmiş ciltte, desmoglein I/II, desmokollin ve plakoglobin gibi adezyon moleküllerin epidermal keratinositler içinde içselleştirilmesi gözlemlenebilir. Keratin liflerinin kohezyonu da gözlenebilir [124].

Sıklıkla impetigo ve egzamatizasyon gözlenir ve hastalar özellikle Staphylococcus aureus ve herpes simpleks virüsü olmak üzere bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık gösterirler. Deride ve burun pasajlarında S. aureus kolonizasyonunun varlığı alevlenmeleri tetikler ve bu hastaların yönetiminde tedavi hedefi olarak ortadan kaldırılması çok önemli bir unsurdur. Bazı ilaçların (diltiazem, lityum karbonat, IFNα2a) yanı sıra COVID-19 aşıları ve COVID-19 enfeksiyonları da DD'yi alevlendirdiği gösterilmiştir [135, 136].

DD, çoklu organ tutulumu gösteren bir durum olarak kabul edilir. Bu durum, SERCA2'nin fizyoloji ve patofizyolojideki önemi (Tip I diyabet, kalp yetmezliği ve nöropsikiyatrik bozukluklarla olası ilişkiler) göz önüne alındığında şaşırtıcı değildir. Zihinsel gerilik, depresyon, bipolar bozukluk, intihar düşüncesi, psikoz ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, genel popülasyona kıyasla DD'li bireylerde daha yaygındır [137]. Dahası, Parkinson hastalığı ve vasküler demans gibi nörodejeneratif bozuklukların gelişimsel gecikmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu da farkındalığı artırmanın, disiplinler arası işbirliğini teşvik etmenin ve altta yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapmanın önemini vurgulamaktadır. Her şeyden önemlisi, gelişimsel gecikme ve öğrenme güçlükleri birbiriyle ilişkili görünmektedir [138].

Yüksek sıcaklıklar, yüksek nem, aşırı terleme, gebelik ve doğum, ameliyat, UV ışınlarına maruz kalma ve mekanik tahrişin DD'yi şiddetlendiren faktörler olduğu bilinmektedir. Bazı kadın vakalarında, adet öncesi dönemde semptomların şiddetlendiği gözlemlenmiştir. Lityum karbonat gibi bazı ilaçların semptomları kötüleştirebileceği bildirilmiştir. İkincil bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar cilt lezyonlarını şiddetlendirebilir ve kötü kokuyu artırabilir. Kaposi variselliform döküntüleri genellikle viral enfeksiyonun komplikasyonları olarak görülür. Spinosellüler karsinomlar, malign melanomlar ve epidermoid kistler gibi tümörlü lezyonları içeren diğer komplikasyonlar bildirilmiş olsa da, tümör oluşumu ile DD arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır [124].

4.3. Teşhis, Tanı ve Tedavi

4.3.1. Teşhis ve Tanı

Tanı genellikle klinik tabloya (klasik lezyonlar vs. klasik olmayan lezyonlar) dayanarak konulabilir. Ellerdeki hafif lezyonlar ve tırnaklardaki karakteristik bulgular DD tanısına yardımcı olur. Ancak histolojik inceleme ile doğrulama şarttır. Histolojik olarak, lezyonlar epitelde suprabazal yarıklar, akantoliz ve **'corps ronds'** ve **'corps grains'** olarak bilinen diskeratotik hücrelerin varlığını gösterir [139]. 'Corps ronds', genellikle granüler tabakada bulunan ve düzensiz, eksantrik ve bazen piknotik çekirdekler içeren daha büyük yapılardır. Grover hastalığı, DD ile histolojik paternler açısından benzerlik gösterdiğinden, ikisini histolojik olarak ayırt etmek zordur. Ancak, Grover hastalığının başlangıcı daha geç yaşlarda olduğu ve lezyonların genellikle birkaç hafta veya ay sonra iyileştiği göz önüne alındığında, bu hastalıklar klinik olarak kolayca ayırt edilebilir [140].

4.3.2. Ayırıcı Tanı

En yaygın ayırıcı tanılar Hailey-Hailey hastalığı, seboreik dermatit, Grover hastalığı, pemfigus vegetans ve çok nadiren Dowling-Degos hastalığı/Galli Galli hastalığıdır. Ayrıca, basit siğiller de DD'nin avuç içi lezyonları için ayırıcı tanı olarak dikkate alınmalıdır. Lineer DD için yaygın bir ayırıcı tanı ILVEN'dir (inflamatuar lineer verrüköz epidermal nevüs) [125].

Seboreik dermatit: Seboreik bölgelerde ortaya çıkan ve ince, yağlı pullarla birlikte görülen, belirgin sınırlara sahip eritem. Sürtünme bölgelerinde nemli yüzeyler gözlenir [124].

Hailey-Hailey Hastalığı: Sorumlu genin, Golgi'de lokalize SPCA1'i kodlayan kalsiyum pompasını kodlayan ATP2C1 geni olduğu belirlenmiştir. Bu hastalık genellikle ergenlik döneminde, kıvrım bölgelerinde eritem ve küçük kabarcıkların birikmesiyle ortaya çıkar. Zamanla, kabuklanma ile birlikte ülserleşmiş ve yumuşamış bir yüzey oluşur. Hailey-Hailey hastalığının DD'den ayırt edilmesi klinik olarak zor olabilir, çünkü ikincisi kıvrım bölgelerinde benzer semptomlar gösterebilir [124].

Akantozis nigrikans: Kıvrım bölgelerinde ve boyunda koyu pigmentasyon, hiperkeratoz ve papiller döküntüler gözlenir. Bu nedenle, akantozis nigrikansın DD'den ayırt edilmesi sıklıkla gereklidir [124].

Epidermodysplasia verruciformis: İnsan papilloma virüslerine karşı artan duyarlılıktan kaynaklanan ve sıklıkla karsinomla ilişkili kalıtsal bir deri hastalığıdır. Çocukluktan itibaren vücutta çok sayıda düz siğil gözlenir [124].

4.3.3. Tedavi

Şu anda DD için onaylanmış iyileştirici bir tedavi bulunmamaktadır ve vakaların çoğu semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Yüksek sıcaklık, yüksek nem, UV ışınları ve mekanik tahriş gibi durumu kötüleştiren faktörleri ortadan kaldırmak için yaşam tarzı önerileri önemlidir [124].

DD tedavisinde sıklıkla oral retinoidler kullanılır. Bu yöntem oldukça etkili olsa da, çeşitli yan etkileri vardır ve birçok durumda hastalar yalnızca aralıklı tedavi görebilir veya tedavinin kesilmesi gerekebilir. Siklosporinin de DD tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, daha sonra yapılan bir çalışmada, siklosporinin SERCA2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir; bu da siklosporinin DD'deki etkisi ve mekanizmasının belirsiz kalmasına neden olmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda ise steroidlerin oral yolla uygulanmasının vezikülbüllöz DD gibi bazı DD tiplerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, in vitro deneyler, yukarıda açıklanan üç ilaç türüyle (prednizolon, siklosporin ve retinoidler) kültürlenmiş keratinositlerin tedavi edilmesinin,

UV ışınlamasına yanıt olarak ATP2A2 gen ekspresyonunun baskılanmasını iyileştirdiğini ve bu ilaçların potansiyel terapötik etkinliğini gösterdiğini ortaya koymuştur [124, 141].

Steroidler veya D3 vitamini merhemi gibi topikal tedaviler, DD tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, izotretinoin, tazaroten ve adapalen (naftoik asit) DD semptomlarının tedavisi olarak değerlendirilmiştir. Dirençli proliferatif lezyonlar için bazen yttrium-alüminyum-garnet lazer kullanılarak cerrahi diseksiyon yapılır [124].

DD'de ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yaygın olduğundan, rutin olarak kültür testleri ve mikroskobik inceleme yapılmalı ve antibiyotikler ve/veya antifungal ajanlar oral veya topikal olarak uygulanmalıdır [124]. Genellikle stafilokok enfeksiyonlarından kaynaklanan enfeksiyon alevlenmelerinde, uygun oral antibiyotiklerin kısa süreli kullanımı gerekebilir. Uzun süreli oral antibiyotik kullanımı konusunda belirlenmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. DD'yi komplike eden herpes simpleks enfeksiyonu, asiklovir gibi oral veya parenteral antiviral ajanlarla acil tedavi gerektirir [142].

Şiddetli veya dirençli kronik hastalıkların tedavisinde, asitretin ve izotretinoin dahil olmak üzere oral retinoidler birincil tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, uzun süreli kullanımları potansiyel yan etkiler (dudak kuruluğu, keilitis, pullanma, cilt atrofisi ve kırılganlığı, hepatotoksisite, oftalmolojik komplikasyonlar, pankreatit ve iskelet değişiklikleri) nedeniyle dikkatli izleme gerektirdiğinden, aralıklı kullanım düşünülebilir. 0,25–0,5 mg/kg/gün dozunda asitretin veya 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin, hiperkeratozu ve kötü kokuyu etkili bir şekilde azaltabilir. Oral alitretinoin (başka bir retinoid), asitretine alternatif olarak kullanılabilir ve özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda faydalı olabilir [143-145].

Bunların yanı sıra yeni tedavi yaklaşımları da denenmektedir. Örneğin; DD'de pro-enflamatuar sitokin IL-6'nın etkinliği bilindiğinden özellikle yaz aylarında DD alevlenmelerinin önlenmesi için anti-IL-6 antikorlarının geliştirilmesi beklenmektedir. Siklooksijenaz-2 (COX2) inhibisyonunun UV ışınlamasıyla arttığı ve böylece UV ışınlamasına yanıt olarak ATP2A2 gen ekspresyonunun baskılanmasının hafifletildiği bildirilmiştir; bu da UV'nin COX2'yi indüklediğini ve prostaglandin E2'nin kültürlenmiş keratinositlerde ATP2A2 ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir. Bu sonuçlar, COX2 inhibitörlerinin DD tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda, Gaucher hastalığı tip I ve Niemann-Pick hastalığı tip C'nin tedavisinde kullanılan bir glukozilseramid sentaz inhibitörü olan miglustatın, DD'de ER stres yanıtından kaynaklanan bozulmuş yapışma bağlantısı ve

desmozomları iyileştirdiği bildirilmiştir; bu da miglustatın DD için yeni bir tedavi olarak geliştirilmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir [124].

5. Ektodermal Displazi

Erken embriyodaki üç germ tabakasından biri olan ektoderm, merkezi ve periferik sinir sistemini, nöral krest hücrelerini, diş plaklarını ve ekleriyle birlikte epidermisi oluşturur [146, 147]. Bu nedenle, ektodermal gelişimdeki bozukluklar, ektodermal displazi olarak adlandırılan çok çeşitli doğuştan gelen bozukluklara yol açabilir [147, 148]. Ektodermal displaziler (ED), saç, diş, tırnak ve bezler, retina, kohlea, merkezi sinir sistemi (MSS) ve adrenal medulla gibi diğer yapılar da dahil olmak üzere iki veya daha fazla ektodermal türevin gelişimini veya homeostazını etkileyen kalıtsal bozukluklar grubudur [149]. Moleküler genetik ve gelişim biyolojisindeki gelişmeler sayesinde en az 80 genin ED gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir [150-152].

5.1. Sınıflandırma

"Saf ektodermal displaziler", diğer embriyonik katmanlardan kaynaklanan bozukluklar olmaksızın yalnızca ektodermal belirtilere sahip olan durumlardır. Öte yandan, "ektodermal displazi ve malformasyon sendromları", ektodermal belirtilerin yanı sıra yarık dudak/damak gibi başka embriyonik kökenli kusurları da gösterir. Freire-Maia, 1971 yılında, bozuklukları saç, diş, tırnak veya ekrin ter bezlerinin etkilenmesine göre gruplandırmaya öncelik veren en yaygın ana sınıflandırma şemasını sunmuştur. Bunlar sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 olarak adlandırılmış olup, alt grubun isimlendirilmesi etkilenen yapılara bağlıdır. Örneğin, saç ve dişler etkileniyorsa, alt grup 1-2 olarak adlandırılır [150, 152]. Bu sınıflandırma günümüzde 154 tipi (bazı kaynaklara göre 189) içerecek şekilde genişletilmiştir. Bunlar arasında pachyonychia congenita, dyskeratosis congenita ve Rothmund-Thompson sendromu gibi diğer sınıflandırmalara ait birçok tipi de bulunmaktadır. Sınıflandırma sistemlerinde sürekli revizyon yapılmaktadır ve genetik kusur veya ilgili sinyal yolağına göre sınıflandırılması doğru kabul edilmektedir. Böylece bu bozuklukların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır [147, 150, 152]. Wright ve ark. (2019) tarafından tanımlanan sınıflandırma, bu bozuklukları genel olarak ektodisplazin A (EDA)/nükleer faktör kappa B (NFKB) yolu, wingless related integration site (WNT) yolu, tümör proteini p63 (TP63) yolu, diğer yapısal kusurlar ve bilinmeyen nedenler olarak gruplandırmaktadır [146]. (Tablo 4). Bu sistem, palmoplantar keratodermalar veya poikilodermalar gibi diğer sınıflandırma sistemlerine dahil edilmiş tipleri dışlamaktadır [151-153].

Ektodermal displaziler çok nadir görülen hastalıklardır. İçlerinde en yaygın olanı, genel popülasyonda 17.000 canlı doğumda bir sıklıkla görülen X'e bağlı

hipohidrotik bir form (HED) olan ektodermal displazi 1'dir. Başka bir raporda ise hipohidrotik ektodermal displazinin (HED) Avrupa'daki prevalansının 100.000 kişide 6,7 olduğu bildirilmiştir [154, 155].

Tablo 4: Etkilenen moleküler yollara göre ektodermal displazinin sınıflandırılması (Wright ve ark.'dan uyarlanmıştır)

Etkilenen moleküler yol	**ED tipi**	**Etkilenen gen**
EDA/NF kappa B yolu	X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi (ED1); Christ-Siemens Touraine sendromu	Ektodisplazin A (EDA)
	AR hipohidrotik ektodermal displazi 10A	Ektodisplazin A Reseptörü (EDAR) veya EDARADD
	AD hipohidrotik ektodermal displazi 10B	Ektodisplazin A Reseptörü (EDAR) veya EDARADD
	Incontinentia pigmenti; IP	IKBKG
	Ektodermal displazi ve immün yetmezlik 1	IKBKG
WNT yolu	Fokal dermal hipoplazi (Goltz sendromu)	PORCN
	Odonto-oniko-dermal displazi	WNT10A
	Schöpf-Schulz-Passarge sendromu	WNT10A
TP63 yolu	Akro-dermato-ungual-lakrimal-diş sendromu (ADULT sendromu)	TP63
	Ankiloblefaron-ektodermal defektler-yarık dudak/damak (AEC)/Hay-Wells sendromu	TP63
	Rapp-Hodgkin sendromu	TP63
	Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık dudak/damak sendromu 3 (EEC3)	TP63
	Uzuv-meme sendromu	TP63
Yapısal Grup	Ektodermal displazi, ektrodaktili ve maküler distrofi sendromu	Kaderin 3
	Ektodermal displazi 4, saç/tırnak tipi	Keratin 85
	Ektodermal displazi/cilt kırılganlığı	Plakofilin
Monilethrix	Hidrotik ektodermal displazi (Clouston sendromu)	GBJ6
	Yarık dudak/damak-ektodermal displazisi (CLPED1)	Nektin 1
Bilinmeyen	Artrogripoz ve ektodermal displazi	Bilinmiyor
	Dermo-odonto displazisi	Bilinmiyor

Ekim 2021'de, Ulusal Ektodermal Displaziler Vakfı (NFED), ektodermal dokuları etkileyen durumların teşhis ve tedavisini geliştirmeyi amaçlayan ve özellikle deri, saç, diş ve göz fenotiplerine odaklanan, keşifleri tedaviye dönüştürmeye yönelik uluslararası bir konferansa sponsor olmuştur. Bu konferansta bu rahatsızlıklar için yeni tedaviler geliştirmenin önündeki beş temel engelden birinin, güvenilir yaygınlık verilerinin eksikliği olarak belirlenmiştir ve bu durum gidermek için çalışmalar başlamıştır [149].

5.2. Moleküler Patogenez, Teşhis ve Tedavi

5.2.1. EDA/NFKB Yolu Bozuklukları

5.2.1.1.Hipohidrotik Ektodermal Displazi (HED)

Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), genellikle X'e bağlı resesif bir özellik olarak aktarılır; gen dişi tarafından taşınır ve erkeklerde kendini gösterir [148].

HED'ler, mutasyona uğrayan gene ve kalıtım tipine göre alt gruplara ayrılırlar:

(a) X'e bağlı HED-EDA1 mutasyonu (Christ-Siemens Touraine sendromu olarak da bilinir) X'e bağlı resesif olarak kalıtılır.

(b) EDAR (EDA reseptörü) mutasyonu - otozomal dominant ve resesif olarak kalıtılır.

(c) EDARADD (EDAR ile ilişkili ölüm alanı kodlayan gen) mutasyonu - otozomal dominant ve resesif olarak kalıtılır.

(d) İmmün yetmezlikle birlikte X'e bağlı HED - NEMO (NFKB temel modülatörü)/IKBKG (NFKB kinaz alt birimi gama inhibitörü) geni.

X'e bağlı form en yaygın olduğundan, çoğunlukla erkekler etkilenir, ancak X'e bağlı bir varyantın kadın taşıyıcıları, rastgele X inaktivasyonu veya Liyonizasyon nedeniyle hipodonti ve/veya konik dişler ve yer yer azalmış terleme şekilde kısmi semptomlar gösterebilir [148, 150, 152, 155].

Bu genlerin mutasyonları, embriyonik gelişim sırasında yüzeyde yer alan epitel hücreleri ile altta yatan mezenkim arasında gerçekleşen etkileşimi bozar. Sonuç olarak, deri eklerinin başlatılması, oluşumu ve farklılaşması süreci bozulur [155].

HED, hipohidroz veya anhidroz (vücudun yeterli miktarda ter üretememesi veya hiç terleyememesi (anhidroz) durumudur), hipotrikoz (doğuştan veya erken çocukluk döneminden itibaren vücuttaki saç ve kılların anormal derecede

seyrek olması ya da hiç çıkmaması durumudur) ve hipodonti (altı veya daha az sayıda kalıcı dişin (süt dişi veya yetişkin dişi) doğuştan eksik olması durumudur) üçlüsü ile karakterizedir [149, 156]. Tipik özellikler arasında kafa derisinde, gövdede ve uzuvlarda seyrek ve mat saçlar ile konik veya kazık şeklinde kesici dişler bulunur. Dişlenme genellikle gecikir ve diş eksikliği hipoplastik alveoler çıkıntılara ve orta yüz hipoplazisine yol açar. Mevcut olabilecek diğer özellikler arasında pili torti, pili canaliculi ve trichorrhexis nodosa gibi saç teli kusurları, dermatogliflerin (parmak izi) yokluğu, kseroz (kuru cilt) ve periorbital kırışıklık ve hiperpigmentasyon yer alır. Hastaların üçte ikisinde atopik egzama ile bir ilişki sıklıkla gözlenir [152].

En sık rastlanan ve dikkat edilmesi gereken komplikasyon, terlemenin azalması sonucu ortaya çıkan hipertermidir. Bu durum bebeklerde ısı çarpmasına ve hatta ölüme yol açabilir. Mukozal bezlerdeki anormallikler, hastayı solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirebilecek çok kalın burun akıntısına neden olabilir ve kulak kanalındaki kalın kulak kiri, dış kulak kanalının tıkanmasına ve işitme kaybına yol açabilir. Anormal meibomian bezleri, yüzeysel noktasal keratit de dahil olmak üzere kuru göz semptomlarına neden olur [157, 158].

Teşhis öncelikle klinik olsa da, terlemenin olmadığını göstermek için nişasta iyot testi, kıl şaftı anormalliklerini ve azalmış kıl folikülü yoğunluğunu göstermek için trikoskopi ve trikogram ve ter bezlerinin yoğunluğunu değerlendirmek için konfokal mikroskopi gibi destekleyici yöntemler kullanılabilir. Rutin olarak gerekli olmasa da histopatoloji, rete çıkıntılarının yokluğu, azalmış ter bezleri ve kıl folikülü-yağ bezleri üniteleri ile incelmiş bir epidermis gösterir [159].

Tedavi, klinik özellikler ve komplikasyonlara göre bireyselleştirilmeli ve genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi öncelikle hipertermiyi önlemeye ve ağız fonksiyonunu geri kazandırmaya yöneliktir. Önleyici tedbirler arasında sıcak ortamlardan ve yorucu fiziksel aktivitelerden kaçınmak, klima, soğutucu yelekler ve elle çalışan soğuk buharlaştırıcılar ve vantilatörler kullanmak yer alır. Ebeveynlere, çocuklara, öğretmenlere ve arkadaşlara hiperterminin belirtileri ve ilk yardım yönetimi öğretilmelidir [152]. Alopesinin yönetimi için, birkaç hastada olumlu sonuçlarla topikal minoksidil kullanılmıştır. Kozmetik fayda için peruk kullanılabilir. Bir raporda, topikal setirizin ve oral D vitamini takviyesi, HED'li üç kızda saç yoğunluğunu iyileştirmiştir. Kseroz veya egzaması olan hastalar için nemlendiriciler ve topikal kortikosteroidler gerekebilir. Burun tuzlu su durulamaları erken yaşta reçete edilebilir. Çevresel dumandan ve diğer tahriş edicilerden kaçınılmalıdır [160, 161].

Fc-EDA, EDA reseptörüne bağlanan ve normal ektodermal gelişim için sinyal yolunu aktive eden rekombinant bir füzyon proteinidir. Hayvan modellerinde ve üç insan fetüsünde prenatal uygulamada umut verici sonuçlar

göstermiştir; ancak beklendiği gibi postnatal uygulamada herhangi bir iyileşme görülmemiştir [147, 162, 163]. Şu anda çok merkezli bir çalışmada prenatal farmakoterapi için araştırılmaktadır [152].

5.2.1.2. Bağışıklık Yetmezliği Olan HED (HED-ID)

Nükleer faktör kappa B kinaz alt birimi gama inhibitörü (IKBKG) (NF-kappa-B temel modülatörü [NEMO]) genindeki hipomorfik mutasyonlar (çinko parmak alanında küçük delesyonlar veya anlamsız mutasyonlar) nedeniyle erkeklerde görülen X'e bağlı bir HED türüdür [149, 164]. İnkontinentia pigmenti (IP) bu bozukluğun alelik bir varyantıdır ve IKBK'deki bir delesyondan kaynaklanır. Klinik belirtiler HED'ye benzer, ancak daha hafiftir. Erkeklerde nadiren IP'de görülenlere benzer vezikül-papüler döküntüler görülebilir. Etkilenen çocukların annelerinde IP'yi anımsatan deri lezyonlarının yanı sıra HED'nin değişken belirtileri de görülür [152].

Doğal öldürücü hücre disfonksiyonu, hipogammaglobulinemi ve hipergammaglobulinemi M gibi çeşitli bağışıklık sistemi bozuklukları görülebilir. Sonuç olarak, bu hastalar *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas, Mycobacterium, Pneumocystis,* virüsler veya *Candida*'ya bağlı olarak alt solunum yolu, deri ve yumuşak dokular, kemikler, gastrointestinal sistem ve meninkslerde şiddetli, tekrarlayan enfeksiyonlardan muzdariptirler. Ayrıca, önemli büyüme geriliği ile birlikte inflamatuar kolit de görülebilir [152].

Tanı, moleküler genetik test (IKBKG sekanslama) ve kapsamlı bir immün yetmezlik değerlendirmesi ile doğrulanabilir [152, 165].

Tedavi, günde birkaç kez cildi nemlendirerek aşırı ısınmayı önlemek gibi bazı genel tıbbi önlemleri içerir. Egzama, döküntüler ve kuru cilt için bazı cilt bakım ürünleri (nemlendirici kremler) kullanmak faydalıdır. Diş anomalileri protez tedavisi ile düzeltilebilir [165, 166]. Bazı hastalarda antibiyotik tedavisi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi uygulanabilir. Allogenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), şu anda %74'lük bir hayatta kalma oranıyla tek küratif yöntemdir. Ancak uzun vadeli bir tedavi sunmamaktadır [152].

5.2.1.3. İnkontinentia Pigmenti (IP)

IP, Bloch-Sulzberger sendromu olarak da bilinir ve hücre sağ kalımını, iltihabı ve bağışıklığı bozan IKBKG/NEMO genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. X'e bağlı dominant bir şekilde kalıtılır ("de novo" vakaların %65'inde). Null mutasyonlar erkeklerde prenatal dönemde ölümcüldür, oysa kadınlar liyonizasyon nedeniyle hayatta kalır ve bu nedenle IP

vakalarının çoğu kadınlarda görülür. Nadiren erkekler somatik mozaizm veya XXY karyotipi (Klinefelter sendromu) ile ilişkili olarak etkilenebilir [152, 167].

Lyonizasyon nedeniyle genotip-fenotip korelasyonu net olmadığından, klinik tabloda önemli bir heterojenlik mevcuttur. Klasik deri belirtileri dört aşamada ortaya çıkar;

Evre 1 (veziküler) – Doğumda veya birkaç gün sonra ortaya çıkan, Blaschko çizgileri boyunca eritemli bir taban üzerinde gergin vezikül ler ve/veya püstüller vardır. Bu lezyonlar ateşli bir hastalık, lazer tedavisi veya aşı uygulanması sırasında tekrarlayabilir.

Evre 2 (siğil benzeri) – Lezyonlar daha papüler veya siğil benzeri hale gelir ve birkaç aydan yıllara kadar sürebilir.

Evre 3 (hiperpigmentasyonlu evre) – bebeklerde 6 ila 12 aylıkken kahverengi veya gri-kahverengi, doğrusal ve/veya girdap şeklinde lekeler görülür ve bu lekeler ergenlik dönemine kadar devam eder.

Evre 4 (atrofik/hipopigmente) – Hipopigmente ve hafif atrofik, doğrusal maküller/lekeler görülür, genellikle alopesi ile ilişkilidir.

Bu evrelerin başlangıcı, süresi ve örtüşme derecesi hastalar arasında farklılık gösterir [167, 168].

IP hastalığı olan bir çocuğun annesinde, Blaschko çizgileri boyunca hipopigmente, atrofik çizgiler ve tırnak distrofisi görülebilir. Diğer deri belirtileri arasında sikatrisyel alopesi, tırnak distrofisi ve ağrılı, tırnak altı, diskeratotik tümörler bulunur [152].

Deri dışı bulgular ise şunlardır;

- Hemen hemen tüm hastalarda dişlerin gecikmesi, sivri veya konik dişler, anodonti veya hipodonti ve yarık veya yüksek kemerli damak gibi diş ve ağız anomalileri görülür.
- Meme ve meme başı hipoplazisi ve aplazisi, fazla meme başı görülebilir.
- Proliferatif retinopati, mikroanevrizmalar, maküler oklüzyon hastalığı, perfüzyon yetersizliği ve nadiren mikroftalmi gibi göz anomalileri görülebilir.
- Nörolojik semptomlar arasında uyuşukluk, yetersiz beslenme, nöbetler, nörokognitif bozukluk ve inme yer alır [152].

Tanı için 2014 yılında revize edilen bir tanı kriteri oluşturulmuştur. Veziküler evrede alınan deri biyopsisi, eozinofilik spongiozis, eozinofil içeren intraepidermal vezikül ler ve apoptotik keratinositleri ortaya çıkardığı için faydalı

olabilir. Daha sonraki evrelerde görülen patolojik değişiklikler daha az spesifiktir. Şüpheli vakalarda, vakaların yaklaşık %70-80'inde bulunan IKBKG'deki 4 ila 10. eksonların yaygın delesyonunu belirlemek için, mümkünse moleküler test yapılmalıdır. Erkek hastalarda, Klinefelter sendromu bağlamında IP olasılığı nedeniyle karyotipleme de düşünülmelidir [169, 170].

Tedavide deri lezyonlarına veziküler evrede nazik yara bakımı ve nemlendiriciler uygulanır. Topikal kortikosteroidler ve topikal takrolimus da kullanılabilir. Ek enfeksiyon durumunda lokal veya sistemik antibiyotiklere ihtiyaç duyulabilir. Siğil benzeri evre için nemlendiriciler veya topikal retinoidler denenebilir. 3. veya 4. evre deri lezyonları için genellikle tedaviye gerek yoktur. Göz muayeneleri, dört aylık olana kadar aylık, daha sonra 4 aydan 1 yaşına kadar 3 ayda bir, 1 yaşından 3 yaşına kadar 6 ayda bir ve 3 yaşından sonra yılda bir kez önerilir. IP tanısı konmuş tüm hastalarda dişlerin çıkması sırasında veya 6 aylıkken diş hekimine başvurulması gereklidir. Nörolojik semptomlar durumunda nörolojik değerlendirme ve görüntüleme yapılmalı ve titiz bir takip yapılmalıdır [152, 171].

5.2.2. WNT Sinyal Yolu Bozuklukları

5.2.2.1. Fokal Dermal Hipoplazi (FDH)

Goltz sendromu veya Goltz-Gorlin sendromu olarak da bilinen FDH, WNT proteinlerinin salgılanması için gerekli olan porcupine O-açiltransferaz (PORCN) genindeki delesyonlardan kaynaklanan X'e bağlı dominant bir bozukluktur. Ağırlıklı olarak kadınlarda görülür ve de novo mutasyon için mozaiklik veya Klinefelter sendromu ile ilişkili durumlar dışında erkeklerde prenatal dönemde ölümcüldür [152, 172].

Doğumda genellikle Blaschko çizgilerini takip eden yağ fıtıklaşması ile birlikte deri atrofisi ile karakterizedir. Bu bölgelerde kabuklanma, erozyonlar, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon gelişebilir. Diğer özellikler arasında perioral bölgede ve kasıkta ahududu benzeri papillomlar, yamalı alopesi, tırnak değişiklikleri (boyuna çizgilenme dahil), mikronişi ve anonişi ve palmoplantar keratoderma bulunur. Papillomlar üst solunum yolu ve ağız boşluğunda da bulunabilir ve solunum güçlüğü ve disfajiye neden olabilir. Mikrosefali, yarık dudak/damak, göz anomalileri, diş anomalileri, konuşma problemleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri de dahil olmak üzere çeşitli kraniyofasiyal belirtiler görülebilir. Sindaktili ve ektrodaktili, bacak uzunluğu farklılığı, osteopati striata ve kısa boy gibi uzuv kusurları yaygındır. Gastrointestinal ve ürogenital sistemlerde de malformasyonlar meydana gelebilir [149, 173].

IP'ye benzer şekilde, klinik tanı kriterleri önerilmiştir. Dermal hipoplazi bölgelerindeki histopatolojik bulgular arasında papiller dermiste artmış kılcal damarlar, incelmiş dermis ve elastik liflerin parçalanması yer alır. Dermiste kolajenin az olması nedeniyle yağ dokusu neredeyse epidermise kadar ulaşır (heterotopik yağ). Tanı, PORCN mutasyonunun belirlenmesiyle doğrulanabilir [174]. Papillomların cerrahi olarak çıkarılmasından başka spesifik bir tedavi mevcut değildir [152].

5.2.2.2. Oniko-Odonto-Dermal Displazi

Bu, WNT10A genindeki bir mutasyondan kaynaklanan nadir bir otozomal resesif bozukluktur. Şiddetli oligodonti, onikodisplazi, palmoplantar hiperkeratoz, kuru cilt, hipotrikoz ve avuç içi ve ayak tabanlarında hiperhidroz ile karakterizedir. Genellikle, mantar şeklindeki ve ipliksi papillaların belirgin şekilde azalmasıyla birlikte düz bir dil görülür [175].

5.2.2.3. Schöpf-Schulz-Passarge Sendromu

Bu da WNT10A genindeki bir mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik özellikler arasında yaygın avuç içi ve ayak tabanı keratozu, hipodonti, hipotrikoz, tırnak distrofisi ve çok sayıda periorbital ve göz kapağı apokrin hidrokistoması bulunur. Bu hastalarda melanom dışı deri kanseri riski vardır ve yakından izlenmelidir [176].

5.2.3.Tp63 Yolu Bozuklukları

5.2.3.1. EEC Sendromu

Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık dudak/damak tip 3 (EEC3) sendromu, TP63'ün DNA bağlama alanındaki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir bozukluktur [152, 177].

Karakteristik özellikler arasında el/ayak deformitesi (ektrodaktili), seyrek, kalın ve kuru açık renkli saçlar, seyrek kaşlar ve kirpikler, ince ve kırılgan tırnaklar, değişken terleme ile birlikte kserozis ve yarık dudak/damak bulunur. Diğer özellikler arasında diş anomalileri, orta yüz hipoplazisi, sindaktili, oligodaktili, gözyaşı kanallarının yokluğu (keratit, blefarit, dakrosistit, kornea ülserlerine yol açar), genitoüriner anomaliler ve endokrin anormallikler yer alır [149, 178].

TP63 ile ilişkili bozukluklarda önemli klinik örtüşme ve değişkenlik vardır. Bu aile içindeki diğer sendromların dikkate alınması gereklidir. Genel olarak prognoz iyidir [152].

5.2.3.2. Uzuv-Meme Sendromu (LMS) ve Akro-Dermato-Ungual-Lakrimal-Diş (ADULT) Sendromu

Bu iki bozukluk da farklı bölgelerdeki TP63 mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Daha önce LMS'nin, EEC sendromuna kıyasla, ağırlıklı olarak meme ve meme ucu hipoplazisi, uzuv anomalileri ve yarık dudak yerine bifid uvula veya yarık damak ile ortaya çıktığı düşünülüyordu. Öte yandan ADULT sendromunun yarık dudak/damak içermediği ve EEC sendromuna benzer diğer özelliklerin yanı sıra dermatit ve yaygın çillerle ortaya çıktığı söyleniyordu. Bununla birlikte, son literatür bu üç hastalık arasında önemli bir örtüşme olduğunu göstermiştir; bu da bu bozuklukların TP63 sendromu altında gruplandırılması sorusunu gündeme getirmektedir [152].

5.2.3.3. Ankiloblefaron-Ektodermal Defektler-Yarık Dudak/Damak (AEC) Sendromu

Hay-Wells sendromu olarak da bilinen ankiloblefaron-ektodermal defektler-yarık dudak/damak sendromu, TP63'ün N-terminal alanındaki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir bozukluktur [179]. Yenidoğanlarda genellikle kollodyum membran görülür, ardından konjenital eritrodermi gelişir. Doğumda çoğunlukla kafa derisini etkileyen yüzeysel deri erozyonları da mevcuttur ve bu durum enfeksiyon, sepsis, elektrolit dengesizlikleri, şiddetli yara izi ve alopesiye yol açabilir. Saç, tırnak ve değişen derecelerde terleme anormallikleri görülebilir. Karakteristik özellik ankiloblefaron filiforme adnatum'dur (göz kapaklarının birleşmesi). Gözyaşı kanalları genellikle yoktur. Neredeyse tüm vakalarda yarık dudak ve/veya damak görülür. Diğer yüz özellikleri arasında orta yüz hipoplazisi, diş anomalileri, hipospadias (penis ucunda olması gereken idrar deliğinin penisin alt tarafında olması)ve sindaktili (el veya ayak parmaklarının birbirine bitişik parmak olarak doğması) ve ektrodaktili (yarık el sendromu) gibi uzuv anomalileri yer alır [152].

Rapp-Hodgkin sendromu, günümüzde AEC sendromunun bir varyantı olarak kabul edilen bir bozukluktur. Rapp-Hodgkin sendromunda ankiloblefaronun olmaması, tek önemli farktır. Kafa derisi erozyonları, AEC'nin diğer p63 bozukluklarından ayırt edilmesine yardımcı olur [180].

Tedavide çok disiplinli bakımın yanı sıra, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yeterli sıvı ve elektrolit takviyesi, besin takviyesi ve antibiyotikler kullanılmaktadır. Nazik temizlik ve cilt nemlendiricileri ile topikal antiseptiklerin uygulanması şarttır. Kollodyon bebek ve yenidoğanlarda tedavi, dikkatli müdahale, nemlendiriciler, yeterli hidrasyon ve ortam sıcaklığı ve neminin korunması şeklinde yapılmalıdır. En kısa sürede ankiloblefaronun cerrahi

olarak düzeltmesi yapılmalıdır. AEC ve EEC sendromları için epidermal kök hücrelerden elde edilen keratinosit tabakaları kullanılarak epidermal defektlerin ve limbal kök hücrelerden elde edilen kornea defektlerinin rejenerasyonunu hedefleyen stratejiler geliştirilmektedir. Bu bağlamda, kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas (CRISPR ile ilişkili), mutasyonun düzeltilmesi için genom düzenlemesinde büyük umut vaat etmektedir. Bunun yanı sıra, p53 reaktivatörü olan PRIMA-1MET'in topikal olarak uygulandığında, AEC sendromlu hastalarda epidermal farklılaşmayı artırdığı ve yara iyileşmesini iyileştirdiği gösterilmiştir [147, 152].

5.2.4. Yapısal Bozukluklar Grubu

5.2.4.1. Hidrotik Ektodermal Displazi

Clouston sendromu olarak da bilinen bu durum, 13. kromozomda bulunan konneksin-30 veya GJB6 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım yoluyla aktarılır [149]. Bu bozukluk, tırnak distrofisi, avuç içi ve ayak tabanında keratoz ve anormal saçlarla karakterizedir. Terleme ve diş yapısı normaldir. Saçlar genellikle ince, kırılgan ve seyrektir; yaş ilerledikçe ilerleyici saç dökülmesi görülür. Kadınlarda genellikle tam saç dökülmesi görülürken, erkeklerde kafa derisinde yamalı saç dökülmesi olur. Kaşlar, kirpikler, koltuk altı ve kasık kılları da etkilenir ve seyrek olur. Tırnaklar distrofik, kısa ve yavaş uzar; ayrıca koni veya üçgen şeklinde, hipoplastik veya yok olabilir. Fotofobi, şaşılık, konjonktivit, blefarit ve erken katarakt gibi oftalmolojik sorunlar da görülebilir [152].

Tanı çoğunlukla klinik olsa da, tanıyı doğrulamak için moleküler genetik testler kullanılabilir. Bu tür vakalarda ayırıcı tanı olarak düşünülebilecek bozukluklar arasında pachyonychia congenita, keratitis-iktiyoz-sağırlık (KID) sendromu ve ektodermal displazi 5, kıl tırnak tipi ve ektodermal displazi 4, saf kıl tırnak tipi gibi diğer ED formları yer almaktadır [181].

Tedavi, palmoplantar keratoderma için esas olarak keratolitikler ve nemlendiriciler içerir. Tretinoin ve minoksidil kombinasyonu, saç büyümesini artırmak için etkili olabilir [147, 181].

5.2.4.2. Ektodermal Displazi-Cilt Kırılganlığı Sendromu

Desmozomal kompleksteki proteinlerden biri olan plakofilin 1'deki bir mutasyondan kaynaklanır. Hipohidroz, tırnak distrofisi, hipotrikoz, palmoplantar keratoderma gibi ektodermal displazi özelliklerinin yanı sıra, cilt kırılganlığı ve erozyonlar gibi epidermoliz büllosa özelliklerini de gösterir [182].

5.2.5. Monilethrix

Bu, saç keratinleri K81 ve K86'daki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalıktır. Klinik olarak kırılgan, hassas saçlar şeklinde kendini gösterir ve dermoskopi veya saç mikroskopisinde düzenli elips şeklinde boncuklanma görülür. Minoksidil ve oral asitretin, değişken sonuçlarla tedavi amacıyla kullanılmıştır [183].

5.3. Genetik Çalışmalar ve Danışmanlık

Çeşitli moleküler yolların ve ilgili genlerin sınıflandırılmasının nihai amacı, kademeli olarak moleküler tanıya doğru ilerlemek ve böylece yeni, hedefe yönelik tedavi yöntemlerine yardımcı olmaktır. Moleküler testler, çoğu hastalıkta spesifik genleri ve mutasyonlarını belirlemek için kullanılabilir. Fiziksel bulgular klasik ise ve aile öyküsü belirli bir kalıtım modeline uygunsa, tek gen testi de düşünülebilir. İlk adım, ilgili genin sekans analizidir, ardından delesyon/duplikasyon analizi yapılır. Ailede bilinen patojenik bir varyant varsa veya ultrasonografide diş tomurcuğu eksikliği veya karakteristik uzuv anomalileri gibi ED'ye işaret eden özellikler mevcutsa, koryon villus örneklemesi veya amniyosentez yoluyla prenatal genetik test de düşünülebilir [152].

Genetik tanı konulduktan sonra danışmanlık çok önemlidir. Örneğin, IP hastalığından etkilenen kadınların mutasyona uğramış geni çocuklarına aktarma olasılığı %50'dir. Canlı doğan çocuklarda beklenen oran yaklaşık olarak %33 etkilenmemiş kız, %33 etkilenmiş kız ve %33 etkilenmemiş erkek şeklindedir [152].

6. Konjenital Pakiyonişi (Pachyonychia Congenita)

Konjenital pakiyonişi (pachyonychia congenita, PC), hipertrofik tırnak distrofisi, ağrılı avuç içi ve ayak tabanı keratozu ve kabarcıklanması, oral lökokeratoz, kıl folikülü ve yağ bezi kistleri (steatosistoma ve ince kıl kistleri dahil), avuç içi ve ayak tabanı hiperhidrozu ve gövde ve ekstremitelerde foliküler keratozlar ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. [184, 185].

PC, beş keratin geninden (KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16 ve KRT17) birindeki otozomal dominant missense mutasyonlarına atfedilen nadir, kalıtsal bir durumdur [186-188]. Keratin proteinleri, tüm epitel hücrelerinin ara filament sitoskeletini oluşturur ve epidermal bütünlüğün korunması, büyüme ve olgunlaşmanın düzenlenmesi için gereklidir. PC, iki tipe ayrılır; daha küçük asidik tip I (Jadassohn-Lewandowsky tipi, K16, K17 genlerindeki mutasyondan kaynaklı) ve daha büyük bazik tip II (Jackson-Lawler tipi, K6a, K6b, K6c genlerindeki mutasyondan kaynaklı) [187-189]. Keratinler, bir tip I keratin

ve bir tip II keratin arasında bir heterodimer oluşturur; örneğin, KRT16-6 ve KRT17-6 heterodimerleri yaralanmaya yanıt olarak ifade edilir [188].

PC'nin dünya genelinde 1000 ila 10.000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir, ancak bildirilmemiş daha fazla kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Hastalık cinsiyet, etnik veya ırksal farklılık göstermez. PC, hastalar üzerinde önemli psikolojik ve mali yükler oluşturmaktadır. Ayak tabanı ağrısı hastalığın en yıpratıcı özelliği olsa da, fiziksel görünümle ilgili sorunlar, hareketsiz bir işte çalışma zorunluluğu ve hareketlilik yardımcıları, manikür cihazları ve/veya ayak sağlığı uzmanı randevuları için yapılan masraflar hastayı etkileyebilir. Ağrıyı ve günlük yaşam üzerindeki etkisini azaltabilecek bir tedaviye olan ihtiyaç giderek artmaktadır [188, 190].

6.1. Sınıflandırma

PC ilk olarak 1906 yılında Jadassohn ve Lewandowski tarafından tanımlanmıştır, ancak vaka raporları bundan öncesine dayanmaktadır. Tarihsel olarak, PC klinik özelliklere göre iki ayrı alt tipe ayrılmıştır; **PC tip 1 (Jadassohn-Lewandowsky)** ve **PC tip 2 (Jackson-Lawler)**. Bununla birlikte, genetik testlerin kullanıma girmesi, genotip-fenotip korelasyonlarına ve moleküler sınıflandırmaya dayalı PC tanılarına yol açmıştır. PC'nin şu anda kabul edilen sınıflandırması, keratin geninin mutasyonuna dayalı 5 alt tip içermektedir; PC-K6a (%39,7 yaygınlık), PCK6b (%9,0), PC-K6c (%3,3), PC-K16 (%32,6) ve PCK17 (%15,5) [186-189].

Hastaların yaklaşık %70'inde PC'nin aile öyküsü bulunurken, geri kalan %30'unda de novo patojenik varyantlar söz konusudur. Tanı, pozitif bir aile öyküsü bağlamında PPK, plantar ağrı ve distrofik tırnak üçlüsü ile konulur ve 5 keratin geninden (KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17) birinde heterozigot patojenik mutasyonun belirlenmesiyle doğrulanır [185, 188].

6.2. Klinik Özellikler

Konjenital pakiyonişi (PC) için klinik tanı kriterleri, ayak tırnağı kalınlaşması, plantar keratoz ve plantar ağrı üçlüsünü içerir. Bu belirtiler, genetik olarak doğrulanmış PC'li bireylerin %97'sinde 10 yaşına kadar vardır [185, 191].

Aşağıdaki klinik belirtiler ve/veya aile öyküsü bulguları olan kişilerde PC şüphesi duyulmalıdır [185];

- Plantar keratoderma
- Plantar ağrı
- Hipertrofik tırnak distrofisi (Onikodistrofi),

- Yaygın steatosistomlar/steatokistler (iyi huylu lezyonlar)
- Oral lökokeratoz
- Foliküler keratozlar
- Palmoplantar hiperhidroz
- Doğumsal veya doğum öncesi dişler
- Palmoplantar keratoderma (Avuç içi ve ayak tabanı keratozu, PPK)

PC'de rol oynayan keratin genleri normalde epitelin üst katmanlarında ifade edilir ve yaralanmaya veya çevresel strese yanıt olarak güçlü bir şekilde indüklenir. Odaklanmış PPK genellikle bir çocuk yürümeye başladıktan sonra yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar. Nasırlar tipik olarak plantar ve/veya palmar yüzeylerdeki basınç noktalarında belirgin hiperkeratoz ve epidermal kalınlaşma ile gelişir. Nasır içinde kan kırmızısı veya koyu kırmızı lekeler (1-2 mm) şeklinde görünen nörovasküler yapılar gelişebilir ve aşırı ağrı ile ilişkilidir, bu da yakındaki bir periferik duyu siniriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hiperhidroz PPK'ya eşlik edebilir ve birçok hasta aralıklı kaşıntı bildirmektedir, bu kaşıntı en sık nasır bölgesini etkiler [185, 186, 188, 192].

6.2.1. Ayak Tabanı Ağrısı (Plantar Ağrı)

Ayak tabanı ağrısı, PC'nin en rahatsız edici özelliğidir. Şiddetli ağrı, sürekli veya aralıklı olarak hareketlilik yardımcılarının (koltuk değneği, baston veya tekerlekli sandalye) kullanılmasını gerektirebilir veya hastalar destek için mobilyalara veya insanlara yaslanmak zorunda kalabilir. Bazı hastalar ağrı nedeniyle zaman zaman sürünmek zorunda kaldıklarını bildirmektedir. Bu ağrının etiyolojisine ilişkin hipotezler arasında subepidermal kabarcıkların gelişmesi, doku hasarına bağlı nosiseptif ağrı ve hasar görmüş periferik duyu sinirlerine bağlı nöropatik ağrı yer almaktadır. Ağrının şiddeti alt tipler ve hastalar arasında değişmekle birlikte, tüm hastalar kronik, şiddetli ağrı yaşamaktadır. Hastalar sıklıkla ayak tabanı ağrısının şiddetinin daha sıcak ve nemli havalarda daha serin havalara göre daha kötü olduğunu bildirmektedir. Bunun ardındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, olası nedenler arasında artmış inflamasyon, TRPV3'ün aşırı ekspresyonu veya artmış terleme yer alabilir [187, 188, 193].

6.2.2. Hipertrofik Tırnak Distrofisi (Onikodistrofi)

Hipertrofik tırnak distrofisi, PC'nin ilk fark edilen özelliklerinden biridir. Genellikle yaşamın ilk aylarında fark edilir. Ayak tırnaklarını ve el tırnaklarını etkileyebilir ve tüm tırnakları, birden fazla tırnağı veya tek tek tırnakları içerebilir. İki ana tırnak fenotipi, tam uzunluğa kadar uzayan ve belirgin

distal hiperkeratozdan kaynaklanan yukarı doğru eğimli tırnaklardır veya hiperkeratozun eğimli bir bölgesine ve açıkta kalan distal parmak ucuna sahip tırnaklardır. Diğer tırnak anormallikleri arasında tekrarlayan kıymık kanamaları, paronişi ve bakteriyel veya fungal tırnak enfeksiyonları bulunur; bunlar distrofik tırnakların varlığında tanısal bir zorluk oluşturabilir [185-188].

6.2.3. Oral Lökokeratoz

Mukoza zarlarının lökokeratozu, dil ve yanaklarda kalınlaşmış beyaz lekeler şeklinde ortaya çıkar ve en sık PC-K6a'da görülür. Bebeklerde *Candida albicans* enfeksiyonu ile karıştırılabilir ve beslenme sırasında emmeyi etkileyebilir. Şiddetli vakalarda, lökokeratoz laringeal yüzeyleri de etkileyebilir ve bu da ses kısıklığı şeklinde kendini gösterir. Büyük laringeal lezyonlar, nadir durumlarda, bebeklerde yaşamı tehdit eden solunum yolu tıkanıklığına neden olabilir ve üst solunum yolu enfeksiyonu tarafından tetiklenebilir [185, 186, 188, 194].

6.2.4. Doğum Öncesi/Doğumsal Dişler

Doğum öncesi veya doğumsal dişler, PC'de, özellikle PC-K17'de nadiren görülür; ancak daha sonraki süt ve kalıcı diş oluşumu normaldir. Ek olarak, PCK6a, PC-K6b ve PC-K6c hastalarının diş çürümesi riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. PC'li bebekler, yemek yeme veya yutmanın başlangıcında çene veya kulak yakınında 15-25 saniye süren aşırı bir ağrı olan ilk ısırık sendromu yaşayabilirler. Bu durum en sık 4-12 yaş arası PC-K6a'lı çocuklarda görülür ve yemek yemede zorluklara neden olabilir. Genellikle kendiliğinden geçer [185, 188, 195].

6.2.5. Diğer Deri Belirtileri

Bazı PC hastalarında, çoğunlukla dirseklerde, dizlerde ve gövdede foliküler hiperkeratoz görülür. Çocukluk ve ergenlik döneminde en şiddetlidir ancak yetişkinlikte iyileşir. Tüy kistleri ve steatosistomalar dahil olmak üzere kıl folikülü ve yağ bezi kistleri yaygındır ve neredeyse tüm PC-K17 hastalarında görülür. Steatosistoma multipleks (SM), KRT17'deki mutasyonlardan kaynaklanan ve ergenlik döneminde başlayan yaygın steatosistomalar ve hafif tırnak tutulumu ile karakterize edilen, ancak hafif veya hiç ilişkili PPK bulunmayan bir genodermatozdur. Bir aile içindeki aynı heterozigot patojenik KRT17 varyantı, bazı aile üyelerinde PC, diğerlerinde ise SM ile ortaya çıkabilir ve aynı genetik varyant için fenotipik heterojenite gösterebilir. Hidradenitis suppurativa'nın PC ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. IPCRR'ye yapılan son bir ankette, katılımcıların %25,9'unun HS ile ilişkili özellikler bildirdiği ve %43'ünün PC-K17'ye sahip olduğu bulunmuştur. KRT17, yağ bezlerinde ve

kıl foliküllerinde yüksek oranda ifade edilir ve mutasyonlar, koltuk altı gibi kıvrım bölgelerinde iltihaplı kistlere neden olabilir [185, 186, 188].

6.3. Ayırıcı Tanı

Tanı, tipik klinik semptom ve belirtilerin varlığına dayanarak konulabilir, ancak kesin tanı için genetik test gereklidir [188].

Clouston sendromu, gap junction proteini connexin-30'u kodlayan GJB6 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. PC'de yaygın bir alternatif tanıdır. Hipotrikoz, tırnak kalınlaşması ve diskromi ile karakterizedir ve bazen PPK ile ilişkilidir. Hastada saç anormallikleri ve plantar ağrı olmaması durumunda dikkate alınmalıdır [185, 188, 196].

Ağrılı PPK, TRPV3 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal dominant kalıtımlı bir durum olan Olmsted sendromunun önemli bir özelliğidir. PC'den farklı olarak, Olmsted sendromu ayrıca periorifisyal keratotik plaklar, sakatlayıcı PPK, alopesi ve dijital otoamputasyona neden olabilen daraltıcı dijital bantlarla da ortaya çıkabilir. Ancak Olmsted sendromunun daha hafif vakaları PC'ye benzeyebilir [185, 188, 197].

Noktasal PPK tip 1, birleşen lezyonlar nedeniyle ağrılı ve fokal bir PPK olarak da ortaya çıkabilir. Desmogelin 1 (DSG1) genindeki mutasyonlar belirgin fenotipik varyasyonla PPK'ya neden olabilir. Bunlar arasında ağrılı, fokal plantar keratoderma ve çizgili palmar keratoderma bulunur, ancak genellikle tırnak değişiklikleri yoktur [185, 188, 198].

Erken yaşlarda PPK ile ortaya çıkan yaygın epidermolitik PPK, ağrılı olabilir ve hiperhidroz ile ilişkilidir, ancak dağılımı fokal değil, yaygındır. PPK üzerinde kabarcıklanma gösteren çocuklarda, PC, epidermolizis bullosa simpleks (EBS) ile karıştırılabilir; ancak EBS, PC'de gözlemlenen karakteristik tırnak değişikliklerini göstermez. Diskeratozis konjenita, tırnak distrofisi, hiperhidroz ve oral lökoplaki gibi PC ile örtüşen özelliklere sahiptir; ancak retiküler fleksural hiperpigmentasyon ve kemik iliği yetmezliği gibi ayırt edici özelliklere de sahiptir [188].

PC'de hipertrofik tırnak distrofisi, onikomikoz veya dermatofitlerle olası eş enfeksiyonla karıştırılabilir. Tırnak görünümünde bir değişiklik olduğunda veya tek tırnaklar etkilendiğinde tırnak enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik olarak, dermatofit enfeksiyonu, otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi ve sistemik mukokutanöz kandidiyazis vakaları dışında tüm tırnakları etkilemez; bu vakalarda enfeksiyon tüm tırnakları etkileyebilir. Durumun nedeninin enfeksiyon olup olmadığını veya distrofik tırnaklarla birlikte olup olmadığını belirlemek için kazıntı

örnekleri alınmalıdır. PPK veya PC'nin diğer özelliklerinin bulunmadığı, distrofik tırnaklara neden olan diğer sendromlar arasında tırnak sedef hastalığı, yirmi tırnak distrofisi, sarı tırnak sendromu, ailesel onikogrifoz ve sendromsuz konjenital tırnak bozukluğu yer alır. Benzer şekilde, distrofik tırnaklar veya PPK yokluğunda oral lökokeratoz, olası Candida albicans enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır [188, 199].

6.4. Tedavi

Şu anda PC için bir tedavi veya hedefli bir yöntem bulunmamaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. PC'nin belirtilerinin tedavisi hastanın tercihine bağlıdır ve yaşam tarzı değişiklikleri, mekanik teknikler ve semptomatik rahatlamadan oluşur. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durum olarak, empatik bir yaklaşım ve destek hayati önem taşır [188].

6.4.1. Keratoderma

Keratoderma, nasırların düzenli olarak törpülenmesi, öğütülmesi, kesilmesi veya kırpılmasıyla mekanik olarak tedavi edilebilir. Hastalar genellikle bunu jilet, neşter, makas, soyma bıçağı, zımpara tahtası, ponza taşı ve özel ayak törpüleri ile kendileri yapmayı tercih ederler veya mümkünse bir podoloğu ziyaret edebilirler. Nasırların törpülenmesi görünümü ve plantar ağrıyı iyileştirirken, paradoksal olarak aşırı törpüleme plantar ağrıyı kötüleştirebilir. Nasırların törpülenme sıklığı ve yöntemi hastanın tercihine bağlıdır ve hastalar farklı faydalar bildirmektedir [185, 188, 200].

Keratolitik içerenler (üre %40, salisilik asit %10-20 veya laktik asit gibi) dahil olmak üzere topikal nemlendiriciler bazı faydalar sağlayabilir. Acitretin ve isotretinoin dahil olmak üzere retinoidler (oral A vitamini türevleri) hiperkeratozun incelmesine neden olabilir, ancak birçok hasta ciltte kabarcıklanma ve plantar ağrıda artış bildirmekte ve bu da tedavinin kesilmesine yol açmaktadır. Acitretin oldukça teratojeniktir ve 3 yıllık bir arınma süresi gerektirir, bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlar için uygun olmayabilir [188, 201].

Ağızdan alınan retinoidler, keratodermayı azaltırken altta yatan kabarcıklanmayı ve cildin kırılganlığını etkilemez; bazen de ağrıyı artırabilir. Dozajın dikkatli bir şekilde ayarlanması gereklidir [185, 202].

6.4.2. Ağrı

Yaşam tarzı düzenlemeleri, rahat ayakkabılar ve ortezler giyerek, ayakta durmayı gerektiren aktiviteleri sınırlayarak ve baston, koltuk değneği, dört tekerlekli yürüteç ve/veya tekerlekli sandalye gibi yürüme yardımcıları kullanarak

sürtünmeyi ve travmayı azaltmaya odaklanır. Kilo vermek ve/veya sağlıklı vücut ağırlığının korunması, nasır bölgelerindeki basıncı ve sürtünmeyi azaltabilir; ancak, kilo kaybına yönelik tasarlanmış çoğu egzersiz programı, egzersiz sırasında oluşan ağrı nedeniyle zordur. Bazı hastalar, amitriptilin, gabapentin veya pregabalin gibi basit analjezikler veya nöropatik ajanlar kullanarak ağrının semptomatik olarak giderilmesini tercih eder. Şiddetli vakalarda bir ağrı uzmanıyla görüşmek faydalı olabilir [185, 188, 203].

6.4.3. Tırnaklar

PC'deki distrofik tırnaklar enfekte olabilir veya travmaya uğrayarak ağrıya yol açabilir. Birçok hasta tırnak distrofisini törpüleme veya tırnak kesme yoluyla kontrol altına alır. Genellikle sürüntü veya kazıntı yoluyla tanı ve bakteriyel ve fungal tırnak enfeksiyonlarının sistemik antibiyotik veya antifungal ile tedavisi gereklidir. Seyreltilmiş çamaşır suyu içinde periyodik olarak bekletme enfeksiyon sıklığını azaltabilir, ancak klinik çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Özellikle sorunlu tırnaklar için hastalar cerrahi olarak çıkarılmasını tercih edebilir, ancak tırnakların yeniden uzama olasılığı da vardır [185, 188, 200].

6.4.4. Oral Lökokeratoz

Oral lökokeratoz, diş fırçasıyla sık ve nazik fırçalama ve iyi ağız hijyeni ile yönetilebilir. Çoğu vaka müdahale olmadan düzelir ve oral antibiyotiklerle iyileşme raporları vardır, bu da bakteriyel bir unsurun varlığını düşündürmektedir. Laringeal tutulumlu lökokeratoz, en çok PC-K6a'lı çocuklarda bildirilmiştir ve ses kısıklığı ve nefes darlığı ile birlikte görülebilir ve bir kulak burun boğaz cerrahı tarafından değerlendirilmelidir. Düzenli izleme ve erken araştırma, tanı ve müdahale solunum güçlüğünün yaşamı tehdit eden komplikasyonlarını önleyebilir. Paradoksal olarak, laringe yönelik cerrahi müdahaleler durumu kötüleştirebilir. Çocuklar ve bebekler ayrıca yeme/beslenme güçlükleri açısından yakından izlenmelidir. Beslenme güçlükleri durumunda, koyulaştırılmış mama kullanımı, şırınga ile besleme veya daha büyük delikli bir biberon kullanımı faydalı olabilir [185, 188, 194].

6.4.5. Diğer Belirtilerin Tedavisi

Kılcal damar kistleri (SM dahil) tedavisinde insizyon ve drenaj veya eksizyon kullanılabilir. Foliküler hiperkeratoz için keratolitik nemlendiriciler (laktik asit, salisilik asit, üre) veya alfa-hidroksi asit kremleri denenmiş ve farklı başarı oranları elde edilmiştir. Plantar hiperhidrozu gidermek için, nem emici çoraplar veya gümüş çoraplar faydalı olabilir [185, 188, 200].

6.4.6. Genetik Danışmanlık

Hastalar, özellikle aile planlaması konusunda destek ve rehberlik için genetik uzmanlarına veya genetik danışmanlara yönlendirilmelidir. Çocuklarda PC'yi önlemek için tüp bebek, implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) ve seçici embriyo transferi kullanılabilir. Bu, birçok etik sorunu olan tartışmalı, zaman alıcı ve pahalı bir seçenektir. PC'de PGD, genetik tanı gerektirir ve genellikle ciddi ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen belirtileri olan hastalar tarafından tercih edilir. Karar verme süreci, genetik ekiplerden uzman görüşü alınarak yönlendirilmelidir [188].

6.4.7. Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

Tarihsel olarak nadir bir hastalık olması nedeniyle klinik araştırmalar tarafından yeterince ele alınmadığından PC için etkili bir tedavi bulunmaktadır. PC'nin patogenezi ve genetik temeli hakkındaki anlayışın artmasının ardından, PC Projesi ve IPCRR'nin işbirliğiyle birçok yeni tedavi klinik değerlendirme aşamalarındadır [188].

mTOR inhibitörü sirolimus (rapamisin), insan keratinosit hücre hatlarında KRT6A ekspresyonunu seçici olarak azaltır. Oral sirolimus, ruhsatsız bir çalışmada üç hastada nörovasküler yapıları ve keratodermayı önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, ancak sistemik yan etkileri tolere edilemediği bildirilmiştir. İki PCK6a hastasının vaka raporunda, topikal sirolimusun plantar ağrıyı azalttığı da bildirilmiştir. Şu anda ilaç firması tarafından desteklenen bir faz IIIb çalışması, topikal rapamisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktadır (bkz. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05180708). [188, 204, 205].

Statinlerin, Stat1 aracılığıyla KRT6A ekspresyonunu azalttığı ve özellikle çocuklarda hiperkeratoz ve plantar ağrıda azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlar plasebo kontrollü randomize kontrollü bir çalışmada doğrulanmamıştır [206, 207].

Botulinum toksin tip A ile yapılan plantar enjeksiyonların, PC-K6a ve PC-K16'da terlemenin inhibisyonu ve epidermal hasarı, kabarcıklanmayı, keratoderma ve plantar ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, lokal anestezik sinir bloğu gerektiren tekrarlanan ve ağrılı uygulamalar gerektirir ve raporlar az sayıda vakayla sınırlıdır [205, 207, 208].

Kısa interfere RNA (siRNA) yaklaşımları hematolojide başarıyla kullanılmış ve PC'de, bir hastada yapılan vücut çalışmasında plantar kallusu azaltmak için KRT6A'yı seçici olarak inhibe etmek amacıyla lezyon içi enjeksiyon

yoluyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, enjeksiyon yeri ağrısı bu yaklaşımı sınırlamaktadır [186, 204, 205].

PC'den etkilenen ciltte TRPV3 ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı aktivitesi vardır. Oral EGFR inhibitörleri erlotinib ve lapatinib, yakın zamanda yapılan iki vakada hiperkeratozu ve plantar ağrıyı azaltmıştır. Topikal seçici bir TRPV3 antagonisti de klinik denemelerin erken aşamalarındadır (bkz. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05435638) [188, 201, 205].

Kapsaisin, duyusal sinirleri uyararak ve ardından duyarsızlaştırarak topikal analjezi sağlayan bir TRPV1 agonistidir. %8'lik kapsaisin içeren deri yamaları (Qutenza 179 mg), şiddetli PC'si olan yetişkin bir hastada ağrılı plantar keratodermanın acil tedavisinde kullanılmıştır. Her iki ayak tabanına 10 ay arayla iki uygulama yapıldı ve ağrı 4 ay boyunca %20 (ilk uygulama) ve %10 (ikinci uygulama) oranında azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastanın yaşam kalitesi üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığı; ağrılı ataklar ve yürüme mesafesi değişmeden kaldığı rapor edilmiştir. Genel olarak, bu tedavi nispeten iyi bir yaklaşım sergilese de çok az etkisi olmuştur [205].

Kaynakça

1. Akay, T. (2019). *Genel Histoloji* (10. baskı). Palme Yayıncılık, Ankara. ISBN: 978-605-282-284-5.
2. Kierszenbaum, A.L. ve Tres, L.L. (2020). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi; Patolojiye Giriş* (4th ed.). Demir, R. (Çeviri Ed.). Palme Yayıncılık, Ankara. ISBN: 978-605-282-569-3.
3. Junqueira, L.C. ve Carneiro, J. (2009). *Temel Histoloji: Text & Atlas* (11th ed.). Solakoğlu, S. ve Aytekin, Y. (Çeviri Eds.). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. ISBN: 978-07-144091-2.
4. Kolarsick, P. A., Ann Kolarsick, M. & Goodwin, C. (2006). *Anatomy and physiology of the skin*. J. Dermatol. Nurses Assoc. 3, 203–213. DOI: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98
5. Moreci, R. S. & Lechler, T. (2020). *Epidermal structure and differentiation*. Curr. Biol. 30, R144–R149.
6. Eşrefoğlu, M. (2016). *Özel Histoloji* (2. baskı). İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. ISBN: 978-605-4949-50-2
7. Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I.L.C., Fine, J.-D., Harper, N., Has, C., Magin, T.M., Marinkovich, M.P., Marshall, J.F., McGrath, J.A., Mellerio, J.E., Polson, R. and Heagerty, A.H., (2020). *Epidermolysis bullosa*. Nature Reviews, Disease Primers. Article citation ID: (2020)6:78
8. Marinkovich, M.P. (2008). *Epidermolysis bullosa*. eMedicine Specialties: Dermatology.
9. Mallipeddi, R. (2002). *Epidermolysis bullosa and cancer.* Clinical and Experimental Dermatology, 27, 616–623. https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01130.x
10. Prodinger, C., Reichelt, J., Bauer, J.W., Laimer, M. (2019). *Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment.* Experimental Dermatology, 28:1176–1189. https://doi.org/10.1111/exd.13979
11. Fine, J-D. (2010). Inherited epidermolysis bullosa. *Fine Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5:12. http://www.ojrd.com/content/5/1/12
12. Has, C., Bauer, J.W., Bodemer, C., Bolling, M.C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J.-D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M.P., Martinez, A.E., McGrath, J.A., Moss, C., Murrell, D.F., Palisson, F., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., Woodley, D.T., Zambruno, G., Mellerio, J.E. (2020a). *Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility.* British Journal of Dermatology, 183)4):614–627, https://doi.org/10.1111/bjd.18921
13. Fine, J-D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R.A.J. Bauer, E.A., Bauer, J.W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M.F., Leigh, I., Marinkovich, M.P., Martinez, A.E., McGrath J.A., Mellerio, J.E.,

Moss, C., Murrell, D.F., Shimizu, H., Uitto, J., Woodley, D., Zambruno, G., (2014). Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70 (4), 1103–1126. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903

14. Shimizu H, Sato M, Ban M, Kitajima, Y., Ishizaki, S. Harada, T., Bruckner-Tuderman, L., Fine, J.-D., Burgeson, R., Kon, A., McGrath, J.A., Christiano, A.M., Nishikawa, T. (1997). Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrome distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*, 133 (9):1111-1117. doi:10.1001/archderm.1997.03890450057007
15. Fine, J.-D., (2016). Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 152;(11):1231-1238. doi:10.1001/jamadermatol.2016.2473.
16. Bruckner-Tuderman, L. ve Has, C. (2014). Disorders of the cutaneous basement membrane zone—the paradigm of epidermolysis bullosa. Matrix Biol. 33, 29–34. 10.1016/j.matbio.2013.07.007.
17. Bolling, M.C., Jongbloed, J.D.H., Boven, L.G., Diercks, G.F.H., Smith, F.J.D., McLean, W.H.I., Jonkman, M.F. (2014). Plectin mutations underlie epidermolysis bullosa simplex in 8% of patients. *J. Invest. Dermatol.* 134, 273–276. doi:10.1038/jid.2013.277
18. Natsuga, K., Nishie, W., Shinkuma, S., Arita, K., Nakamura, H., Ohyama, M., Osaka, H., Kambara, T., Hirako, Y. and Shimizu, H. (2010). Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mutat.* 31, E1687–E1698. https://doi.org/10.1002/humu.21330
19. Lee, J.Y.W., Liu, L., Hsu, C.-K., Aristodemou, S., Ozoemena, L., Ogboli, M., Moss, C., Martinez, A.E., Mellerio, J.E., McGrath, J.A. (2017). Mutations in KLHL24 add to the molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex. *J. Invest. Dermatol.* 137, 1378–1380. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.004
20. Kroeger, J.K., Hofmann, S.C., Leppert, J., Has, C. ve Franzke, C.-W. (2017). Amino acid duplication in the coiledcoil structure of collagen XVII alters its maturation and trimerization causing mild junctional epidermolysis bullosa. *Hum. Mol. Genet*. 26, 479–488. https://doi.org/10.1093/hmg/ddw404
21. Posteraro, P., De Luca, N., Meneguzzi, G., El Hachem, M., Angelo, C., Gobello, T., Tadini, G., Zambruno, G., Castiglia, D. (2004). Laminin-5 mutational analysis in an Italian cohort of patients with junctional epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 123, 639–648. https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23302.x

22. Wright, J. T., Carrion, I. A. ve Morris, C. (2015). The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J. Dent. Res.* 94 (1), 52–61. https://doi.org/10.1177/0022034514556708

23. Has, C., Castiglia, D., del Rio, M., Diez, M.G., Piccinni, E., Kiritsi, D., Kohlhase, J., Itin, P., Martin, L., Fischer, J., Zambruno, G., Bruckner-Tuderman, L. (2011). Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum. Mutat*. 32, 1204–1212. https://doi.org/10.1002/humu.21576

24. Guerrero-Aspizua, S., Conti, C.J., Escamez, M.J., Castiglia, D., Zambruno, G., Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Requena, L., Itin, P., Tadini, G., Yordanova, I., Martin, L., Uitto, J., Has, C. & Del Rio, M. (2019). Assessment of the risk and characterization of non-melanoma skin cancer in Kindler syndrome: study of a series of 91 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 14, 183. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1158-6

25. Rognoni, E., Ruppert, R. & Fässler, R. (2016). The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J. Cell Sci*. 129, 17–27. https://doi.org/10.1242/jcs.161190

26. Has, C., Liu, L., Bolling, M.C., Charlesworth, A.V., El Hachem, M., Escámez, M.J., Fuentes, I., Büchel, S., Hiremagalore, R., Pohla-Gubo, G., van den Akker, P.C., Wertheim-Tysarowska, K., Zambruno, G. (2020b). Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br. J. Dermatol.* 182, 574–592. doi: 10.1111/bjd.18128

27. Has, C. and He, Y. (2016). Research techniques made simple: immunofluorescence antigen mapping in epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol*. 136, e65–e71. https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.093

28. Yiasemides, E., Walton, J., Marr, P., Villanueva, E.V. and Murrell, D.F. (2006). A. comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am. J. Dermatopathol*. 28, 387–394. DOI: 10.1097/01.dad.0000211510.44865.6d

29. Intong, L. R. A. and Murrell, D.F. (2010). How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. *Dermatol. Clin.* 28, 197–200. DOI: 10.1016/j.det.2009.12.002

30. Petronius, D., Bergman, R., Ben Izhak, O., Leiba, R. ve Sprecher, E. (2003). A comparative study of immunohistochemistry and electron microscopy used in the diagnosis of epidermolysis bullosa. Am. J. Dermatopathol. 25, 198–203.

31. Takeichi, T., Liu, L., Fong, K., Ozoemena, L., McMillan, J.R., Salam, A., Campbell, P., Akiyama, M., Mellerio, J.E., McLean, W.H.I., Simpson, M.A., McGrath, J.A. (2015). Whole-exome sequencing improves mutation detection in a diagnostic epidermolysis bullosa laboratory. *Br. J. Dermatol*. 172, 94–100. https://doi.org/10.1111/bjd.13190

32. Vahidnezhad, H., Youssefian, L., Saeidian, A.H., Touati, A., Sotoudeh, S., Abiri, M., Barzegar, M., Aghazadeh, N., Mahmoudi, H., Norouz-Zadeh, S., Hamid, M., Zahabiyon, M., Bagherian, H., Zeinali, S., Fortina, P., Uitto, J. (2017). Multigene next-generation sequencing panel identifies pathogenic variants in patients with unknown subtype of epidermolysis bullosa: subclassification with prognostic implications. *J. Invest. Dermatol*. 137, 2649–2652. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.830

33. Fine J-D: Surveillance for extracutaneous complications. Fine J-D, Hintner H. (Eds). *Life with Epidermolysis Bullosa: Etiology, Diagnosis, and Multidisciplinary Care and Therapy* Wien New York: Springer Verlag GmbH; 2009:311-312.

34. Ferrari S, Pellegrini G, Matsui T, Mavilio F, De Luca M. (2006). Towards a gene therapy clinical trial for epidermolysis bullosa. *Rev Recent Clin Trials*, 1:155-162. https://doi.org/10.2174/157488706776876472

35. Remington, J., Wang, X., Hou, Y., Zhou, H., Burnett, J., Muirhead, T., Uitto, J., Keene, D.R., Woodley, D.T. (2009). Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*, 17:26-33. DOI: 10.1038/mt.2008.234

36. Fine J-D. (2007). Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin b4. *Ann NY Acad Sci,* 1112:396-406. https://doi.org/10.1196/annals.1415.017

37. Vahlquist, A. Ganemo, A. and Virtanen, M. (2008). Congenital ichthyosis: An overweiv of currennt and emerging therapies. *Acta. Derm. Venereol*, 88:4-4.

38. Takeichi, T. and Akiyama, M. (2016). Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *Journal of Dermatology;* 43: 242–251 doi: 10.1111/1346-8138.13243

39. Oji, V. and Traupe, H. (2009). Ichthyosis: Clinical Manifestations and Practical Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*, 10(6):351-364. Doi:1175-0561/09/0006-0351/$49.95/0

40. Joosten, M.D.W., Clabbers, J.M.K., Jonca, N., Mazereeuw-Hautier, J. and Gostyński, A.H. (2022). New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17:269. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02430-6

41. Gutiérrez-Cerrajero, C., Hernández-Martín, A., Sprecher, E., Paller, A.S., Akiyama, M. and González-Sarmient, R. (2023). Ichthyosis. *Nature reviews disease primers.* 9:2. https://doi.org/10.1038/s41572-022-00412-3

42. Patel, N., Spencer, L.A., English, J.C., and Zirwas, M.J. (2006). Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol.* doi:10.1016/j.jaad.2006.04.047. 55(4):647-656.

43. Schmuth, M., Martinz, V., Janecke, A.R., Fauth, C., Schossig, A., Zschocke, J. & Gruber, R. (2012). Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur. J. Hum. Genet.* 21, 123–133. doi:10.1038/ejhg.2012.121

44. Mazereeuw-Hautier, J., Vahlquist, A., Traupe, H., Bygum, A., Amaro, C., Aldwin, M., Audouze, A., Bodemer, C., Bourrat, E., Diociaiuti, A., Dolenc-Voljc, M., Dreyfus, I., El Hachem, M., Fischer, J., Gånemo, A., Gouveia, C., Gruber, R., Hadj-Rabia, S., Hohl, D., Jonca,N., Ezzedine, K., Maier, D., Malhotra, R., Rodriguez, M., Ott, H., Paige, D.G., Pietrzak, A., Poot, F., Schmuth, M., Sitek, J.C., Steijlen, P., Wehr, G., Moreen, M., O'Toole, E.A., Oji, V. and Hernandez-Martin, A. (2019a). Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br. J. Dermatol*. 180, 272–281. https://doi.org/10.1111/bjd.17203

45. Mazereeuw-Hautier, J., Hernández-Martín, A., O'Toole, E.A., Bygum, A., Amaro, C., Aldwin, M., Audouze, A., Bodemer, C., Bourrat, E., Diociaiuti, A., Dolenc-Voljč, M., Dreyfus, I., El Hachem, M., Fischer, J., Ganemo, A., Gouveia, C., Gruber, R., Hadj-Rabia, S., Hohl, D., Jonca, N., Ezzedine, K., Maier, D., Malhotra, R., Rodriguez, M., Ott, H., Paige, D.G., Pietrzak, A., Poot, F., Schmuth, M., Sitek, J.C., Steijlen, P., Wehr, G., Moreen, M., Vahlquist, A., Traupe, H. and Oji, V. (2019b). Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br. J. Dermatol*. 180, 484–495. https://doi.org/10.1111/bjd.16882

46. Yoneda K. (. 2016). Inherited ichthyosis: syndromic forms. *J Dermatol*, 43(3):252–63. https://doi.org/10.1111/1346-8138.13284

47.Oji, V., Tadini, G., Akiyama, M., Bardon, C.B., Bodemer, C., Bourrat, E., Coudiere, P., DiGiovanna, J.J., Elias, P., Fischer, J., Fleckman, P., Gina, M., Harper, J., Hashimoto, T., Hausser, I., Hennies, H.C., Hohl, D., Hovnanian, A., Ishida-Yamamoto, A., Jacyk, W.K., … Traupe, H. (2010). Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol*; 63:607–641. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020

48. Traupe, H., Fischer, J. and Oji, V. (2014). Nonsyndromic types of ichthyoses-an update. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 12, 109–121. https://doi.org/10.1111/ddg.12229

49. Shibata, A. and Akiyama, M. (2015). Epidemiology, medical genetics, diagnosis and treatment of harlequin ichthyosis in Japan. *Pediatr. Int.* 57, 516–522. https://doi.org/10.1111/ped.12638

50. Elias, P.M., Crumrine, D., Rassner, U., Hachem, J.-P., Menon, G.K., Man, W., Choy, M.H.W., Leypoldt, L., Feingold, K.R. and Williams, M.L. (2004). Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J. Invest. Dermatol*. 122, 314–319. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.22258.x

51. Chavanas, S., Bodemer, C., Rochat, A., Hamel-Teillac, D., Ali, M., Irvine, A.D., Bonafé, J.-L., Wilkinson, J., Taïeb, A., Barrandon, Y., Harper, J.I., de Prost, Y. & Hovnanian, A. (2000). Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat. Genet*. 25, 141–142.

52. Jansen, G.A., Oftnan, R., Ferdinandusse, S., Ijlst, L., Muijsers, A.O., Skjeldal, O.H., Stokke, O., Jakobs, C., Besley, G.T.N., Wraith, J.E. & Wanders, R.A.J. (1997). Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. *Nat. Genet*. 17, 190–193

53. De Laurenzi, V., Rogers, G.R., Hamrock, D.J., Marekov, L.N., Steinert, P.M., Compton, J.G., Markova, N. & Rizzo, W.B. (1996). Sjögren–Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat. Genet*. 12, 52–57

54. Ng, B.G., Hackmann, K., Jones, M.A., Eroshkin, A.M., He, P., Wiliams, R., Bhide, S., Cantagrel, V., Gleeson, J.G., Paller, A.S., Schnur, R.E., Tinschert, S. Zunich, J., Hegde, M.R. and Freeze, H.H. (2012). Mutations in the glycosylphosphatidylinositol gene PIGL cause CHIME syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 90, 685–688. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.02.010

55. Simpson, J.K., Martinez-Queipo, M., Onoufriadis, A., Tso, S., Glass, E., Liu, L., Higashino, T., Scott, W., Tierney, C., Simpson, M.A., Desomchoke, R., Youssefian, L., SaeIdian, A.H., Vahidnezhad, H., Bisquera, A., Ravenscroft, J., Moss, C., O'Toole, E.A., Burrows, N., Leech, S., Jones, E.A., Lim, D., Ilchyshyn, A., Goldstraw, N., Cork, M.J., Darne, S., Uitto, J., Martinez, A.E., Mellerio, J.E. and McGrath, J.A., (2020). Genotype–phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br. J. Dermatol*. 182, 729–737. https://doi.org/10.1111/bjd.18211

56. Sun, Q., Burgren, N.M., Cheraghlou, S., Paller, A.S., Larralde, M., Bercovitch, L., Levinsohn, J., Ren, I., Hu, R.H., Zhou, J., Zaki, T., Fan, R., Tian, C., Saraceni, C., Nelson-Williams, C.J., Loring, E., Craiglow, B.G., Milstone, L.M., Lifton, R.P., Boyden, L.M., Choate, K.A., (2022). The genomic and phenotypic landscape of ichthyosis: an analysis of 1000 kindreds. *JAMA Dermatol*. 158, 16–25. doi:10.1001/jamadermatol.2021.4242

57. KEI (2020). Selected government definitions of orphan or rare diseases. KEI briefing note 2020:4 table 1: country definitions of orphan or rare diseases. KEI https://www.keionline.org/ wp-content/uploads/KEI-Briefing-Note-2020-4-Defining-Rare-Diseases.pdf

58. Akiyama, M. (2010). FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br. J. Dermatol.* 162, 472–477 https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x

59. Chen, H., Common, J.E.A., Haines, R.L., Balakrishnan, A., Brown, S.J., Goh, C.M.S., Cordell, H.J., Sandilands, A., Campbell, L.E., Kroboth, K., Irvine, A.D., Goh, D.L.M., Tang, M.B.Y., van Bever, H.P., Giam, Y.C.,

McLean, W.H.I. and Lane, E.B. (2011). Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br. J. Dermatol*. 165, 106–114. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10331.x

60. Craig, W.Y., Roberson, M., Palomaki, G.E., Shackleton, C.H.L., Marcos, J. and Haddow, J.E. (2010). Prevalence of steroid sulfatase deficiency in California according to race and ethnicity. *Prenat. Diagn*. 30, 893–898. https://doi.org/10.1002/pd.2588
61. Ingordo, V., D'Andria, G., Gentile, C., Decuzzi, M., Mascia, E. and Naldi, L. (2003). Frequency of X-linked ichthyosis in coastal southern Italy: a study on a representative sample of a young male population. *Dermatology* 207, 148–150. https://doi.org/10.1159/000071784
62. Milstone, L. M., Miller, K., Haberman, M. and Dickens, J. (2012). Incidence of moderate to severe ichthyosis in the United States. *Arch. Dermatol*. 148, 1080–1081. doi:10.1001/archdermatol.2012.1702
63. Hernández-Martín, A., Garcia-Doval, I., Aranegui, B., de Unamuno, P., Rodríguez-Pazos, L., González-Enseñat, M.-A., Vicente, A., Martín-Santiago, A., Garcia-Bravo, B., Feito, M., Baselga, E., Círia, S., de Lucas, R., Ginarte, M., González-Sarmiento, R., Torrelo, A. (2012). Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: a population-based study using the capture-recapture method in Spain. *J. Am. Acad. Dermatol*. 67, 240–244. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.033
64. Dreyfus, I., Chouquet, C., Ezzedine, K., Henner, S., Chiavérini, C., Maza, A., Pascal, S., Rodriguez, L., Vabres, P., Martin, L., Mallet, S., Barbarot, S., Dupuis, J. & Mazereeuw-Hautier, J. (2014). Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capturerecapture method. *Orphanet J. Rare Dis*. 9, 1. http://www.ojrd.com/content/9/1/1
65. Kurosawa, M., Uehara, R., Takagi, A., Aoyama, Y., Iwatsuki, K., Amagai, M., Nagai, M., Nakamura, Y., Inaba, Y., Yokoyama, K. and Ikeda, S. (2019). Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *J. Am. Acad. Dermatol*. 81, 1086–1092.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.056
66. Al-Zayir, A.A. and Al-Amro Al-Alakloby, O.M. (2006). Clinico-epidemiological features of primary hereditary ichthyoses in the Eastern province of Saudi Arabia. *Int. J. Dermatol*. 45, 257–264. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02042.x
67. Lima Cunha, D., Alakloby, O.M., Gruber, R., Kakar, N., Ahmad, J., Alawbathani, S., Plank, R., Eckl, K., Krabichler, B., Altmüller, J., Nürnberg, P., Zschocke, J., Borck, G., Schmuth, M., Alabdulkareem, A.S., Alnutaifi, K.A. and Hennies, H.C. (2019). Unknown mutations and genotype/phenotype correlations of autosomal recessive congenital ichthyosis in patients

from Saudi Arabia and Pakistan. *Mol. Genet. Genom. Med*. 7, 539. https://doi.org/10.1002/mgg3.539

68. Mohamad, J., Samuelov, L., Malchin, N., Rabinowitz, T., Assaf, S., Malki, L., Malovitski, K., Israeli, S., Grafi-Cohen, M., Bitterman-Deutsch, O., Molho-Pessach, V., Cohen-Barak, E., Bach, G., Garty, B.Z., Bergman, R., Harel, A., Nanda, A., Lestringant, G.G., McGrath, J., Shalev, S., Shomron, N., Mashiah, J., Eskin-Schwartz, M., Sprecher, E. and Sarig, O. (2021). Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population. *Exp. Dermatol*. 30, 1290–1297. https://doi.org/10.1111/exd.14345
69. Park, J.S., Saeidian, A.H., Youssefian, L., Hsu, S., Vahidnezhad, H. and Uitto, J. (2022). Acquired ichthyosis, asteatotic dermatitis or xerosis? An update on pathoetiology and drug-induced associations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 37: 47-56. https://doi.org/10.1111/JDV.18608
70. Fernandes N.F., Janniger C.K. and Schwartz R.A. (2010). X-linked ichthyosis: an ocu-locutaneous genodermatosis. *J Am Acad Dermatol*. 62(3):480–5. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.028
71. Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Saeidian, A.H., Sotoudeh, S., Mahmoudi, H., Daneshpazhooh, M., Aghazadeh, N., Adams, R., Ghanadan, A., Zeinali, S., Fortina, P. & Uitto, J. (2017). Autosomal recessive congenital ichthyosis: CERS3 mutations identified by a next generation sequencing panel targeting ichthyosis genes. *Eur J Hum Genet*. 25(11):1282–1285.
72. Fischer, J. and Bourrat, E. (2020). Genetics of inherited ichthyoses and related diseases. *Acta Derm Venereol*.100(7):5692. doi:10.2340/00015555-3432
73. Zhang, H., Ericsson, M., Westrom, S., Vahlquist, A., Virtanen, M. and Torma, H. (2019). Patients with congenital ichthyosis and TGM1 mutations overexpress other ARCI genes in the skin: part of a barrier repair response? *Exp Dermatol*., 28(10):1164–1171. https://doi.org/10.1111/exd.13813
74. Honda, Y., Kitamura, T., Naganuma, T., Abe, T., Ohno, Yç, Sassa, T. and Kihara, A. (2018). Decreased skin barrier lipid acylceramide and differentiation-dependent gene expression in ichthyosis gene Nipal4-knockout mice. *J Invest Dermatol*. 138(4):741–749. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.008
75. Casal, M.L., Wang, P., Mauldin, E.A., Lin, G. and Henthorn, P.S. (2017). A defect in NIPAL4 is associated with autosomal recessive congenital ichthyosis in American bulldogs. *PLoS ONE*;12(1):e0170708. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170708
76. Hirabayashi, T., Murakami, M. and Kihara, A. (2019). The role of PNPLA1 in omega-O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*.1864(6):869–879. 10.1016/j.bbalip.2018.09.010.

77. Kelsell, D.P., Norgett, E.E., Unsworth, H., Teh, M.T., Cullup, T., Mein, C.A., Dopping-Hepenstal, J.P., Dale, A.B., Tadini, G., Fleckman, P., Stephens, G.K., Sybert, P.V., · Mallory, B.S., North, V.B., Witt, R.D., Sprecher, E., Taylor, A.E.M., Ilchyshyn, A., Kennedy, T.C., Goodyear, H., Moss, C., Paige,D., Harper, I.J., Young, D.B., Leigh, M.I. Eady, A.J.R. and O'Toole, A.E. (2005). Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet*. 76(5):794–803. DOI: 10.1086/429844

78. Vodo, D., Sarig, O., Peled, A., Samuelov, L., Malchin, N., Grafi-Cohen, M. and Sprecher, E. (2018). Recessive epidermolytic ichthyosis results from loss of keratin 10 expression, regardless of the mutation location. *Clin Exp Dermatol*. 43(2):187–90. https://doi.org/10.1111/ced.13324

79. Choate, K.A., Lu, Y., Zhou, J., Elias, P.M., Zaidi, S., Paller, A.S., Farhi, A., Nelson-Williams, C., Crumrine, D., Milstone, L.M. and Lifton, R.P. (2015). Frequent somatic reversion of KRT1 mutations in ichthyosis with confetti. *J Clin Invest*.125(4):1703–1707. 10.1172/JCI64415

80. Lim, Y.H. and Choate, K.A. (2016). Expanding the mutation spectrum of ichthyosis with confetti. *J Invest Dermatol*. 136(10):1941–3. https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.005

81. Petrova, E.H.A. and Hovnanian, A. (2020). Advances in understanding of Netherton syndrome and therapeutic implications. *Expert Opin Orphan Drugs*. 8(11):455–87. https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1857724

82. Wiegmann, H., Valentin, F., Tarinski, T., Liebau, E., Loser, K., Traupe, H. and Oji, V. (2019). LEKTI domains D6, D7 and D8+9 serve as substrates for transglutaminase 1: implications for targeted therapy of Netherton syndrome. *Br J Dermatol*.181(5):999–1008. https://doi.org/10.1111/bjd.17820

83. Rizzo, W.B. (2016). Genetics and prospective therapeutic targets for Sjögren–Larsson syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 4(4):395–406. https://doi.org/10.1517/21678707.2016.1154453

84. Samuelov, L., Sarig, O., Harmon, R.M., Rapaport, D., Ishida-Yamamoto, A., Isakov, O., Koetsier, J.L., Gat, A., Goldberg, I., Bergman, R., Spiegel, R., Eytan, O., Geller, S., Peleg, S., Shomron, N., Goh, C.S.M., Wilson, N.J., Smith, F.J.D., Pohler, E., Simpson, M.A., McLean, W.H.I., Irvine, A.D., Horowitz, M., McGrath, J.A., … Sprecher, E. (2013). Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 45(10):1244–8.

85. Valentin, F., Wiegmann, H., Tarinski, T., Nikolenko, H., Traupe, H., Liebau, E., Dathe, M. and Oji, V. (2021). Development of a pathogenesis-based therapy for peeling skin syndrome type 1. *Br J Dermatol*. 184(6):1123–31. https://doi.org/10.1111/bjd.19546

86. van Steensel, M.A., van Gee,l M., Steijlen, P.M., Nahuys, M. and Smitt, J.H. (2002). A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with

keratitis–ichthyosis–deafness syndrome. *J Invest Dermatol.* 118(4):724–7. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01735.x

87. Bergqvist, C., Abdallah, B., Hasbani, D.J., Abbas, O., Kibbi, A.G., Hamie, L., Kurban, M. and Rubeiz, N. (2018). CHILD syndrome: a modified pathogenesis-targeted therapeutic approach. *Am J Med Genet A.* 176(3):733–8. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38619
88. Metze, D., Traupe, H. and Süßmuth, K. (2021). Ichthyoses—a clinical and pathological spectrum from heterogeneous cornification disorders to inflammation. *Dermatopathology* 8, 107 https://doi.org/10.3390/dermatopathology8020017
89. Ong, C., O'Toole, E.A., Ghali, L., Malone, M., Smith, V.V., Callard, R. and Harper, J.I. (2004). LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome. *Br. J. Dermatol*. 151, 1253–1257. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06180.x
90. Smith, V.V., Anderson, G., Malone, M. and Sebire, N.J. (2005). Light microscopic examination of scalp hair samples as an aid in the diagnosis of paediatric disorders: retrospective review of more than 300 cases from a single centre. *J. Clin. Pathol*. 58, 1294–1298. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.027581
91. Liu, H.Y., Li, J., Huang, D.R., Feng, K., Liu, J.H., He, Q.N., Guo, K.Y., Ding, G.Y., Lou, Y., Wang, Y. (2022). Early warning of low maternal unconjugated estriol level by prenatal screening for fetus with X-linked ichthyosis [Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 57, 407–412. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20220125-00043
92. Tang, X., Wang Z., Yang, S., Chen, M., Zhang, Y., Zhang, F., Tan, J., Yin, T.,Wang, L. (2022). Maternal Xp22.31 copy-number variations detected in non-invasive prenatal screening effectively guide the prenatal diagnosis of X-linked ichthyosis. *Front. Genet*. 13, 934952. DOI 10.3389/fgene.2022.934952
93. Parikh, F.R., Athalye, A.S., Kulkarni, D.K., Sanap, R.R., Dhumal, S.B., Warang, D.J., Naik, D.J. and Madon, P.F. (2021). Evolution and utility of preimplantation genetic testing for monogenic disorders in assisted reproduction - a narrative review. *J. Hum. Reprod. Sci.* 14, 329. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_148_21
94. Hernández-Martin, A., Aranegui, B., Martin-Santiago, A. and Garcia-Doval, I. (2013). A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol*. 69, 544–549.e8 https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.017
95. Wohlrab, J. (2021). Influence of keratolytics on cutaneous pharmacokinetics of glucocorticoids. *J. Dtsch Dermatol. Ges*. 19, 554–561 https://doi.org/10.1111/ddg.14439

96. Madan, R. K. and Levitt, J. (2014). A. review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J. Am. Acad. Dermatol*. 70, 788–792 https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.005

97. Ramírez, M.E., Youseef, W.F., Romero, R.G., Martínez, J.M.Q., González-Enseñat, M.A., Vilaplana, X.S. and Cubells, C.L. (2006). Acute percutaneous lactic acid poisoning in a child. *Pediatr. Dermatol*. 23, 282–285. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00236.x

98. Ogawa, M. and Akiyama, M. (2014). Successful topical adapalene treatment for the facial lesions of an adolescent case of epidermolytic ichthyosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 71, e103–e105 https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.010

99. Hanson, B., Becker, L., Hook, K., Polcari, I., Areaux Jr., R.G. and Maguiness, S. (2017). Ectropion improvement with topical tazarotene in children with lamellar ichthyosis. *Pediatr. Dermatol*. 34, 584–589. https://doi.org/10.1111/pde.13240

100. Nguyen, V., Cunningham, B.B., Eichenfield, L.F., Alió, A.B. and Buka, R. L. (2007). Treatment of ichthyosiform diseases with topically applied tazarotene: risk of systemic absorption. *J. Am. Acad. Dermatol*. 57 (Suppl. 5), S123–S125. doi:10.1016/j.jaad.2006.03.011

101. Teng, J.M.C., Bunick, C.G., Guenthner, S.G., Murrell, D.F., Marathe, K., Kempers, S., Eads, K., Mendelsohn, A.M., Raiz, J., Tavakkol, A. and Castelo-Soccio, L. (2022). The CONTROL study: a randomized, double-blind vehicle-controlled phase 2b study of novel topical isotretinoin formulation demonstrates improvement in recessive X-linked and autosomal recessive lamellar congenital ichthyosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 87, 1455–1458. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.028

102. Milstone, L. M. (2010). Scaly skin and bath pH: rediscovering baking soda. *J. Am. Acad. Dermatol*. 62, 885–886 doi:10.1016/j.jaad.2009.04.011

103. Mazereeuw-Hautier, J., Bourrat, E., Tournier, E., Battistella, M., Bernabeu-Wittel, J., Barbarot, S. and Hernandez-Martin, A. (2021). Chronic ulceration of the scalp associated with genetically different types of congenital ichthyosis: a series of four cases. *Acta Derm. Venereol.* 101: 959. doi: 10.2340/00015555-3720

104. Vahlquist, A., Blockhuys, S., Steijlen, P., van Rossem, K., Didona, B., Blanco, D. and Traupe, H. (2014). Oral liarozole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial. *Br. J. Dermatol*. 170, 173–181. https://doi.org/10.1111/bjd.12626

105. Tada, Y., Kim,H., Spanopoulos, D., Habiro, K., Tsuritani, K., Yamada, Y., Mandal, A., Zhong, Y. and Hikichi, Y. (2022). Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with systemic therapy in Japan: a retrospective claims database study. *J. Dermatol*. 49, 1106–1117. https://doi.org/10.1111/1346-8138.16543

106. Zaenglein, A.L., Levy, M.L:, Stefanko, N.S., Benjamin, L.T., Bruckner, A.L., Choate, K., Craiglow, B.G., DiGiovanna, J.J., Eichenfield, L.F., Elias, P., Fleckman, P., Lawley, L.P., Lewis, R.A., Lucky, A.W., Mathes, E.F., Milstone, L.M., Paller, A.S., Patel, S.S., Siegel, D.H., Teng, J., Tanumihardjo, S.A., Thaxton, L., Williams, M.L., PeDRA. (2021). Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr. Dermatol*. 38, 164. https://doi.org/10.1111/pde.14408

107. Onnis, G., Chiaverini, C., Hickman, G., Dreyfus, I., Fischer, J., Bourrat, E. & Mazereeuw-Hautier, J. (2018). Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. *Orphanet J. Rare Dis*. 13, 46. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0783-9

108. Digiovanna, J.J., Mauro, T., Milstone, L.M., Schmuth, M. and Toro, J.R. (2013). Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol. Ther*. 26, 26–38. https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x

109. Czarnowicki, T., He, H., Leonard, A., Malik, K., Magidi, S., Rangel, S., Patel, K., Ramsey, K., Murphrey, M., Song, T., Estrada, Y., Wen, H-C., Krueger, J.G., Guttman-Yassky, E. and Paller, A.S. (2018). The major orphan forms of ichthyosis are characterized by systemic T-cell activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 polarization in blood. *J. Invest. Dermatol.* 138, 2157–2167. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1523

110. Paller, A.S., Czarnowicki, T., Renert-Yuval, Y., Holland, K., Huynh, T., Sadlier, M., McAleer, M.A., Tran, G., Geddes, G.C., Irvine, A.D.and, Guttman-Yassky, E. (2018). The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: immunophenotyping and response to ustekinumab. *J. Am. Acad. Dermatol*. 78, 498–505.e2. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.026

111. Lefferdink, R., Rangel, S.M., Chima, M., Ibler, E., Pavel, A.B., Kim, H.J., Wu, B., Abu-Zayed, H., Wu, J., Jackson, K., Singer, G., Choate, K.A., Guttman-Yassky, E. & Paller, A.S. (2023). Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. *Arch. Dermatol*. Res.315:305-315. https://doi.org/10.1007/S00403-022-02325-3

112. Yogarajah, J., Gouveia, C., Iype, J., Häfliger, S., Schaller, A., Nuoffer, J.M., Fux, M. and Gautschi, M. (2021). Efficacy and safety of secukinumab for the treatment of severe ABCA12 deficiency-related ichthyosis in a child. *Skin Health Dis*. 1, e25. https://doi.org/10.1002/ski2.25

113. Barbieux, C., des Claustres, M.B., Fahrner, M.,Petrova, E.,, Tsoi, L.C., Gouin, O., Leturcq, F., Nicaise-Roland, P., Bole, C., Béziat, V., Bourrat, E., Schilling, O., Gudjonsson, J.E. and Hovnanian, A. (2022). Netherton syndrome subtypes share IL-17/IL-36 signature with distinct IFN-α and allergic responses. *J. Allergy Clin. Immunol*. 149, 1358–1372. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.024

114. Süßmuth, K., Traupe, H., Loser, K., Ständer, S., Kessel, C., Wittkowski, H. and Oji, V. (2021). Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 35, e152–e155. doi. 10.1111/jdv.16883

115. Volc, S., Maier, L., Gritsch, A., Aichelburg, M.C. and Volc-Platzer, B. (2020). Successful treatment of Netherton syndrome with ustekinumab in a 15-year-old girl. Br. J. Dermatol. 183, 165–167. https://doi.org/10.1111/bjd.18892

116. Markó, L., Paragh, G., Ugocsai, P., Boettcher, A., Vogt, T., Schling, P., Balogh, A., Tarabin, V., Orsó, E., Wikonkál, N., Mandl, J., Remenyik, E. and Schmitz, G. (2012). Keratinocyte ATP binding cassette transporter expression is regulated by ultraviolet light. *J. Photochem. Photobiol. B.* 116, 79–88. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2012.06.007

117. Malhotra, R., Hernández-Martln, A. and Oji, V. (2018). Ocular manifestations, complications and management of congenital ichthyoses: a new look. *Br. J. Ophthalmol*. 102, 586–592. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310615

118. Litwin, A.S., Kalantzis, G., Drimtzias, E., Hamada, S., Chang, B. and Malhotra, R. (2015). Nonsurgical treatment of congenital ichthyosis cicatricial ectropion and eyelid retraction using Restylane hyaluronic acid. *Br. J. Dermatol*. 173, 601–603. https://doi.org/10.1111/bjd.13710

119. Zachara, M.G., Drozdowski, P.H. and Łatkowski, I.T. (2014). Surgical management of ichtyosisrelated ectropion. Description of four cases and a Literature review. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 48, 179–182 https://doi.org/10.3109/2000656X.2013.842923

120. Jamal, A., Alsabea, A. and Tarakmeh, M. (2022). Effect of ear infections on hearing ability: a narrative review on the complications of otitis media. *Cureus* 14, e27400 DOI: 10.7759/cureus.27400

121. Rodríguez-Manchón, S., Pedrón-Giner, C., Cañedo-Villarroya, E., Muñoz-Codoceo, R. A. and Hernández-Martín, Á. (2021). Malnutrition in children with ichthyosis: recommendations for monitoring from a multidisciplinary clinic experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 85, 144–151. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.064

122. Sethuraman, G., Marwaha, R.K., Challa, A., Yenamandra, V.K., Ramakrishnan, L., Thulkar, S. and Sharma, V.K. (2016). Vitamin D: a new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics* 137, e20151313. https://doi.org/10.1542/peds.2015-1313

123. Cuperus, E., Bygum, A., Boeckmann, L., Bodemer, C., Bolling, M.C., Caproni, M., Diociaiuti, A., Emmert, S., Fischer, J., Gostynski, A., Guez, S., van Gijn, M.E., Hannulla-Jouppi, K., Has, C., Hernández-Martín, A., Martinez, A.E., Mazereeuw-Hautier, J., Medvecz, M., Neri, I., Sigurdsson, V., Suessmuth, K., Traupe, H., Oji, V. and Pasmans, S.G.M.A. (2022).

Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36, 973–986. https://doi.org/10.1111/jdv.18043

124. Takagi, A., Kamijo, M. and Ikeda, S. (2016). Darier disease. *Journal of Dermatology*, 43: 275–279. doi: 10.1111/1346-8138.13230

125. Ettinger, M., Kimeswenger, S., Deli, I., Traxler, J., Altrichter, S., Noack, P., Wikstrom, J.D., Guenova, E. and Hoetzenecker, W. (2025). Darier disease: Current insights and challenges in pathogenesis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 39:942–951. DOI: 10.1111/jdv.20448

126. Tavadia, S., Mortimer, E. and Munro, C.S. (2002). Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in the west of Scotland. *Br J Dermatol*. 146(1):107–9. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04559.x

127. Yeshurun A, Ziv M, Cohen-Barak E, Vered S, Rozenman D, Sah M, Khayat, M., Polyakov, O., Amichai, B., Zlotogorski, A., Shalev, S. and Dodiuk-Gad, R.P. (2021). An update on the cutaneous manifestations of Darier disease. *J Cutan Med Surg*. 25(5):498–503. DOI: 10.1177/1203475421999331

128. Bachar-Wikström, E. and Wikström, J.D. (2021). Darier Disease – A Multi-organ Condition? *Acta Derm Venereol*. 101: adv00430. doi: 10.2340/00015555-3770.

129. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, Smith, M., Munro, C.S., O'Donovan, M., Craddock, N., Kucherlapati, R., Rees, J.L., Owen, M., Lathrop, G.M., Monaco, A.P., Strachan, T. & Hovnanian, A. (1999). Mutations in ATP2A2, encoding a Ca2+ pump, cause Darier disease. *Nat Genet*. 21(3):271–7.

130. Amar Y, Rogner D, Silva RL, Foesel BU, Ud-Dean M, Lagkouvardos I, Steimle-Grauer, S.A., Niedermeier, S., Kublik, S., Jargosch, M., Heinig, M., Thomas, J., Eyerich, S., Wikström, J.D., Schloter, M., Eyerich, K., Biedermann, T. & Köberle, M. (2023). Darier's disease exhibits a unique cutaneous microbial dysbiosis associated with inflammation and body malodour. *Microbiome*.11(1):162. https://doi.org/10.1186/s40168-023-01587-x

131. Savignac, M., Edir, A., Simon, M. and Hovnanian, A. (2011). Darier disease : A disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1813:1111–1117. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.12.006

132. Zaver SA, Sarkar MK, Egolf S, Zou J, Tiwaa A, Capell BC, Gudjonsson, J.E and Simpson, C.L. (2023). Targeting SERCA2 in organotypic epidermis reveals MEK inhibition as a therapeutic strategy for Darier disease. *JCI Insight*. 8(18):e170739. doi: 10.1172/jci.insight.170739

133. Piskin, S., Saygin, A., Doganay, L., Kircuval, D. and Gurkan, E. (2004). Coexistence of Darier's disease and acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Yonsei Med J*. 45(5):956–9. DOI: https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.5.956

134. Shwetha, V., Sujatha, S., Yashoda Devi, B.K., Rakesh, N., Pavan Kumar, T., Priyadharshini, R. and Krishnamurthy, Y. (2019). Spectrum of features in Darier's disease: a case report with emphasis on differential diagnosis. *J Oral Biol Craniofac Res*. 9(2):215–20. 10.1016/j.jobcr.2018.05.001

135. Geroldinger-Simic, M., Jabkowski, J. and Klein, G. (2016). Generalized herpes simplex virus infection in Darier's disease. *J Dtsch Dermatol Ges*.14(8):841–2. DOI: 10.1111/ddg.12899

136. Reiter O, Leshem A, Alexander-Shani R, Brandwein M, Cohen Y, Yeshurun A, Ziv, M., Elinav, E., Hodak, E. and Dodiuk-Gad, R.P. (2024). *Bacterial skin dysbiosis in Darier disease*. *Dermatology,* 240(3):443–52. https://doi.org/10.1159/000537714

137. Cederlof, M., Bergen, S.E., Långström, N., Larsson, H., Boman, M., Craddock, N., Östberg, P., Lundström, S., Sjölander, A., Nordlind, K., Landén, M. and Lichtenstein, P. (2015). The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar Disord*. 17(3):340–4. https://doi.org/10.1111/bdi.12257

138. Dodiuk-Gad, R., Lerner, M., Breznitz, Z., Cohen-Barak, E., Ziv, M., Shani-Adir, A., Amichai, B., Zlotogorski, A., Shalev, S. and Rozenman, D. (2014). Learning disabilities in Darier's disease patients. *JEADV*, 28, 314–319. https://doi.org/10.1111/jdv.12103

139. Lacarrubba, F., Verzi, A.E., Errichetti, E., Stinco, G. and Micali, G. (2015). Darier disease: dermoscopy, confocal microscopy, and histologic correlations. *J Am Acad Dermatol*. 73(3):e97–e99.

140. Aldana, P.C. and Khachemoune, A. (2020). Grover disease: review of subtypes with a focus on management options. *Int J Dermatol*. 59(5):543–50. https://doi.org/10.1111/ijd.14700

141. Rogner, D.F., Lammer, J., Zink, A. and Hamm, H. (2021). Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges.* 19(10):1478–501. https://doi.org/10.1111/ddg.14619

142. Geroldinger-Simic, M., Jabkowski, J. and Klein, G. (2016). Generalized herpes simplex virus infection in Darier's disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 14(8):841–2. DOI: 10.1111/ddg.12899

143. Katugampola, R.P. and Finlay, A.Y. (2006). Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol.,* 154(2):267–76. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06906.x

144. Vieira, M.L., de Paula, S.L., da Matta Rivitti-Machado, M.C., de Oliveira, Z.N.P. (2020). Darier disease: long-term treatment with systemic retinoids at a tertiary hospital. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 18(6):628–30. DOI: 10.1111/ddg.14113

145. Pagon, A. and Dolenc, V.M. (2023). Efficacy of alitretinoin in the treatment of Darier disease: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 32(4):191–5

146. Wright, J.T., Fete, M., Schneider, H., Zinser, M., Koster, M., Clarke, A.J., Hadj-Rabia, S., Tadini, G., Pagnan, N., Visinoni, A.F., Bergendal, B., Abbott, B., Fete, T., Stanford, C., Butcher, C., D'Souza, R.N., Sybert, V.P. and Morasso, M. (2019). Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet.* 179A:442–447. DOI:10.1002/ajmg.a.61045

147. Schneider, H. (2022). Ectodermal dysplasias: New perspectives on the treatment of so far immedicable genetic disorders. *Front. Genet*. 13:1000744. DOI 10.3389/fgene.2022.1000744

148. Deshmukh, S. and Prashanth, S. (2012). Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. *Int J Clin Pediatr Dent* 5(3):197-202. 10.5005/jp-journals-10005-1165

149. Butcher, C., Abbott, B.M., Grange, D., Fete, M., Meyer, B., Spinka, C. and Fete, T. (2024).Prevalence rates for ectodermal dysplasia syndromes. *Am J Med Genet*. 194A:e63832. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63832

150. Visinoni, A.F., Lisboa-Costa, T., Pagnan, N.A.B. and Chautard-Freire-Maia, E.A. (2009).Ectodermal Dysplasias: Clinical and Molecular Review. *American Journal of Medical Genetics Part A,* DOI 10.1002/ajmg.a.32864

151. Itin, P.H. (2014). Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet Part A*, 164A:2472–2477. DOI 10.1002/ajmg.a.36550.

152. Dev, A., Malhi, K. and Mahajan, R. (2024).Ectodermal Dysplasia – An Overview and Update. *Indian Dermatol Online J*, 15:405-14. DOI: 10.4103/idoj.idoj_599_23.

153. Cui, C.Y., Yin, M., Sima, J., Childress, V., Michel, M., Piao, Y., Schlessinger, D. (2014). Involvement of Wnt, Eda and Shh at defined stages of sweat gland development. *Development* 141, 3752–3760. doi:10.1242/dev.109231

154. Orphanet. (2023). Orphanet Report Series—Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.

155. Trzeciak, W.H. and Koczorowski, R. (2016).Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J Appl Genetics*, 57:51–61. DOI 10.1007/s13353-015-0307-4

156. Anbouba, G.M., Carmany, E.P., Natoli, J.L. (2020) The characterization of hypodontia, hypohidrosis, and hypotrichosis associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A systematic review. *Am J Med Genet*., 182:831-41. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61493

157. Fete, M., Hermann, J., Behrens, J. and Huttner, K.M. (2014). X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED): Clinical and diagnostic

insights from an international patient registry. *Am J Med Genet Part A* 164A:2437–2442. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36436

158. Wohlfart, S., Meiller, R., Hammersen, J., Park, J., Menzel-Severing, J, Melichar, V.O., Huttner, K., Johnson, R., Porte, F. and & Schneider, H. (2020). Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis*;15:7. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1288-x

159. Jones, K.B., Goodwin, A.F., Landan, M., Seidel, K., Tran, D-K., Hogue, J, et al. Characterization of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XL-HED) hair and sweat gland phenotypes using phototrichogram analysis and live confocal imaging. *Am J Med Genet A* 2013;161:1585-93. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35959

160. Lee, H-E., Chang, I-K., Im, M., Seo, Y-J., Lee, J-H., Lee, Y. (2013). Topical minoxidil treatment for congenital alopecia in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Am Acad Dermatol,* 68:e139-40.

161. Rossi, A., Miraglia, E., Fortuna, M.C., Calvieri, S. and Giustini, S. (2017). Topical cetirizine and oral vitamin D: A valid treatment for hypotrichosis caused by ectodermal dysplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31:367-70. https://doi.org/10.1111/jdv.13864

162. Schneider, H., Faschingbauer, F., Schuepbach-Mallepell, S., Körber, I., Wohlfart, S., Dick, A., Wahlbhul, M. and Schneider, P. (2018). Prenatal correction of x-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med*, 378:1604-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1714322

163. Huttner, K. (2014). Future developments in XLHED treatment approaches. *Am J Med Genet A*, 164:2433-6. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36499

164. Zonana, J., Elder, M.E., Schneider, L.C., Orlow, S.J., Moss, C., Golabi, M., Shapira, S.K., Farndon, P.A., Wara, D.W., Emmal, S.A. and Ferguson, B.M. (2000). A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Gene,* 67:1555-62.

165. Reyes-Reali, J., Mendoza-Ramos, M.I., Garrido-Guerrero, E., Mendez-Catala, C.F., Mendez-Cruz, A.R. and Pozo-Molina, G. (2018). Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *International Journal of Dermatology*, 57: 965–972. doi: 10.1111/ijd.14048

166. Smahi, A. (2002). The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: From incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet*, 11:2371-5. https://doi.org/10.1093/hmg/11.20.2371

167. Hübner, S., Schwieger-Briel, A., Technau-Hafsi, K., Danescu, S., Baican, A., Theiler, M., Weibel, L. and Has, C. (2022). Phenotypic and genetic spectrum of incontinentia pigmenti-a large case series. *J Dtsch Dermatol Ges*, 20:35-43. https://doi.org/10.1111/ddg.14638

168. Hadj-Rabia, S., Rimella, A., Smahi, A., Fraitag, S., Hamel-Teillac, D., Bonnefont, J-P., de Prost, Y. and Bodemer, C. (2011). Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-κB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol*, 64:508-15. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.01.045

169. Minić, S., Trpinac, D. and Obradović, M. (2014). Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*, 85:536-42. https://doi.org/10.1111/cge.12223

170. Bodemer, C., Diociaiuti, A., Hadj-Rabia, S., Robert, M.P., Desguerre, I., Manière, M.-C., de la Dure-Molla, M., De Liso, P., Federici, M., Galeotti, A., Fusco, F., Fraitag, S., Demily, C., Taieb, C., Valeria Ursini, M., El Hachem, M. and Steffann, J. (2020). Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34:1415-24. https://doi.org/10.1111/jdv.16403

171. Kaya, T.I., Tursen, U. and Ikizoglu, G. (2009). Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Dermatol*, 34:e611-3. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03301.x

172. Lombardi, M.P., Bulk, S., Celli, J., Lampe, A., Gabbett, M.T., Ousager, L.B., van der Smagt, J.J., Soller, M., Stattin, E.-L., Mannens, M.A.M.M., Smigiel, R., Hennekam, R.C. (2011). Mutation update for the PORCN gene. *Hum Mutat*, 32:723-8. https://doi.org/10.1002/humu.21505

173. Bree, A.F., Grange, D.K., Hicks, M.J. and Goltz, R.W. (2016). Dermatologic findings of focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 172:44-51. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31472

174. Ko, C.J., Antaya, R.J., Zubek, A., Craiglow, B., Damsky, W., Galan, A., McNiff, J.M. (2016). Revisiting histopathologic findings in Goltz syndrome. *J Cutan Pathol*, 43:418-21. https://doi.org/10.1111/cup.12699

175. Adams, B.B. (2007). Odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 57:732-3. doi:10.1016/j.jaad.2007.04.015.

176. Castori, M., Ruggieri, S., Giannetti, L., Annessi, G. and Zambruno, G. (2008). Schöpf-Schulz-Passarge syndrome: Further delineation of the phenotype and genetic considerations. *Acta Derm Venereol*, 88:607-12. https://doi.org/10.2340/00015555-0547

177. Rinne, T., Bolat, E., Meijer, R., Scheffer, H. and van Bokhoven, H. (2009). Spectrum of p63 mutations in a selected patient cohort affected with ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome (AEC). *Am J Med Genet A*, 149A: 1948-51. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32793

178. Hyder, Z., Beale, V., O'Connor, R. and Clayton-Smith, J. (2017). Genitourinary malformations: An under-recognized feature of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate syndrome. *Clin Dysmorphol*, 26:78-82. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000172.

179. Julapalli, M.R., Scher, R.K., Sybert, V.P., Siegfried, E.C., Bree, A.F. (2009). Dermatologic findings of ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*, 149A:1900-6. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32797

180. Bertola, D., Kim, C., Albano, L., Scheffer, H., Meijer, R., Van Bokhoven, H. (2004). Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin Genet,* 66:79-80. https://doi.org/10.1111/j.0009-9163.2004.00278.x

181. Melkote, S., Dhurat, R.S., Palav, A., Jerajani, H.R. (2009). Alopecia in congenital hidrotic ectodermal dysplasia responding to treatment with a combination of topical minoxidil and tretinoin. *Int J Dermatol*, 48:184-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03907.x

182. Ersoy-Evans, S., Erkin, G., Fassihi, H., Chan, I., Paller, A.S., Sürücü, S. and McGrath, J.A. (2006). Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome resulting from a new homozygous mutation, 888delC, in the desmosomal protein plakophilin 1. *J Am Acad Dermatol*, 55:157-61. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.002

183. Adaikalampillai Ganapathy, V., Sheela, K. and Satyaki, G. (2013). Monilethrix: A Rare Hereditary Condition. *Indian Journal of Dermatology* 58(3):p 243. DOI: 10.4103/0019-5154.110869

184. Caproni, M. and Fabbri, P. (2003).Pachyonychia congenita. Orphanet Encyclopedia. http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Pachyonychia-Congenita.pdf

185. Smith, F.J.D., Hansen, C.D., Hull, P.R., Kaspar, R.L., McLean, W.H.I., O'Toole, E. and Sprecher, E. (2017). Pachyonychia Congenita. https://europepmc.org/article/nbk/nbk1280#free-full-text

186. Leachman, S.A., Kaspar, R.L., Fleckman, P., Florell, S.R., Smith, F.J.D., McLean, W.H.I., Lunny, D.P., Milstone, L.M., van Steensel, M.A.M., Munro, C.S., O'Toole, E.A., Celebi, J.T., Kansky, A. and Lanez, E.B. (2005). Clinical and Pathological Features of Pachyonychia Congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc* 10:3–17.

187. McLean, W.H.I, Hansen, C.D., Eliason, M.J. and Smith, F.J.D. (2011). The Phenotypic and Molecular Genetic Features of Pachyonychia Congenita. *Journal of Investigative Dermatology,* 131, 1015–1017. doi:10.1038/jid.2011.59; published online

188. McCarthy, R.L., de Brito, M. and O'Toole, E. (2023). Pachyonychia Congenita: Clinical Features and Future Treatments. *Keio J Med* 74 (1):52–60, DOI: 10.2302/kjm.2023-0012-IR;

189. Agarwal, P., Chhaperwal, M.K., Singh, A., Verma, A., Nijhawan, M., Singh, K. and Mathur, D. (2013).Pachyonychia congenita: A rare geno-

dermatosis. *Indian Dermatology Online Journal*, 4 (3):225-227. DOI: 10.4103/2229-5178.115527

190. Kaspar, R.L. (2005). Challenges in developing therapies for rare diseases including pachyonychia congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 10: 62–66. PMID:16250210, https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10208.x

191. Caproni, M. and Fabbri, P. (2003). Pachyonychia congenita. Orphanet Encyclopedia.. http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Pachyonychia-Congenita.pdf

192. Zieman, A.G. and Coulombe, P.A. (2020). Pathophysiology of pachyonychia congenita-associated palmoplantar keratoderma: new insights into skin epithelial homeostasis and avenues for treatment. *Br J Dermatol,* 182: 564–573. PMID:31021398, https://doi.org/10.1111/bjd.18033

193. Wallis, T., Poole, C.D., Hoggart, B. (2016). Can skin disease cause neuropathic pain? A study in pachyonychia congenita. *Clin Exp Dermatol,* 41: 26–33. PubMed https://doi.org/10.1111/ced.12723

194. O'Kane, A.M., Jackson, C.P., Mahadevan, M., Barber, C. (2017). Laryngeal manifestations of pachyonychia congenita: a clinical case and discussion on management for the otolaryngologist. *J Laryngol Otol;* 131: S53–S56. PMID:27762179, https://doi.org/10.1017/S0022215116008264

195. Duverger, O., Carlson, J.C., Karacz, C.M., Schwartz, M.E., Cross, M.A., Marazita, M.L., Shaffer, J.R., Morasso, M.I. (2018). Genetic variants in pachyonychia congenita-associated keratins increase susceptibility to tooth decay. *PLoS Genet,* 14: e1007168. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794186/.

196. Hale, G.I., Wilson, N.J., Smith, F.J., Wylie, G., Schwartz, M.E., Zamiri M. (2015). Mutations in GJB6 causing phenotype resembling pachyonychia congenita. *Br J Dermatol,* 172: 1447–1449. PMID:25385569,https://doi.org/10.1111/bjd.13520

197. Lin, Z., Chen, Q., Lee, M., Cao, X., Zhang, J., Ma, D., Chen, L., Hu, X., Wang, H., Wang, X., Zhang, P., Liu, X., Guan, L., Tang, Y., Yang, H., Tu, P., Bu, D., Zhu, X., Wang, K., Li, R., Yang, Y. (2012). Exome sequencing reveals mutations in TRPV3 as a cause of Olmsted syndrome. *Am J Hum Genet,* 90: 558–564. PMID:22405088, https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.006

198. Lovgren, M.L., McAleer, M.A., Irvine, A.D., Wilson, N.J., Tavadia, S., Schwartz, M.E., Cole, C., Sandilands, A., Smith, F.J.D., Zamiri, M. (2017). Mutations in desmoglein 1 cause diverse inherited palmoplantar keratoderma phenotypes: implications for genetic screening. Br J Dermatol, 176: 1345–1350. https://doi.org/10.1111/bjd.14973

199. Collins, S.M., Dominguez, M., Ilmarinen, T., Costigan, C., Irvine, A.D. (2006). Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrino-

pathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol*, 154: 1088–1093. PubMed https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07166.x

200. Goldberg, I., Fruchter, D., Meilick, A., Schwartz, M., Sprecher, E. (2014). Best treatment practices for pachyonychia congenita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 279–285. PubMed https://doi.org/10.1111/jdv.12098

201. Basset, J., Marchal, L., Hovnanian, A. (2023). EGFR signaling is overactive in pachyonychia congenita: effective treatment with oral erlotinib. *J Invest Dermatol*, 143: 294–304. PMID:36116508, https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.09.275

202. DeKlotz, C.M., Schwartz, M.E., Milstone, L.M. (2017). Nail removal in pachyonychia congenita: patient-reported survey outcomes. *J Am Acad Dermatol*, 76: 990–992. PMID:28411774, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.060

203. Brill, S., Sprecher, E., Smith, F.J., Geva, N., Gruener, H., Nahman-Averbuch, H., Defrin, R. (2018). Chronic pain in pachyonychia congenita: evidence for neuropathic origin. *Br J Dermato*; 179: 154–162. PMID:29210461, https://doi.org/10.1111/bjd.16217

204. Hickerson, R.P., Flores, M.A., Leake, D., Lara, M.F., Contag, C.H., Leachman, S.A., Kaspar, R.L. (2011). Use of self-delivery siRNAs to inhibit gene expression in an organotypic pachyonychia congenita model. *J Invest Dermatol*, 131: 1037–1044. PMID:21248764, https://doi.org/10.1038/jid.2010.426

205. O'Toole, E.A., Kelsell, D.P., Caterina, M.J., de Brito, M., Hansen, D., Hickerson, R.P., Hovnanian, A., Kaspar, R., Lane, E.B., Paller, A.S., Schwartz, J., Shroot, B., Teng, J., Titeux, M., Coulombe, P.A. and Sprecher, E. (2024). Pachyonychia Congenita: A Research Agenda Leading to New Therapeutic Approaches. *Journal of Investigative Dermatology*, 144, 748e754; doi:10.1016/j.jid.2023.10.030

206. Theocharopoulos, I. and O'Toole, E.A. (2019). Stopping pachyonychia congenita plantar pain with a statin? *Br J Dermatol*, 181: 446–447. https://doi.org/10.1111/bjd.18254

207. Zhao, Y., Gartner, U., Smith, F.J. and McLean, W.H. (2011). Statins downregulate K6a promoter activity: a possible therapeutic avenue for pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*, 131: 1045–1052. PMID:21390048, https://doi.org/10.1038/jid.2011.41

208. Koren, A., Sprecher, E., Reider, E., Artzi, O. (2020). A treatment protocol for botulinum toxin injections in the treatment of pachyonychia congenita-associated keratoderma. *Br J Dermatol*, 182:671–677. PMID:31127950, https://doi.org/10.1111/bjd.18169

Bölüm 9

Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu: Moleküler Patogenezi ve Tedavi Stratejileri

Emel Canpolat[1]

Özet

Yaşlanma, hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler sonucunda organizmanın fizyolojik işlevlerinde ilerleyici kayıplarla karakterize karmaşık bir biyolojik süreçtir. Progeroid sendromlar (PS), fizyolojik yaşlanma sürecini erken yaşlarda taklit eden nadir genetik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Progeroid sendromların en iyi bilinen örneği olan Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS), genetik mutasyonlar sonucunda gelişen, çocukluk döneminde başlayan ve hızlı yaşlanma ile karakterize son derece nadir ve ilerleyici genetik bir hastalıktır. Nükleer laminanın önemli bir bileşeni olan Lamin A (LMNA) geninde ortaya çıkan bir *de novo* mutasyon, Lamin A'nın anormal ve farnesillenmiş formu olan progerin olarak adlandırılan mutant bir proteinin birikimine neden olmaktadır. Progerin birikimi, nükleer disfonksiyona, genomik instabiliteye, epigenetik değişikliklere, telomer kısalmasına ve erken hücresel senesense yol açmaktadır. Fenotipik olarak hastalar büyüme geriliği, alopesi, skleroderma benzeri cilt lezyonları, osteoliz ve ateroskleroz göstermekte, yaşamın ikinci on yılında miyokard enfarktüsü veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Günümüzde HGPS için kesin bir tedavi bulunmamakla birlikte, hastalığın moleküler temellerinin aydınlatılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Farnesiltransferaz inhibitörü olan lonafarnibin FDA onayı alması, HGPS tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuş ve hastaların yaşam süresinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Özellikle LMNA genindeki mutasyonun tanımlanması ve progerinin hastalık patogenezindeki rolünün anlaşılması, hedefe yönelik terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu bölümde Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu'nun genetik ve moleküler temelleri, hastalığın patogenezi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri, güncel tedavi yaklaşımları ve gelecekte klinik uygulamaya aktarılma potansiyeli taşıyan yenilikçi tedavi stratejileri ele alınacaktır.

1 Doktor Öğretim Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Moleküler Hücre Biyolojisi Anabilim Dalı, emel.canpolat@gop.edu.tr, 0000-0003-0969-0995

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5475

1. Giriş

Yaşlanma, canlı organizmalarda zamanla ortaya çıkan ve hücresel, moleküler, dokusal ve sistemik düzeylerde ilerleyici değişikliklerle karakterize karmaşık bir biyolojik süreçtir. Dünya genelinde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların biyolojik temellerinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmış, bu kapsamda normal yaşlanma sürecini taklit eden genetik hastalıklar önemli araştırma modelleri olarak öne çıkmıştır.

Progeroid sendromlar, yaşlanmanın klinik ve moleküler özelliklerini erken yaşlarda ortaya çıkaran nadir kalıtsal hastalıklar grubunu oluşturmaktadır. Progeroid sendromlar arasında en iyi tanımlanmış hastalık olan Hutchinson–Gilford Progeria Sendromu (HGPS), yaşlanma biyolojisinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına önemli katkılar sağlayan özgün bir model hastalık olarak kabul edilmektedir. HGPS, oldukça nadir görülen, otozomal dominant kalıtım gösteren ve çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın temelinde, nükleer laminanın yapısal bileşenlerinden biri olan Lamin A'yı kodlayan LMNA geninde meydana gelen *de novo* bir mutasyon bulunmaktadır. Bu mutasyon, lamin A'nın işlenmesi sırasında ortaya çıkan ve progerin olarak adlandırılan anormal bir proteinin oluşumuna neden olmaktadır. Olgun lamin A proteininden farklı olarak kalıcı şekilde farnesillenmiş olan progerin, nükleer membranda birikerek nükleer lamina yapısını bozmakta ve hücresel homeostazı olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun sonucunda nükleer mimaride bozulma, DNA hasarının artışı, genomik instabilite, epigenetik düzensizlikler, telomer disfonksiyonu ve erken hücresel senesens gibi yaşlanma ile ilişkili birçok moleküler değişiklik ortaya çıkmaktadır.

Klinik açıdan HGPS, büyüme geriliği, alopesi, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, lipodistrofi, osteoliz, eklem kontraktürleri ve ilerleyici ateroskleroz gibi çok sayıda sistemik bulgu ile karakterizedir. Kardiyovasküler sistemde gelişen patolojiler hastalığın en önemli mortalite nedenini oluşturmakta olup, hastalar çoğunlukla yaşamın ikinci on yılı içerisinde miyokard enfarktüsü, inme veya diğer kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle yaşamlarını kaybetmektedir. Bu nedenle HGPS, yalnızca nadir görülen bir genetik hastalık olmanın ötesinde, yaşlanma ve yaşa bağlı kardiyovasküler hastalıkların moleküler mekanizmalarının araştırılması açısından da önemli bir model sistem olarak değerlendirilmektedir.

2. Tanımı ve Epidemiyolojisi

HGPS, oldukça nadir görülen bir genetik hastalık olup, görülme sıklığının 4 ila 20 milyonda 1 arasında olduğu ve dünya genelinde 300-400 arasında tanı almış çocuğun bulunduğu tahmin edilmektedir [1, 2]. Hastalık ilk kez

1886 yılında Jonathan Hutchinson tarafından [3], üç yaşındaki bir çocukta gözlenen ağır klinik bulgular temelinde tanımlanmış, 1897 yılında ise Gilford tarafından yapılan klinik tanımlama sonrasında Hutchinson–Gilford sendromu adını almıştır [4]. Hastalığın en belirgin özelliği erken yaşlanmaya neden olmasıdır. Ortalama yaşam süresi 15 yıl civarındadır. Ancak, ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle özellikle vasküler sistem üzerindeki etkilere bağlı olarak ölüm 10 yaşından önce bile gerçekleşebilmektedir [5, 6]. Ölümler hızla ilerleyen aterosklerozun neden olduğu miyokard enfarktüsü ve inme nedeniyle meydana gelmektedir [7-9]

3. Semptomlar

Hastalığa ait belirtiler ilk yaşlardan itibaren başlamakta ve giderek birçok sistem üzerinde etkisini göstermektedir. Bebekler doğumdan sonraki ilk birkaç ay boyunca normal görünse bile büyüme oranları yaşıtlarına göre geri kalmaktadır. Klinik belirtiler genellikle büyüme geriliği, tipik yüz özellikleri, iskeletsel anormalikler ve erken gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar şeklindedir. HGPS'li çocuklar kısa boylu ve zayıf olup, küçük bir çene, ince dudaklar, gaga benzeri sivri bir burun ve belirgin damarlarla çevrili büyük bir kafa yapısından oluşan karakteristik bir yüz yapısına sahiptirler. Alopesi olarak adlandırılan kirpikler ve kaşlar da dahil olmak üzere saçlarda erken yaşta dökülme, yaşlılık lekeleri belirgin olmak üzere ince, kırışık ve sertleşmiş bir cilt görünümü ve derinin altında bulunan cilt altı yağ dokusunda ciddi oranda azalma görülmektedir. Semptomlar sadece bunlarla sınırlı kalmayıp aynı zamanda iskelet-kas sistemi, kardiyovasküler ve nörolojik sistemler gibi birden fazla organ sistemini etkileyerek ağır düzeyde işlev kaybına ve artmış mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle kardiyovasküler sorunlar HGPS'te önemli olup, terapötik stratejilerin geliştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir [10].

4. HGPS ile İlişkili Komplikasyonlar

HGPS'ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar yaşamı tehdit edici nitelikte olup, hastalık yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir.

4.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

HGPS hızla kardiyovasküler hastalıklara ilerleme eğilimi gösteren bir hastalıktır. Koroner arterlerde gelişen fibrozis ve artan progerin üretimine bağlı olarak hastalığın ilerlemesi şiddetlenmekte, hastalarda başta ateroskleroz ve elektrofizyolojik değişiklikler olmak üzere yaygın ekokardiyografik anomaliler görülmektedir [11-13]. Vasküler kalsifikasyon, HGPS'nin diğer karakteristik bulgularından biri olup, kalsifikasyonu güçlü biçimde inhibe eden hücre dışı

pirofosfatın eksikliği bu duruma neden olmaktadır [14]. Progerin birikimin kardiyovasküler sistem üzerindeki diğer bir etkisi, damar düz kas hücrelerinde kayba neden olarak damar sertleşmesi ve daha ileri boyutta kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmasıdır. Genel olarak bakıldığında, Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu olgularında ölümlerin yaklaşık %90'ının kardiyak enfarktüslerden kaynaklandığı belirtilmiştir [10].

4.2. İskelet Sistemi ile İlişkili Anormallikler

Progeria hastalarında görülen tipik kemik ve eklem anormalliklerinden birisi Hutchinson–Gilford iskelet displazisidir. Daralmış kaburgalar, küçük klavikulalar ve akro-osteoliz gibi anomalilerde sıklıkla görülmektedir. Bu hastaların karşılaştığı başlıca ortopedik problemler, osteoliz, osteoporoz, iskelet displazisi ve kırıklar ile osteotomiler sonrası gecikmiş kemik iyileşmesidir. Ayrıca kalça çıkığı, femur baş epifizlerinde avasküler değişiklikler ve osteoartrit gibi ek semptomlar da görülmektedir. Özellikle yüz bölgesinde yer alan üst ve alt çene kemiklerinin boyutundaki azalma yüz kemiklerinde bozulmaya ve dişlerde çapraşıklığa neden olmaktadır [15]. Çene boyutunda iki yaşına kadar meydana gelen azalma, omuzların daralması ve vücudun üst yarısında kademeli olarak gelişen daralma bu hastaların karakteristik fiziksel özellikleridir.

4.3. Nörolojik Komplikasyonlar

Vasküler problemler ve fonksiyon bozuklukları sinir sisteminde hasara yol açabilmekle birlikte, progeria hastalarının çoğunda sinir sisteminin etkilenmediği belirtilmiştir. Vasküler sistemde ortaya çıkan hasar ve kan akışının bozulmasına bağlı olarak, bu hastalarda migren benzeri semptomlarla ortaya çıkan şiddetli baş ağrıları, miyalji veya nöbetler görülmektedir. HGPS daha hızlı bir yaşlanma sürecidir, ancak ilerleyen yaşa bağlı olarak ortaya çıkan demans ve bilişsel yetersizlik gibi durumlar genellikle görülmemektedir [16, 17].

4.4. Dermatolojik Anormallikler

Yaklaşık olarak doğumdan 1 ay sonra ortaya çıkan sklerotik deri gibi değişiklikler HGPS'nin en erken belirtilerinden birisidir. Renk değişikliği alanları ve noktasal pigmentasyon görülmektedir. Yüzdeki ince deri aynen yaşlılarda olduğu gibi belirgin şekilde kırışabilmektedir. HGPS'li hastalarda saç renkleri sarı, kahverengi veya siyah tonlarda, saç yapısı ise normal, sık ya da ince telli olabilmektedir. Saç dökülmesi genellikle 6 ay ile 2 yaş arasında görülmekte, çoğu çocuk 2-3 yaşları arasında kel kalabilmektedir [15].

4.5. Oral Anomaliler

Hipodonti olarak bilinen doğuştan bazı dişlerin hiç oluşmaması durumu, ankiloglossi (bağlı dil), yüksek ve dar yapılı bir damak, çift sıralı diş yapısı ve hem süt hem de kalıcı dişlerin çıkmasında gecikmeler bu hastalıkla ilişkili başlıca oral anomalilerdir. Dişler çene kemikleri olan maksilla ve mandibulanın küçülmesine bağlı olarak düzensiz bir şekilde pozisyonlanmakta ve çapraşık hale gelmektedir. Dişlerde ayrıca renk değişikliği de görülmektedir [18-20].

4.6. Gelişim ile İlgili Anormallikler

Yaşın ilerlemesine bağlı olarak büyüme geriliği, yaşam süresinin kısalması, nükleer blebbing ve progerin birikimi görülmektedir. HGPS'li yeni doğanlarda ortalama doğum ağırlığı düşüktür. Büyüme geriliği anne karnında iken intrauterin dönemde başlamakta, kilo artışı boy artışına kıyasla daha belirgin şekilde etkilenmektedir. 10 yaşındaki sağlıklı bir çocukta ortalama boyun 138 cm, HGPS hastalarında ise bu değerin yaklaşık 100 cm olması belirgin bir büyüme geriliğini işaret etmektedir. Hem erkek hem de dişi bireylerde sekonder eşey karakterlerinin gelişimi oldukça nadirdir [10, 15, 21].

4.7. Diğer Anomaliler

Özellikle bu hastalarda görme, konuşma ve işitme ile ilgili problemler de yaygın bir şekilde ortaya çıkmaktadır. HGPS'li hastalarda kornea bozukluğu, hipermetropi ve astigmat görülmektedir [9]. Göz içi yağ dokusunun kaybı, gözlerin daha belirgin görünmesine neden olmaktadır. Ayrıca, yüz kemiklerinin göreceli olarak gecikmiş büyümesi, kısa göz kapakları ve tekrarlayan korneal ülserler nedeniyle gözler olduğundan daha büyük görünmektedir [18, 22, 23].

5. HGPS'nin Moleküler Patogenezi

HGPS hastalığının moleküler düzeyde nasıl başlayıp geliştiğinin bilinmesi, hastalığın temel mekanizmalarının anlaşılması, teşhisi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

5.1. Laminler

Çekirdek iç zarının çekirdeğe bakan yüzeyinde 15 nm kalınlığında "nükleer lamina" olarak adlandırılan bir yapı yer almaktadır. Nükleer lamina, lamin A (LMNA) geni tarafından kodlanan ve lamin olarak adlandırılan proteinlerden oluşmaktadır. 12 exondan oluşan LMNA geni, nükleer laminanın önemli yapısal bileşenleri olan lamin A ve Lamin C'yi kodlamaktadır. Başlangıçta LMNA geni tarafından prelamin A olarak sentezlenen protein, farnesilasyon, CAAX motifindeki -AAX kalıntılarının çıkarılması, karboksimetilasyon

ve farnesillenmiş C-terminal bölgenin uzaklaştırılması gibi bir dizi post-translasyonel modifikasyon geçirerek olgun Lamin A'ya dönüşmektedir [24-28]. Lamin C ise doğrudan mRNA'dan sentezlenmekte, herhangi bir post-translasyonel işleme tabi tutulmamaktadır [29]. Lamin A/C normal hücresel süreçlerde önemli rollere sahiptir. Dolayısıyla, bu normal süreçlerin bozulması hastalıkların patogenezine katkı sağlamaktadır.

5.2. Laminopatiler

Laminleri kodlayan LMNA genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan nadir genetik hastalıklar genel olarak "laminopatiler" olarak adlandırılmaktadır. İnsan LMNA geninde hastalığa neden olan yaklaşık 500 mutasyon tanımlanmış olup, bu mutasyonların her biri hücre ve dokuya özgü farklı fenotipik özelliklere yol açmaktadır. Başlıca laminopati tipleri: Emery-Dreifuss Müküler Distrofisi, Mandibuloakral Displazi, Lipodistrofi Sendromları, Werner Sendromu ve Hutchinson-Gliford Sendromu (HGPS) ya da diğer adıyla Progeria'dır. Laminopatiler arasında en fazla çalışılmış olanı fizyolojik yaşlanma süreçleri ile olan benzerlikleri nedeniyle HGPS'dir [30-35].

5.3. Lamin A ve HGPS İlişkisi

HGPS hücre çekirdeğinin yapısal bütünlüğünü korumada önemli rolü olan LMNA geninde meydana gelen bir mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. 12 ekzondan oluşan LMNA geninin 11. ekzonunda ortaya çıkan bir *de novo* bir mutasyon (c.1824C>T) anormal splicing mekanizması ile prelamin A'nın C-terminal bölgesine yakın kısmında 50 amino asitlik bir delesyona neden olmakta ve preprogerin olarak adlandırılan kısalmış bir proteinin sentezlenmesiyle sonuçlanmaktadır. Endoproteaz ZMPSTE24, farnesillenmiş sisteini de içeren 15 amino asidi proteolitik olarak uzaklaştırarak olgun lamin A'nın oluşmasını sağlamaktadır. LMNA geni üzerinde mutasyon nedeniyle delesyona uğrayan bölge, ZMPSTE24 kesim bölgesini içerdiği için son proteolitik kesim gerçekleşmemekte ve sonuç olarak Lamin A yerine "progerin" olarak adlandırılan anormal bir protein üretilmektedir. Kalıcı farnesilasyon nedeniyle progerin, iç nükleer membranda anormal şekilde birikmekte ve nükleer laminayı bozarak nükleer yapının bütünlüğünü olumsuz yönde etkilemektedir [36, 37].

5.4. Progerin Ekspresyonuna Bağlı Fenotipik Değişiklikler

Progerin birikimi, nükleer organizasyonu bozarak epigenetik değişikliklere, hızlanmış telomer kısalmasına, mitokondriyal disfonksiyona, DNA hasar yanıtında kusurlara, p53 aktivasyonunda değişikliklere ve otofajik yıkım

süreçlerinde bozulmalara yol açmaktadır. Bu değişiklikler, hücresel yaşlanmaya ve erken senesense katkıda bulunmaktadır [38].

5.4.1. Epigenetik Değişiklikler

LMNA geni, yaşlanmayla ilişkili epigenetik değişikliklerin incelenmesi için ideal bir model oluşturmaktadır. HGPS'de progerin birikimi çekirdeğin yapısını bozmakta, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kodlamayan RNA (non-coding) ve RNA modifikasyonları gibi ciddi epigenetik değişikliklerle birlikte hasara neden olmaktadır. HGPS ile doğal yaşlanma arasında epigenetik benzerlikler görülmektedir. Bu benzerlikler, yalnızca yaşlanmanın temel mekanizmalarını ortaya koymakla kalmayıp, aynı zamanda HGPS'nin yaşlanma süreçlerinin incelenmesinde özgün bir model olduğunu da göstermektedir [39].

Hem doğal yaşlanma sürecinde hem de HGPS'de heterokromatin ile ilişkili histon metilasyon belirteçleri olan H3K9me3 ve H3K27me3 düzeyleri belirgin şekilde azalmakta ve heterokromatin proteini HP1'in anormal düzenlenmesine bağlı olarak kromatin dekondensasyonu görülmektedir [40, 41]. Progerin kaynaklı DNA hasarı, özellikle heterokromatin düzeyinin düşük olduğu hücrelerde ve DNA replikasyonunun geç evrelerinde kromozom kondensasyonundan önce meydana gelmektedir. Bu etkiler, genomik dengesizliğe ve erken yaşlanma fenotipine doğrudan katkı sağlamaktadır [42].

Lamin A, endojen bir SIRT6 aktivatörü olarak SIRT6 aracılı DNA onarımını düzenlemektedir. HGPS'de progerinin varlığı, SIRT6 aktivasyonunu bozmakta ve DNA hasarına yanıt olarak gerçekleşen SIRT6 aracılı moleküler süreçleri olumsuz yönde etkilemektedir. HGPS fibroblastları, radyasyona maruz kaldıklarında SIRT6-bağımlı DNA süreçlerinde bozulma gözlenmektedir [43].

Lamina ile ilişkili domainler (LAD'ler), DNA'nın nükleer lamina ile yakın temas halinde bulunan heterokromatik bölgeleridir. Lamina ile ilişkili domainlerde görülen epigenetik değişikliklerin HGPS'nin moleküler patogenezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. HGPS'de progerin, lamin A/C'nin lamina ile ilişkili domainlere bağlanmasını bozmakta ve bunun sonucunda kromatinin nükleer organizasyonunda belirgin değişikliklere neden olmaktadır [44]. Lamina ile ilişkili domainlerdeki işlev bozukluğunun HGPS'nin moleküler patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [45].

5.4.2. Nükleer Anomaliler

Nükleer laminanın önemli bileşeni olan Lamin A geninde ortaya çıkan mutasyona bağlı olarak farnesillenmiş progerinin birikmesi, nükleer laminada defektlere neden olmaktadır. Nükleer anomaliler, kabarcık oluşumu

ve invajinasyonlara bağlı olarak çekirdeğin orijinal şeklinin bozulması ve nükleer membranın yırtılması ile karakterizedir. Bu etkiler sonucunda çekirdek sertleşmekte ve mekanik strese maruz kalan deri, kalp kası ve vasküler sistem gibi dokular normal fonksiyonlarını yerine getirememektedir [11, 37, 40, 46]. Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, farnesiltransferaz inhibitörü ile bu nükleer anomalilerin tersine çevrilmesinin klinik fenotipin düzelmesine ve yaşam süresinin uzamasına katkı sağladığı gösterilmiştir [47].

5.4.3. DNA Üzerindeki Etkiler

Nükleer lamina yırtılmasının DNA hasarının onarılmasında görevli proteinlerin lokalizasyonunu da etkilediği belirtilmektedir. Bu proteinlerin hatalı yerleşimleri, onarılmamış DNA lezyonlarında artışa neden olmaktadır. Bu durumun normal yaşlanmanın yanısıra artan hücresel senesens süreçlerinde gözlemlenen DNA hasar düzeyleri ile de uyumlu olduğu belirtilmiştir [48].

HGPS'nin DNA hasar yanıtı (DDR) üzerindeki etkilerine yönelik yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. HGPS hücrelerinde DNA hasar yanıtının hem başlangıç hem de sonraki sinyalizasyon basamaklarının bozulduğu gösterilmiştir [45]. ZMPSTE24 eksikliği bulunan fare embriyonik fibroblastlarında hem DNA hasarı ve hem de kromozomal anomalilerde artış saptanmış olup, bu hücrelerin DNA hasarına neden olan ajanlara karşı daha duyarlı oldukları belirtilmiştir [49]. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), DNA replikasyonu ile DNA onarımında kritik rol oynayan önemli bir nükleer proteindir. PCNA'nın progerin ile nükleer membrana yanlış lokalize olduğu ve bunun da DNA hasarının potansiyel bir nedeni olabileceği belirtilmiştir [50]. Farnesiltransferaz inhibitörü (FTI) ile yapılan tedavide nükleer yapının morfolojisindeki düzelmelere rağmen, çift zincir kırıklarında azalma ve DNA onarım faktörlerinde herhangi bir iyileşme sağlanmadığı ve dolayısıyla, nükleer yapı ile DNA hasarı arasındaki bu ilişkinin hem normal yaşlanma hem de HGPS'de görülen prematür yaşlanma esas alınarak daha ileri düzeyde araştırılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır [45].

5.4.4. Telomer Kısalması

HGPS'de görülen prematür yaşlanma ile normal yaşlanma arasındaki diğer benzerlikler arasında telomer disfonksiyonu yer almaktadır. DNA hasar yanıtı ile telomer kısalması arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. HGPS'de görülen DNA hasar yanıtı telomerlerin telomerik kodlamayan RNA'ları (tncRNA) eksprese etmesine yol açarak zararlı fenotipe katkı sağlamaktadır [51]. Telomer kısalmasına bağlı olarak gerçekleşen senesens hem normal yaşlanma hem de HGPS'de detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Telomer kaynaklı senesens iki temel mekanizma aracılığı ile gerçekleşmektedir. Birincisi, fonksiyonel shelterin

kompleksinin eksikliğine bağlı olarak telomerlerin korumasız hale gelmesi ve bunun DNA hasar yanıtını aktive ederek senesense neden olmasıdır [52]. İkincisi ise kısalmış telomerlerin p53 yolağının aktivasyonunu tetikleyerek hücre döngüsünün ilerlemesini engellemesidir. HGPS'de progerin ekspresyonunun telomerlerde değişikliğe yol açtığı ve genel olarak telomer uzunluğunun azaldığı gösterilmiştir [53].

Telomeraz eksprese eden HGPS hücrelerinde p53 yolağının belirgin şekilde baskılandığı gözlenmiştir. Progerin kaynaklı telomer hasarının büyük bir kısmının telomeraz ekspresyonuna bağlı olarak azaldığı belirtilmiştir. HGPS hücrelerinde telomerik füzyonlar ve kayıplara ilave olarak kromozomları etkileyen kromatin köprülerinin oluşumu gibi değişiklikler de gözlenmiştir [54]. Progerinin telomerik homeostazın korunmasında kritik rol oynayan lamin A'nın telomerik repeat-binding factor 2 (TRF2) ve lamin A-associated polypeptide 2A (LAP2α) ile etkileşimini bozduğu bildirilmiştir [55, 56]. Ayrıca, progerin aracılı redoks dengesizliğinin telomer kısalmasına katkıda bulunduğu, telomerlerin G-zengin bölgelerinin reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlı hasara özellikle duyarlı olduğu belirtilmiştir [57].

Progerin fenotipi ile telomerik kısalma arasındaki ilişkiyi gösteren bu çalışmaların dışında, farklı sonuçların elde edildiği çalışmalarında olması bu konunun daha ileri düzeyde araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bir çalışmada, progerin kaynaklı DNA hasarının telomer kısalmasıyla ilişkili olmadığı, replikasyon çatalının işlevinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir [50]. Progerin PCNA proteinine bağlanarak işlevini engellemekte ve replikasyon çatalının bozulmasına yol açmaktadir. Bu durum, DNA hasar yanıtının aktive olması ve hücre döngüsünün duraklaması ile sonuçlanmaktadır [58]. Başka bir çalışmada, telomer kısalması içermeyen hücresel yaşlanma sırasında progerin üretiminde artış olmadığı gözlenmiştir [59]. Sonuç olarak, HGPS'de telomer kısalmasının rolüne ilişkin çelişkili bulgular bulunmakla birlikte, telomer kısalması hem HGPS'de hem de yaşlanmış hücrelerde önemli bir belirleyici olarak karşımıza çıkmaktadır. Progerin birikimi ve sonrasında nükleer membrana tutunmasına bağlı olarak telomer hareketliliği azaldığı için telomerler ile nükleer lamina arasındaki ilişkinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir [45].

5.4.5. Mitokondriyal Disfonksiyon

HGPS hücrelerinde anormal mitokondriyal morfoloji, azalmış mitokondriyal hareketlilik, bozulmuş oksidatif fosforilasyon/solunum fonksiyonu, artmış ROS birikimi ve düşük ATP seviyeleri ile karakterize işlev bozuklukları görülmektedir. Bu bozuklukların mitokondriyal biyogenezin azalmasından kaynaklandığı ve

mitokondriyal homeostazın başlıca transkripsiyonel düzenleyicisi olan PGC-1α ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [60]. Mitokondriyal fonksiyon mitokondrilerin oluşumundan sorumlu mitokondriyal biyogenez ve hasarlı ya da yaşlı mitokondrilerin otofaji yoluyla uzaklaştırılmasını sağlayan mitofaji adı verilen birbirine zıt iki süreç tarafından düzenlenmektedir. Özellikle, bozulmuş mitofajinin HGPS'de ortaya çıkan mitokondriyal işlev bozukluğunun nedeni olabileceği düşünülmektedir [61].

6. Tanı Yöntemleri

HGPS'nin tanısında doktor tarafından yapılan klinik değerlendirme, genetik testler, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri olmak üzere farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Temel olarak yaşlanmış cilt, saç dökülmesi, büyüme geriliği, farklı yüz yapısı ve iskelet anormallikleri gibi karakteristik klinik bulguların gözlemlenmesi ile tanı konulmaktadır. Bu klinik belirtiler HGPS şüphesini uyandırmakta ve sonrasında daha ileri tanısal basamaklara geçilmektedir [62].

HGPS tanısını doğrulamak için, lamin A proteinini kodlayan LMNA genindeki mutasyonları spesifik olarak belirleyen genetik testlere başvurulmaktadır. Genetik testler özellikle progerinin anormal üretimine neden olan LMNA genindeki c.1824C >T mutasyonunun belirlenmesine yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. DNA dizileme ya da hedefe yönelik mutasyon analizi gibi moleküler genetik teknikler bu mutasyonu belirlemek için kullanılmaktadır [63]. Genetik testler kesin tanı için gerekli olmakla birlikte, bazı durumlarda hastalar sadece klinik bulgulara dayanarak gruplandırılmaktadır [64].

Klinik ve genetik değerlendirmelere ilave olarak görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. İskelet sistemine ait bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri hastalığın teşhisinde, hastalığın ilerleyişinin izlenmesinde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde katkı sağlamaktadır. HGPS'de sıklıkla görülen kardiyavasküler problemler nedeniyle, kalbi yapısal ve fonksiyonel olarak değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yöntemi kullanılmakta, ateroskleroz ve diğer vasküler problemlerin saptanması için vasküler görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır [62].

7. Tedavi Yöntemleri

HGPS'nin tedavisinde farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Hastalığın günümüzde kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, son yıllarda hastalığın ilerlemesini yavaşlatan ve yaşam süresini uzatan önemli tıbbi gelişmeler kaydedilmiş, bunun yanı sıra yeni tedavi stratejileri geliştirilmiştir. 1999 yılında

Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulan Progeria Research Foundation (PRF), progeria gibi ultra-nadir hastalıklara yönelik bilimsel araştırmalara finansal destek sağlamakla kalmayıp, klinik araştırmaları da doğrudan yönlendirerek bu alana önemli katkılar sağlamaktadır.

HGPS tedavisiyle ilgili bilimsel çalışmalar incelendiğinde, yıllar içerisinde farklı tedavi yaklaşımlarının öne çıktığı görülmektedir. Özellikle 2003 yılında LMNA genindeki mutasyonun tanımlanması ve progerinin hastalık patogenezindeki rolünün anlaşılması, hedefe yönelik terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. 2003-2010 yılları arasında araştırmacılar özellikle progerin üretimi ve birikimini hedeflemek amacıyla halihazırda kullanımı olan ilaçların farklı endikasyonlar için kullanımına odaklanmışlardır. Başlangıçta kanser tedavisi için geliştirilmiş olan farnesiltransferaz inhibitörleri (FTIs) progerinin farnesilasyonunu engelleyerek zararlı etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmıştır.

Daha sonraki dönemlerde (2010-2020 arası) terapötik yaklaşım sadece progerin modifikasyonu ile sınırlı kalmayıp aynı zamanda onun eliminasyonunu da artıracak kombinasyon tedavilerini içerecek şekilde geliştirilmiştir. FTI'ler statin ve aminobisfosofonatlar ile kullanılarak alternatif prenilasyon yollarının engellenmesi hedeflenmiştir.

2020 sonrası dönemde ise hastalığın geriye döndürülmesini hedefleyen gen temelli ve rejeneratif yaklaşımların ön plana çıktığı görülmektedir. Özellikle, CRISPR/Cas9 aracılı LMNA mutasyonunun düzeltilmesi gibi gen terapisi yöntemleri HGPS'nin asıl nedeni olan genetik kusurun ortadan kaldırılması noktasında önemli potansiyele sahiptir [38].

HGPS için geliştirilen tedavi yaklaşımları, doğrudan progerini hedefleyen stratejiler ve progerinin yol açtığı zararlı etkileri hafifletmeye yönelik stratejiler olmak üzere iki temel başlık altında ele alınmaktadır. Bu kapsamda HGPS için kullanılan tedavi yöntemlerinden bazıları aşağıda özetlenmektedir.

7.1. Farnesiltransferaz İnhibitörleri (FTIs)

Farnesil transferaz inhibitörleri, hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol eden Ras proteinlerinin hücre zarına bağlanmasını engelleyerek, kanserli hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını durdurmak amacıyla kullanılan hedefe yönelik ilaçlardır. HGPS'de ise progerinin farnesillenmesini ve nükleer membrana yerleşmesini engellemek amacıyla kullanılmaktadır [65, 66]. Farnesiltransferaz inhibitörlerinin, progerin birikimini engelleyerek bu anormal proteinin miktarını azaltabileceği ve böylece HGPS ile progeroid laminopatilerde hastalığın seyrini potansiyel olarak iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Bu kapsamda, lonafarnib, farnesiltransferaz enzimini bloke ederek HGPS başta olmak üzere

progeroid laminopatiler için kullanılmak üzere 2020 yılından itibaren FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Faz 2 klinik çalışmalar kapsamında, lonafarnibin etkisini belirlemek amacıyla 25 hasta 2 yıl boyunca çalışmaya dahil edilmiş ve sonrasında hastalar takip edilmiştir. 11 yıllık takip sürecinde lonafarnibin ortalama sağkalımı 2,5 ila 4,3 yıl artırdığı belirtilmiştir [67-69]. Lonafarnib, HGPS'li çocuklarda kardiyak durum açısından semptomatik iyileşmeye de katkı sağlamıştır [70]. Lonafarnibin pravastin ve zoledronat ile uygulandığı üçlü kombinasyon tedavisinde farnesilasyonunun yanı sıra progerin oluşumunun engellenerek HGPS bulgularının önlenebileceği belirtilmiştir [71].

Lonafarnib HGPS tedavisi için kullanılan tek onaylı ilaç olmasına rağmen, progerin-Lamin A etkileşimini inhibe eden bir molekül olarak progerininin lonafarnibe kıyasla daha az toksik ve daha etkili olduğu bildirilmiştir. Progerinin'in HGPS ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkin bir terapötik ajan olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. Bu kapsamda, progerinin+lonafarnib kombinasyon tedavileri, HGPS hastaları için umut verici yeni nesil tedavi stratejilerinden biri olarak düşünülmektedir [72, 73].

7.2. Otofajiyi Aktive Eden İlaçlar

Otofaji-lizozomal yolak üzerinden progerin yıkımının artırılması, HGPS tedavisinde potansiyel olarak etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Rapamisin (sirolimus), everolimus sülforafan ve MG132 otofajiyi aktive etmek amacıyla kullanılan ilaçlardan bazılarıdır [10].

7.2.1. Rapamisin

mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü olan rapamisin, progerin yıkımını hedefleyen ilk terapötik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. HGPS hastalarından elde edilen fibroblastlarda rapamisinin anormal nükleer morfolojiyi düzelttiği, otofaji yoluyla progerin uzaklaştırılmasını artırdığı, hücresel senesensi geciktirdiği ve kromatin organizasyonunun korunmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir [74, 75].

7.2.2. Everolimus

Rapamisinin bir analoğu olarak everolimus, otofaji yoluyla progerin gibi zararlı ve çözünmeyen protein agregatlarının parçalanmasını kolaylaştırmaktadır [76]. Özellikle bir farnesil transferaz inhibitörü olan lonafarnib ile kullanıldığında monoterapiye kıyasla daha etkin olduğu, düz kas hücresi proteinleri ve vasküler aktivite üzerinde olumlu etkilere neden olduğu belirtilmiştir [77].

7.2.3. Sülforafan

Sülforafan, otofaji yoluyla HGPS fibroblastlarında progerinin eliminasyonunu artırmaktadır. Özellikle lonafarnib ile kullanıldığında HGPS fibroblast kültürlerinde otofaji aktivasyonu üzerinde kademeli ve sinerjik bir etki gösterdiği bildirilmiştir [78, 79].

7.2.4. MG132

Proteazom inhibitörü olan MG132'nin, HGPS hastalarından elde edilen fibroblastlarda makrootofaji aracılığıyla progerini uzaklaştırdığı belirtilmiştir. HGPS fare iskelet sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda da MG132'nin progerin düzeylerini azaltmadaki etkinliği doğrulanmıştır [80].

7.3. Gen Terapisi

Progerin üretiminden sorumlu genetik mutasyonların düzeltilmesine yönelik gen terapileri, son yıllarda araştırmacıların artan ilgisini çekmektedir. Özellikle CRISPR/Cas9 temelli gen düzenleme yaklaşımları, HGPS'de dahil olmak üzere birçok genetik hastalığın tedavisinde umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir [81]. Progerin, HGPS patogenezindeki en önemli etkenlerden birisi olup progerin ekspresyonunu önlemeye yönelik olarak tek bir nokta mutasyonun görüldüğü LMNA geninin DNA seviyesinde hedeflenmesi önemli bir terapötik strateji olarak ön plana çıkmaktadır [81, 82].

Hedef mRNA'ya bağlanarak hatalı protein üretimini azaltan, gen düzeyinde bir tedavi yaklaşımı olan antisens oligonükleotid (ASO) tedavisinin lamin C sentezini artırarak progerin üretimini mRNA seviyesinde azalttığı bildirilmiş olup, ASO'ların HGPS tedavisinde potansiyel terapötik uygulamalarının olabileceği düşünülmektedir [83]. Farelerde yapılan çalışma, yaşam süresinde %50–60 oranında artış sağlandığını göstermiştir. Ancak, kardiyovasküler patolojide belirgin bir iyileşme sağlamaması, tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulması ve potansiyel hedef dışı etkiler nedeniyle bazı sınırlılıklara sahiptir [84]. Dolayısıyla, sadece preklinik modellerde test edilmiş olmaları ve LMNA mRNA'sı üzerinde farklı bölgeleri hedeflemeleri nedeniyle ortaya çıkabilecek olası etkilerden dolayı daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. En uygun tedavi yaklaşımının farklı ASO'ların kombinasyonu olabileceği bildirilmiştir [45].

A·T baz çiftlerini G·C'ye dönüştürerek mutasyonların hassas bir şekilde düzeltilmesine olanak sağlayan sistemlerden birisi olarak adenin baz düzenleyiciler (ABE'ler), LMNA geninde ortaya çıkan dominant-negatif c.1824C>T mutasyonunu düzelterek normal RNA splicing sürecini onarmakta ve progerin düzeylerini azaltmaktadır. Fare modelleri ile yapılan çalışmalarda,

özellikle ABE uygulamasının vasküler sağlık üzerinde belirgin iyileşmelere yol açtığı ve yaşam süresini 215 günden 510 güne çıkardığı belirtilmiştir [85].

8. Sonuç

Hutchinson–Gilford Progeria Sendromu (HGPS) yalnızca nadir görülen bir genetik hastalık olmanın ötesinde, yaşlanma biyolojisinin moleküler temellerini anlamada benzersiz bir model sistem olarak kabul edilmektedir. LMNA genindeki tek bir nokta mutasyonun yol açtığı progerin birikimi, nükleer yapının bütünlüğünden genom stabilitesine, epigenetik düzenlemelerden mitokondriyal fonksiyona kadar çok sayıda hücresel süreci etkileyerek hızlandırılmış yaşlanma fenotipine neden olmaktadır. Bu çok yönlü patogenez, HGPS'nin yalnızca tek bir moleküler bozuklukla sınırlı olmadığını, aksine birbirini tetikleyen geniş bir hücresel ağın bozulması sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir.

Hastalığın klinik seyri özellikle kardiyovasküler sistemdeki ilerleyici bozulmalarla karakterizedir ve mortalitenin temel nedenini oluşturmaktadır. Bu durum, terapötik yaklaşımların yalnızca progerin üretimini azaltmaya değil, aynı zamanda vasküler ve sistemik komplikasyonları da hedeflemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde kullanılan tedavi stratejileri incelendiğinde, hastalığın patogenezine paralel olarak zaman içinde önemli bir evrim geçirdiği görülmektedir. Progerin birikimini azaltmayı hedefleyen farnesilasyon inhibitörleri ile başlayan süreç, otofaji ve proteazom sistemini hedefleyen yaklaşımlar ve kombinasyon tedavileri ile genişlemiş, son yıllarda ise doğrudan genetik düzeltmeyi amaçlayan CRISPR/Cas9, baz düzenleme ve antisens oligonükleotid temelli stratejiler gibi ileri moleküler tekniklere yönelmiştir.

Bu gelişmeler, HGPS'nin tedavisinde tek bir hedef yerine çok yönlü müdahale stratejilerinin daha etkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle LMNA genindeki mutasyonun doğrudan düzeltilmesi veya progerin üretiminin moleküler düzeyde baskılanması, gelecekte hastalığın seyrini değiştirebilecek en güçlü yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, mevcut tedavilerin önemli bir kısmının hâlen preklinik aşamada olması ve bazı yaklaşımların sistemik komplikasyonları yeterince düzeltememesi, translasyonel araştırmaların önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak, HGPS üzerine yürütülen araştırmalar hem temel bilim hem de klinik uygulamalar açısından hızla ilerleyen bir alan olup, elde edilen bulgular yalnızca bu nadir hastalığın patogenezinin anlaşılmasına değil, aynı zamanda normal yaşlanma süreçlerinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına da önemli katkılar sağlamaktadır. Gelecekte, multidisipliner ve kombinasyon

temelli tedavi stratejilerinin klinik pratiğe aktarılmasıyla birlikte HGPS'te yaşam süresi ve yaşam kalitesinin daha da iyileştirilmesi mümkün görünmektedir.

Kaynakça

[1] Lamis, A., Siddiqui, S. W., Ashok, T., Patni, N., Fatima, M., & Aneef, A. N. (2022). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review. *Cureus*, *14*(8), e28629. https://doi.org/10.7759/cureus.28629

[2] Sinha, J. K., Ghosh, S., & Raghunath, M. (2014). Progeria: a rare genetic premature ageing disorder. *The Indian Journal Of Medical Research*, *139*(5), 667–674.

[3] Hutchinson J. (1886). Congenital Absence of Hair and Mammary Glands with Atrophic Condition of the Skin and its Appendages, in a Boy whose Mother had been almost wholly Bald from Alopecia Areata from the age of Six. Medico-Chirurgical Transactions, 69, 473–477. https://doi.org/10.1177/095952878606900127

[4] Gilford, H. (1897). A condition of mixed premature and immature development. *Medico-Chirurgical Transactions*, 80, 17–46.

[5] Cooke J. V. (1953). The rate of growth in progeria, with a report of two cases. *The Journal of Pediatrics*, 42(1), 26–37. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(53)80106-x

[6] Rahman, M. M., Jahan, F. I., Bashira, J., et al. (2020). The Hutchinson-Gilford progeria syndrome and treatment: Updated review of the literature. *Scholars Academic Journal of Pharmacy, 9*, 68–74.

[7] Hennekam R. C. (2006). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *American journal of medical genetics. Part A*, *140*(23), 2603–2624. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31346

[8] Gordon, L. B., McCarten, K. M., Giobbie-Hurder, A., Machan, J. T., Campbell, S. E., Berns, S. D., & Kieran, M. W. (2007). Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. *Pediatrics*, *120*(4), 824–833. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1357

[9] Merideth, M. A., Gordon, L. B., Clauss, S., Sachdev, V., Smith, A. C., Perry, M. B., Brewer, C. C., Zalewski, C., Kim, H. J., Solomon, B., Brooks, B. P., Gerber, L. H., Turner, M. L., Domingo, D. L., Hart, T. C., Graf, J., Reynolds, J. C., Gropman, A., Yanovski, J. A., Gerhard-Herman, M., … Introne, W. J. (2008). Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *The New England journal of medicine*, *358*(6), 592–604. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706898

[10] Arun, A., Nath, A. R., Thankachan, B., & Unnikrishnan, M. K. (2024). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: unraveling the genetic basis, symptoms, and advancements in therapeutic approaches. *Therapeutic advances in rare disease*, *5*, 26330040241305144. https://doi.org/10.1177/26330040241305144

[11] Capell, B. C., Erdos, M. R., Madigan, J. P., Fiordalisi, J. J., Varga, R., Conneely, K. N., Gordon, L. B., Der, C. J., Cox, A. D., & Collins, F. S. (2005). Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(36), 12879–12884. https://doi.org/10.1073/pnas.0506001102

[12] Olive, M., Harten, I., Mitchell, R., Beers, J. K., Djabali, K., Cao, K., Erdos, M. R., Blair, C., Funke, B., Smoot, L., Gerhard-Herman, M., Machan, J. T., Kutys, R., Virmani, R., Collins, F. S., Wight, T. N., Nabel, E. G., & Gordon, L. B. (2010). Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *30*(11), 2301–2309. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.209460

[13] Hamczyk, M. R., del Campo, L., & Andrés, V. (2018). Aging in the Cardiovascular System: Lessons from Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Annual review of physiology*, *80*, 27–48. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121454

[14] Villa-Bellosta, R., Rivera-Torres, J., Osorio, F. G., Acín-Pérez, R., Enriquez, J. A., López-Otín, C., & Andrés, V. (2013). Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment. *Circulation*, *127*(24), 2442–2451. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000571

[15] Hennekam R. C. (2006). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *American journal of medical genetics. Part A*, *140*(23), 2603–2624. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31346

[16] Hamczyk, M. R., del Campo, L., & Andrés, V. (2018). Aging in the Cardiovascular System: Lessons from Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Annual review of physiology*, *80*, 27–48. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121454

[17] Wang, J., Yu, Q., Ma, X., Yuan, Z., & Mao, J. (2022). Hutchinson-Gilford progeria syndrome complicated with stroke: A report of 2 cases and literature review. *Frontiers in pediatrics*, *10*, 1056225. https://doi.org/10.3389/fped.2022.1056225

[18] DeBusk F. L. (1972). The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *The Journal of pediatrics*, *80*(4), 697–724. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80229-4

[19] Gordon, L. B., McCarten, K. M., Giobbie-Hurder, A., Machan, J. T., Campbell, S. E., Berns, S. D., & Kieran, M. W. (2007). Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. *Pediatrics*, *120*(4), 824–833. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1357

[20] Saigal, S., & Bhargava, A. (2012). Progeria: pathogenesis and oral manifestation--a review. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, *10*(37), 72–76. https://doi.org/10.3126/kumj.v10i1.6919

[21] Greer, M. M., Kleinman, M. E., Gordon, L. B., Massaro, J., D'Agostino, R. B., Sr, Baltrusaitis, K., Kieran, M. W., & Gordon, C. M. (2018). Pubertal Progression in Female Adolescents with Progeria. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, *31*(3), 238–241. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.12.005

[22] Chandravanshi, S. L., Rawat, A. K., Dwivedi, P. C., & Choudhary, P. (2011). Ocular manifestations in the Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian journal of ophthalmology*, *59*(6), 509–512. https://doi.org/10.4103/0301-4738.86327

[23] Ullrich, N. J., & Gordon, L. B. (2015). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handbook of clinical neurology*, *132*, 249–264. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4

[24] Beck, L. A., Hosick, T. J., & Sinensky, M. (1990). Isoprenylation is required for the processing of the lamin A precursor. *The Journal of cell biology*, *110*(5), 1489–1499. https://doi.org/10.1083/jcb.110.5.1489

[25] Casey, P. J., & Seabra, M. C. (1996). Protein prenyltransferases. *The Journal of biological chemistry*, *271*(10), 5289–5292. https://doi.org/10.1074/jbc.271.10.5289

[26] Corrigan, D. P., Kuszczak, D., Rusinol, A. E., Thewke, D. P., Hrycyna, C. A., Michaelis, S., & Sinensky, M. S. (2005). Prelamin A endoproteolytic processing in vitro by recombinant Zmpste24. *The Biochemical journal*, *387*(Pt 1), 129–138. https://doi.org/10.1042/BJ20041359

[27] Sinensky, M., Fantle, K., Trujillo, M., McLain, T., Kupfer, A., & Dalton, M. (1994). The processing pathway of prelamin A. *Journal of cell science*, *107 (Pt 1)*, 61–67. https://doi.org/10.1242/jcs.107.1.61

[28] Weber, K., Plessmann, U., & Traub, P. (1989). Maturation of nuclear lamin A involves a specific carboxy-terminal trimming, which removes the polyisoprenylation site from the precursor; implications for the structure of the nuclear lamina. *FEBS letters*, *257*(2), 411–414. https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81584-4

[29] Al-Saaidi, R., & Bross, P. (2015). Do lamin A and lamin C have unique roles?. *Chromosoma*, *124*(1), 1–12. https://doi.org/10.1007/s00412-014-0484-7

[30] Ho, C. Y., Jaalouk, D. E., & Lammerding, J. (2013). Novel insights into the disease etiology of laminopathies. *Rare diseases (Austin, Tex.)*, *1*(1), e27002. https://doi.org/10.4161/rdis.27002

[31] Rankin, J., & Ellard, S. (2006). The laminopathies: a clinical review. *Clinical genetics*, *70*(4), 261–274. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00677.x

[32] Helbling-Leclerc, A., Bonne, G., & Schwartz, K. (2002). Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *European journal of human genetics: EJHG*, *10*(3), 157–161. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200744

[33] Novelli, G., Muchir, A., Sangiuolo, F., Helbling-Leclerc, A., D'Apice, M. R., Massart, C., Capon, F., Sbraccia, P., Federici, M., Lauro, R., Tudisco, C., Pallotta, R., Scarano, G., Dallapiccola, B., Merlini, L., & Bonne, G. (2002). Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *American journal of human genetics*, *71*(2), 426–431. https://doi.org/10.1086/341908

[34] Chen, L., Lee, L., Kudlow, B. A., Dos Santos, H. G., Sletvold, O., Shafeghati, Y., Botha, E. G., Garg, A., Hanson, N. B., Martin, G. M., Mian, I. S., Kennedy, B. K., & Oshima, J. (2003). LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet (London, England)*, *362*(9382), 440–445. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14069-X

[35] Garg, A., Subramanyam, L., Agarwal, A. K., Simha, V., Levine, B., D'Apice, M. R., Novelli, G., & Crow, Y. (2009). Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *94*(12), 4971–4983. https://doi.org/10.1210/jc.2009-0472

[36] De Sandre-Giovannoli, A., Bernard, R., Cau, P., Navarro, C., Amiel, J., Boccaccio, I., Lyonnet, S., Stewart, C. L., Munnich, A., Le Merrer, M., & Lévy, N. (2003). Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science (New York, N.Y.)*, *300*(5628), 2055. https://doi.org/10.1126/science.1084125

[37] Goldman, R. D., Shumaker, D. K., Erdos, M. R., Eriksson, M., Goldman, A. E., Gordon, L. B., Gruenbaum, Y., Khuon, S., Mendez, M., Varga, R., & Collins, F. S. (2004). Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(24), 8963–8968. https://doi.org/10.1073/pnas.0402943101

[38] Joo, E. Y., & Lee, J. (2025). Current Therapeutic Approaches for Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Journal of Interdisciplinary Genomics, *7*(1):1-7. https://doi.org/10.22742/JIG.2025.7.1.1

[39] Liu, X., Yang, S., Jiang, J., Dong, S., & Zhang, Y. (2025). Epigenetic regulation of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: from molecular mechanisms to targeted interventions. *Oral Science and Homeostatic Medicine*.

[40] Scaffidi, P., & Misteli, T. (2006). Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science (New York, N.Y.)*, *312*(5776), 1059–1063. https://doi.org/10.1126/science.1127168

[41] McCord, R. P., Nazario-Toole, A., Zhang, H., Chines, P. S., Zhan, Y., Erdos, M. R., Collins, F. S., Dekker, J., & Cao, K. (2013). Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA-la-

min A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome research*, *23*(2), 260–269. https://doi.org/10.1101/gr.138032.112

[42] Chojnowski, A., Ong, P. F., Foo, M. X. R., Liebl, D., Hor, L. P., Stewart, C. L., & Dreesen, O. (2020). Heterochromatin loss as a determinant of progerin-induced DNA damage in Hutchinson-Gilford Progeria. *Aging cell*, *19*(3), e13108. https://doi.org/10.1111/acel.13108

[43] Ghosh, S., Liu, B., Wang, Y., Hao, Q., & Zhou, Z. (2015). Lamin A Is an Endogenous SIRT6 Activator and Promotes SIRT6-Mediated DNA Repair. *Cell reports*, *13*(7), 1396–1406. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.006

[44] Köhler, F., Bormann, F., Raddatz, G., Gutekunst, J., Corless, S., Musch, T., Lonsdorf, A. S., Erhardt, S., Lyko, F., & Rodríguez-Paredes, M. (2020). Epigenetic deregulation of lamina-associated domains in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome medicine*, *12*(1), 46. https://doi.org/10.1186/s13073-020-00749-y

[45] Batista, N. J., Desai, S. G., Perez, A. M., Finkelstein, A., Radigan, R., Singh, M., Landman, A., Drittel, B., Abramov, D., Ahsan, M., Cornwell, S., & Zhang, D. (2023). The Molecular and Cellular Basis of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Potential Treatments. *Genes*, *14*(3), 602. https://doi.org/10.3390/genes14030602

[46] Kim, P. H., Chen, N. Y., Heizer, P. J., Tu, Y., Weston, T. A., Fong, J. L., Gill, N. K., Rowat, A. C., Young, S. G., & Fong, L. G. (2021). Nuclear membrane ruptures underlie the vascular pathology in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JCI insight*, *6*(16), e151515. https://doi.org/10.1172/jci.insight.151515

[47] Yang, S. H., Meta, M., Qiao, X., Frost, D., Bauch, J., Coffinier, C., Majumdar, S., Bergo, M. O., Young, S. G., & Fong, L. G. (2006). A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *The Journal of clinical investigation*, *116*(8), 2115–2121. https://doi.org/10.1172/JCI28968

[48] Cho, S., Vashisth, M., Abbas, A., Majkut, S., Vogel, K., Xia, Y., Ivanovska, I. L., Irianto, J., Tewari, M., Zhu, K., Tichy, E. D., Mourkioti, F., Tang, H. Y., Greenberg, R. A., Prosser, B. L., & Discher, D. E. (2019). Mechanosensing by the Lamina Protects against Nuclear Rupture, DNA Damage, and Cell-Cycle Arrest. *Developmental cell*, *49*(6), 920–935.e5. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.020

[49] Liu, B., Wang, J., Chan, K. M., Tjia, W. M., Deng, W., Guan, X., Huang, J. D., Li, K. M., Chau, P. Y., Chen, D. J., Pei, D., Pendas, A. M., Cadiñanos, J., López-Otín, C., Tse, H. F., Hutchison, C., Chen, J., Cao, Y., Cheah, K. S., Tryggvason, K., … Zhou, Z. (2005). Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nature medicine*, *11*(7), 780–785. https://doi.org/10.1038/nm1266

[50] Wheaton, K., Campuzano, D., Ma, W., Sheinis, M., Ho, B., Brown, G. W., & Benchimol, S. (2017). Progerin-Induced Replication Stress Facilitates Premature Senescence in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Molecular and cellular biology*, *37*(14), e00659-16. https://doi.org/10.1128/MCB.00659-16

[51] Aguado, J., Sola-Carvajal, A., Cancila, V., Revêchon, G., Ong, P. F., Jones-Weinert, C. W., Wallén Arzt, E., Lattanzi, G., Dreesen, O., Tripodo, C., Rossiello, F., Eriksson, M., & d'Adda di Fagagna, F. (2019). Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Nature communications*, *10*(1), 4990. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13018-3

[52] Herbig, U., Jobling, W. A., Chen, B. P., Chen, D. J., & Sedivy, J. M. (2004). Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21(CIP1), but not p16(INK4a). *Molecular cell*, *14*(4), 501–513. https://doi.org/10.1016/s1097-2765(04)00256-4

[53] Decker, M.L.; Chavez, E.; Vulto, I.; Lansdorp, P.M. (2009). Telomere length in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mech. Ageing Dev. 130*, 377–383.

[54] Benson, E. K., Lee, S. W., & Aaronson, S. A. (2010). Role of progerin-induced telomere dysfunction in HGPS premature cellular senescence. *Journal of cell science*, *123*(Pt 15), 2605–2612. https://doi.org/10.1242/jcs.067306

[55] Chojnowski, A., Ong, P. F., Wong, E. S., Lim, J. S., Mutalif, R. A., Navasankari, R., Dutta, B., Yang, H., Liow, Y. Y., Sze, S. K., Boudier, T., Wright, G. D., Colman, A., Burke, B., Stewart, C. L., & Dreesen, O. (2015). Progerin reduces LAP2α-telomere association in Hutchinson-Gilford progeria. *eLife*, *4*, e07759. https://doi.org/10.7554/eLife.07759

[56] Travina, A. O., Ilicheva, N. V., Mittenberg, A. G., Shabelnikov, S. V., Kotova, A. V., & Podgornaya, O. I. (2021). The Long Linker Region of Telomere-Binding Protein TRF2 Is Responsible for Interactions with Lamins. *International journal of molecular sciences*, *22*(7), 3293. https://doi.org/10.3390/ijms22073293

[57] Yu, T., Slone, J., Liu, W., Barnes, R., Opresko, P. L., Wark, L., Mai, S., Horvath, S., & Huang, T. (2022). Premature aging is associated with higher levels of 8-oxoguanine and increased DNA damage in the Polg mutator mouse. *Aging cell*, *21*(9), e13669. https://doi.org/10.1111/acel.13669

[58] Hilton, B. A., Liu, J., Cartwright, B. M., Liu, Y., Breitman, M., Wang, Y., Jones, R., Tang, H., Rusinol, A., Musich, P. R., & Zou, Y. (2017). Progerin sequestration of PCNA promotes replication fork collapse and mislocalization of XPA in laminopathy-related progeroid syndromes. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *31*(9), 3882–3893. https://doi.org/10.1096/fj.201700014R

[59] Cao, K., Blair, C. D., Faddah, D. A., Kieckhaefer, J. E., Olive, M., Erdos, M. R., Nabel, E. G., & Collins, F. S. (2011). Progerin and telomere

dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *The Journal of clinical investigation*, *121*(7), 2833–2844. https://doi.org/10.1172/JCI43578

[60] Monterrubio-Ledezma, F., Navarro-García, F., Massieu, L., Mondragón-Flores, R., Soto-Ponce, L. A., Magaña, J. J., & Cisneros, B. (2023). Rescue of Mitochondrial Function in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome by the Pharmacological Modulation of Exportin CRM1. *Cells*, *12*(2), 275. https://doi.org/10.3390/cells12020275

[61] Onishi, M., Yamano, K., Sato, M., Matsuda, N., & Okamoto, K. (2021). Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *The EMBO journal*, *40*(3), e104705. https://doi.org/10.15252/embj.2020104705

[62] Gautam Ponnaganti, Satish Rao Trilangi, Catherine Ilongo, Murali Chand Ginjupalli, & Pavan Kumar Padarthi. (2025). Pathophysiology of Hutchinson Gilford Progeria Syndrome: Current Knowledge and Future Directions. *IJPAR JOURNAL*, *14*(1), 129–134. https://doi.org/10.61096/ijpar.v14.iss1.2025.129-134

[63] Gordon, L. B., Rothman, F. G., López-Otín, C., & Misteli, T. (2014). Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell*, *156*(3), 400–407. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.028

[64] Sarkar, A. (2025). Detailed Case Study On: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, A Rare Genetic Disorder Characterized by the Rapid Appearance of Aging in Children. *Int. J. of Pharm. Sci.*, Vol 3, Issue 7, 2501-2508.

[65] Gordon, L. B., Kleinman, M. E., Miller, D. T., Neuberg, D. S., Giobbie-Hurder, A., Gerhard-Herman, M., Smoot, L. B., Gordon, C. M., Cleveland, R., Snyder, B. D., Fligor, B., Bishop, W. R., Statkevich, P., Regen, A., Sonis, A., Riley, S., Ploski, C., Correia, A., Quinn, N., Ullrich, N. J., … Kieran, M. W. (2012). Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(41), 16666–16671. https://doi.org/10.1073/pnas.1202529109

[66] Misteli T. (2021). Farnesyltransferase inhibition in HGPS. *Cell*, *184*(2), 293. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.029

[67] Bittmann, S. (2024). Current Pathophysiological and Therapeutic Options for Children with Hutchinson Gilford Syndrome. *Asian Journal of Pediatric Research*, *14*(6), 61–76. https://doi.org/10.9734/ajpr/2024/v14i6355

[68] Harhouri, K., Frankel, D., Bartoli, C., Roll, P., De Sandre-Giovannoli, A., & Lévy, N. (2018). An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Nucleus 9*(1), 246–257. https://doi.org/10.1080/19491034.2018.1460045

[69] Suzuki, M., Jeng, L. J. B., Chefo, S., Wang, Y., Price, D., Li, X., Wang, J., Li, R. J., Ma, L., Yang, Y., Zhang, X., Zheng, N., Zhang, K., Joseph, D. B., Shroff, H., Doan, J., Pacanowski, M., Smpokou, P., Donohue, K.,

& Joffe, H. V. (2023). FDA approval summary for lonafarnib (Zokinvy) for the treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome and processing-deficient progeroid laminopathies. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *25*(2), 100335.

[70] Gerhard-Herman, M., Smoot, L. B., Wake, N., Kieran, M. W., Kleinman, M. E., Miller, D. T., Schwartzman, A., Giobbie-Hurder, A., Neuberg, D., & Gordon, L. B. (2012). Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *59*(1), 92–97. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180919

[71] Gordon, L. B., Massaro, J., D'Agostino, R. B., Sr, Campbell, S. E., Brazier, J., Brown, W. T., Kleinman, M. E., Kieran, M. W., & Progeria Clinical Trials Collaborative (2014). Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*, *130*(1), 27–34.

[72] Kang, S. M., Yoon, M. H., Ahn, J., Kim, J. E., Kim, S. Y., Kang, S. Y., Joo, J., Park, S., Cho, J. H., Woo, T. G., Oh, A. Y., Chung, K. J., An, S. Y., Hwang, T. S., Lee, S. Y., Kim, J. S., Ha, N. C., Song, G. Y., & Park, B. J. (2021). Progerinin, an optimized progerin-lamin A binding inhibitor, ameliorates premature senescence phenotypes of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Communications biology*, *4*(1), 5. https://doi.org/10.1038/s42003-020-01540-w

[73] Kang, S. M., Seo, S., Song, E. J., Kweon, O., Jo, A. H., Park, S., Woo, T. G., Kim, B. H., Oh, G. T., & Park, B. J. (2023). Progerinin, an Inhibitor of Progerin, Alleviates Cardiac Abnormalities in a Model Mouse of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Cells*, *12*(9), 1232. https://doi.org/10.3390/cells12091232

[74] Strandgren, C., Revêchon, G., Sola-Carvajal, A., & Eriksson, M. (2017). Emerging candidate treatment strategies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Biochemical Society transactions*, *45*(6), 1279–1293. https://doi.org/10.1042/BST20170141

[75] Graziotto, J. J., Cao, K., Collins, F. S., & Krainc, D. (2012). Rapamycin activates autophagy in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: implications for normal aging and age-dependent neurodegenerative disorders. *Autophagy*, *8*(1), 147–151. https://doi.org/10.4161/auto.8.1.18331

[76] DuBose, A. J., Lichtenstein, S. T., Petrash, N. M., Erdos, M. R., Gordon, L. B., & Collins, F. S. (2018). Everolimus rescues multiple cellular defects in laminopathy-patient fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(16), 4206–4211. https://doi.org/10.1073/pnas.1802811115

[77] Abutaleb, N. O., Atchison, L., Choi, L., Bedapudi, A., Shores, K., Gete, Y., Cao, K., & Truskey, G. A. (2023). Lonafarnib and everolimus reduce pathology in iPSC-derived tissue engineered blood vessel model of Hutc-

hinson-Gilford Progeria Syndrome. *Scientific reports*, *13*(1), 5032. https://doi.org/10.1038/s41598-023-32035-3

[78] Gabriel, D., Roedl, D., Gordon, L. B., & Djabali, K. (2015). Sulforaphane enhances progerin clearance in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Aging cell*, *14*(1), 78–91. https://doi.org/10.1111/acel.12300

[79] Gabriel, D., Shafry, D. D., Gordon, L. B., & Djabali, K. (2017). Intermittent treatment with farnesyltransferase inhibitor and sulforaphane improves cellular homeostasis in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Oncotarget*, *8*(39), 64809–64826. https://doi.org/10.18632/oncotarget.19363

[80] Harhouri, K., Navarro, C., Depetris, D., Mattei, M. G., Nissan, X., Cau, P., De Sandre-Giovannoli, A., & Lévy, N. (2017). MG132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation. *EMBO molecular medicine*, *9*(9), 1294–1313. https://doi.org/10.15252/emmm.201607315

[81] Santiago-Fernández, O., Osorio, F. G., Quesada, V., Rodríguez, F., Basso, S., Maeso, D., Rolas, L., Barkaway, A., Nourshargh, S., Folgueras, A. R., Freije, J. M. P., & López-Otín, C. (2019). Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature medicine*, *25*(3), 423–426. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0338-6

[82] Beyret, E., Liao, H. K., Yamamoto, M., Hernandez-Benitez, R., Fu, Y., Erikson, G., Reddy, P., & Izpisua Belmonte, J. C. (2019). Single-dose CRISPR-Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature medicine*, *25*(3), 419–422. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0343-4

[83] Lee, J. M., Nobumori, C., Tu, Y., Choi, C., Yang, S. H., Jung, H. J., Vickers, T. A., Rigo, F., Bennett, C. F., Young, S. G., & Fong, L. G. (2016). Modulation of LMNA splicing as a strategy to treat prelamin A diseases. *The Journal of clinical investigation*, *126*(4), 1592–1602. https://doi.org/10.1172/JCI85908

[84] Erdos, M. R., Cabral, W. A., Tavarez, U. L., Cao, K., Gvozdenovic-Jeremic, J., Narisu, N., Zerfas, P. M., Crumley, S., Boku, Y., Hanson, G., Mourich, D. V., Kole, R., Eckhaus, M. A., Gordon, L. B., & Collins, F. S. (2021). A targeted antisense therapeutic approach for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature medicine*, *27*(3), 536–545. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01274-0

[85] Koblan, L. W., Erdos, M. R., Wilson, C., Cabral, W. A., Levy, J. M., Xiong, Z. M., Tavarez, U. L., Davison, L. M., Gete, Y. G., Mao, X., Newby, G. A., Doherty, S. P., Narisu, N., Sheng, Q., Krilow, C., Lin, C. Y., Gordon, L. B., Cao, K., Collins, F. S., Brown, J. D., … Liu, D. R. (2021). In vivo base editing rescues Hutchinson-Gilford progeria syndrome in mice. *Nature*, *589*(7843), 608–614. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03086-7

Chapter 10

HAIR-AN syndrome: a rare subphenotype of PCOS (polycystic ovary syndrome) / PMOS (polyendocrine metabolic ovarian syndrome)

Berke Can Acar[1]

Çağlar Berkel[2]

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS), recently renamed as polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS), is a common endocrine condition with reproductive, metabolic, dermatological and psychological features, affecting around 10–13% of women worldwide. HAIR-AN syndrome, an unusual multisystem disorder defined as a coexistence of hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR), and acanthosis nigricans (AN), is a rare and severe subtype of PCOS/PMOS. Patients with HAIR-AN syndrome tend to experience more severe form of insulin resistance compared to women with typical PCOS, and obesity is also more prevalent and severe in this group of patients. As one of the most under-diagnosed clinical entities in endocrinology, more research on the molecular mechanisms and cellular events contributing to the pathogenesis of HAIR-AN is required to be able to develop novel treatment strategies for women with this rare subtype of PCOS/PMOS.

1.1. PCOS

Polycystic ovary syndrome (PCOS), recently renamed as polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS), is the most common reproductive endocrinopathy in women (observed in around 11–13% of pre-menopausal women (women of reproductive age)), with impacts across the lifespan (e.g. in fertility and metabolic health) [1-6]. In other words, it affects approximately 1 in 7 to 1 in 10 women globally. These differences in prevalence are mostly

1 Lisans öğrencisi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, berkecan.acar7723@gop.edu.tr, ORCID: 0009-0001-9237-7459

2 Doktor Öğretim Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, caglar.berkel@gop.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4787-5157

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5476

due to the diagnostic criteria used and the specific population studied [7, 8]. This syndrome is classified into several phenotypes whose incidence can also vary by race and ethnicity. PCOS/PMOS is characterized by irregular menstrual cycles, irregular ovulation (oligo-ovulation or anovulation), polycystic ovaries (PCOM; polycystic ovarian morphology), hyperandrogenism (high androgen levels), and metabolic disturbance; and it is also the primary cause of female infertility [9-12]. Patients with PCOS were found to have around 15-fold increased risk of infertility compared to non-PCOS women [13]. Women with PCOS/PMOS are also three times more likely to have obesity compared to their healthy (non-PCOS) counterparts [14]. Besides, these women have a higher prevalence of insulin resistance (26.7%) with a four-fold increased risk of type 2 diabetes (T2DM) before the age of 40 [15, 16]. Furthermore, this condition is associated with a higher risk of cardiovascular disease (CVD), hypertension, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), psychological disorders, baldness and some other comorbidities, contributing significantly to the global health burden [15, 17]. In addition to imposing high burden on their long-term health in affected women, PCOS also causes a significant increase in health-care-related costs for these women [18].

Patients with PCOS/PMOS exhibit a heterogeneous clinical presentation characterized by a broad range of symptoms, resulting in different potential consequences for the affected women [19]. This variation in clinical phenotypic presentation contributes to challenges faced in the diagnosis, treatment and prevention of the disease [20]. Current therapies for PCOS are suboptimal: they only provide partial relief of certain symptoms associated with PCOS. For instance, in women with PCOS and severe obesity, bariatric surgery is an effective treatment option; however, it fails to provide the complete resolution of PCOS [21, 22]. Therefore, there is an urgent need for preventive and targeted treatments in PCOS [12].

PCOS/PMOS was found to have a high heritability—estimated at up to 0.70 in twin studies, suggesting that genetic factors are a major contributor to the pathogenesis of PCOS [23, 24]. A recent genome-wide association study (GWAS) identified 29 risk-increasing genetic loci associated with PCOS, expanding the number of genetic loci by 13. Together with the newly identified genes, these PCOS-associated genes are HHAT, THADA, MSH6, FSHR, INHBB, TEX41, ERBB4, TOPAZ1, MYO10, IRF / RAD50, ID4, CYP3 complex, NEIL2 / GATA4, FANCC, DENND1A, FSHB, PRSS23, YAP1, ZBTB16, ERBB3, HELB / HMGA2, KRR1, TOX3, FTO, MAF, SHBG, AMH, MAPRE1 and CHEK2 [4, 25]. Most of the risk-increasing loci at these genes were found to be associated with later age at natural menopause

(ANM), underscoring the reproductive longevity related to an increased oocyte number and/or availability throughout the lifespan [4].

The diagnosis of PCOS are based on the presence of certain reproductive features [26]. More specifically, the diagnostic criteria for PCOS require the presence of two of three features—hyperandrogenism (HA; high androgen levels), oligo-anovulation and/or polycystic ovarian morphology (PCOM). PCOS is the most frequent cause of anovulatory infertility, and is associated with insulin resistance, conferring an increased risk of metabolic outcomes including type 2 diabetes (T2D) as detailed above [27, 28]. This complexity in associated symptoms, high heterogeneity of the disease and the presence of different clinical phenotypic presentations also complicate the diagnosis of PCOS.

Previous large-scale genetic studies demonstrated that PCOS/PMOS is a complex polygenic disorder encompassing interactions between brain, metabolic and gonadal function, and it is now recognized as a multi-organ disorder having impacts extending beyond the ovaries [4, 25, 29]. Thus, it is not possible to diagnose PCOS based on, for instance, the presence of particular mutations in certain genes. Moreover, current expert opinion-based diagnostic criteria for PCOS do not include associated metabolic disturbances such as insulin resistance, dysglycaemia, obesity, dyslipidaemia, metabolic syndrome and MASLD [26].

1.2 HAIR-AN syndrome

HAIR-AN syndrome, an unusual multisystem disorder defined as a coexistence of hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR), and acanthosis nigricans (AN), is a rare and severe subtype of PCOS/PMOS [30-32]. This syndrome is observed in around 5% of all women with hyperandrogenism [33, 34]. These patients have severe insulin resistance [35]. In other words, women with HAIR-AN syndrome tend to experience more severe form of insulin resistance compared to women with typical PCOS [36-38]. This disease is also accompanied by obesity, metabolic abnormalities, acne, hirsutism, chronic anovulation, irregular menstruation, and other androgen excess symptoms [31, 32, 39]. Besides, obesity is also more prevalent and severe in patients with HAIR-AN syndrome [36-38]. The physiopathology of HAIR-AN syndrome is mostly based on insulin resistance, creating a vicious circle: the resulting hyperinsulinism (hyperinsulinemia) leads to an increased production of androgens (hyperandrogenism / overproduction of androgens in the ovaries), which then increases abdominal fat deposition, worsening the insulin resistance and hyperinsulinemia [37]. In other words, insulin and

androgens potentiate each other's actions, and therefore, a vicious circle of chronic anovulation and hyperandrogenic signs followed by a male pattern fat deposition is expected in patients with HAIR-AN syndrome. Hyperinsulinism is also responsible for the acanthosis nigricans via the stimulation of the IGF-1 receptors present on keratinocytes and fibroblasts [30, 32]. In other words, acanthosis nigricans is considered to be an epiphenomenon resulting from hyperinsulinemia [30].

This rare syndrome begins soon after puberty (usually manifests in early adolescence; a period of significant hormonal changes) and is currently under-diagnosed. The management of this syndrome is challenging, since standard therapeutic modalities usually prescribed to patients with typical PCOS/PMOS including metformin or oral contraceptives seem ineffective to adequately control the associated symptoms [39]. The treatment is often based on an improvement in insulin-resistance by weight loss and the use of insulin sensitizers. Furthermore, anti-androgenic drugs help improving high androgen-associated hirsutism. Moreover, bariatric surgery has shown a significant efficacy in this syndrome by inducing weight loss, normalizing insulin-sensitivity, enabling improvements in hyperandrogenism and acanthosis nigricans [32]. In addition, treatment is aimed at regulating ovulation, and decreasing acne and acanthosis nigricans [35]. In other words, multifaceted and aggressive treatment seem to be required in reducing the severity of symptoms and preventing further consequences in these patients [40]. Moreover, the diagnosis of HAIR-AN syndrome (and its diagnostic differentiation from PCOS) remains to be improved to be able to offer appropriate treatment timely for those affected at the clinic. Besides, treatment modalities specifically designed for patients with HAIR-AN syndrome, considering the presence of more severe conditions (increased insulin resistance, etc.) in this group, need to be developed in the future.

The characteristic acanthosis nigricans (the dark, velvety, hyperpigmented patches of skin observed generally in the axilla or the neck of patients) is attributed to the long-term exposure of the keratinocytes to insulin, as a result of high insulin levels. Receptors for both insulin and insulin-like growth factors have been found on the surface of human keratinocytes [39]. Acanthosis nigricans serves as a key clinical feature of HAIR-AN but is less common in other forms of PCOS.

The HAIR-AN syndrome is one of the most underdiagnosed clinical entities in endocrinology. This syndrome is classified to type A and B, with regard to whether the severe insulin resistance is either inherited (A) or acquired (B) [35-39]. Previous research showed that certain mutations in the insulin

receptor gene (INSR) can be found in patients with HAIR-AN syndrome [41] The use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) (e.g. liraglutide) have been linked to the improvement of preexisting HAIR-AN syndrome, pointing to the involvement of this receptor in disease pathology [41, 42]. As performed for PCOS, genome-wide association studies (GWAS) for HAIR-AN syndrome should be performed in the future, in order to determine risk-increasing loci in this rare syndrome. These identified HAIR-AN syndrome risk variants will help us understand the specific molecular processes contributing to pathogenesis of HAIR-AN syndrome. It will be also interesting to see whether there are certain risk variants associated with HAIR-AN syndrome but absent in other (typical) PCOS patients.

A study showed that among around a thousand young women (between ages 10-21), 5% were diagnosed with HAIR-AN syndrome. Mean age of these patients was calculated as 15.5, initial mean weight at diagnosis was determined as 94.5 kg, and the mean BMI was 33.33 kg/m^2. In this study, these patients were treated with programs aiming weight-stabilization and -reduction, with oral contraceptive pills, and in most cases, with metformin (an insulin sensitizer). 80% of these HAIR-AN patients were compliant with the follow-up and treatment regimen, 60% of them maintained or reduced their weight, 95% had regular menstrual cycles, and in most patients, the acne and/or hirsutism were the same or better than at the start of treatment [40]. The authors of this study reported that, in this syndrome, treatment noncompliance might lead to increased severity of the disease (advanced disease), such as weight gain [43]. This points to the importance of treatment in reducing the severity of the disease in affected patients although current treatment options are still not optimum.

The occurrence of HAIR-AN syndrome is significantly higher in particular ethnicities, such as women from African American, Hispanic, and South Asian populations, who are also at a high risk for metabolic disorders including IR and type 2 diabetes. Furthermore, a family history of PCOS, type 2 diabetes, IR, or HA increases the likelihood (risk) of developing HAIR-AN syndrome, pointing to the presence of a genetic predisposition for this syndrome [34, 43-45]. However, as stated above, risk variants for HAIR-AN syndrome and the prevalance/frequency of these potential variants in different populations remain to be studied.

1.3. Hyperandrogenism in PCOS

Hyperandrogenism is a critical component of PCOS/PMOS pathophysiology and able to drive different phenotypic features, such as follicular dysplasia,

impaired ovulation, endometrial disorders (endometrial dysfunction), and metabolic dysfunction [15, 46, 47]. A very recent study identified four reproducible subtypes of PCOS, one of which is PCOS with hyperandrogen. The authors found that hyperandrogenic PCOS (hyperandrogenic subtype; HA-PCOS; 25%) is characterized by high testosterone–dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels, together with mild metabolic disorders, and it also has the highest risk of second trimester pregnancy loss and dyslipidemia incidence [48]. Recent findings also highlighted the importance of androgen-driven metabolic reprogramming in PCOS [12]. For instance, a study published recently showed that hyperandrogenic-PCOS patients exhibit significantly increased glutamine uptake in their ovarian granulosa cells which is mediated by the androgen-induced upregulation of SLC1A5, a specific glutamine transporter, showing that androgens are able to influence diverse metabolic events in ovarian cells [1]. Whether HAIR-AN syndrome is closer/more similar to any of these newly identified reproducible subtypes of PCOS (such as HA-PCOS) remains to be determined.

In HAIR-AN syndrome, severe hyperinsulinemia observed (resulting from severe insulin resistance) might be largely responsible from hyperandrogenism, due to insulin-mediated overproduction of androgens in the ovaries. High androgen levels further exacerbate insulin resistance, creating a positive feedback loop, resulting in the intensification of the severity of the syndrome with time. Therefore, molecular mechanisms (high insulin-dependent or -independent) contributing to increased androgen production in HAIR-AN syndrome should be better identified mechanistically. Besides, in addition to increased production of androgens, pathological events potentially increasing the bioavailability of androgens remain to be further studied in the context of HAIR-AN syndrome.

1.4. Insulin resistance in PCOS

Insulin resistance is an intrinsic characteristic of PCOS/PMOS. It is commonly present (predominant) in this syndrome (40% of women with PCOS develop type 2 diabetes mellitus by 40 years of age). In other words, women have a higher prevalence of insulin resistance (26.7%) and a 4-fold higher risk of type 2 diabetes (T2DM) before the age of 40 [16]. The associated increase in insulin levels drives excess production of androgens by the ovaries [46, 48, 49]. In other words, insulin stimulates ovarian androgen production, and increases the bioavailability of testosterone via lowering the hepatic release of sex hormone-binding globulin (SHBG) [50-52]. In parallel, hyperandrogenism promotes insulin resistance [52]. Based on this androgen-dependent changes in insulin sensitivity, patients with PCOS commonly have compensatory

hyperinsulinemia. Such bidirectional crosstalk between high androgen levels and insulin resistance/hyperinsulinemia potentially have a very critical role in the PCOS pathogenesis [53]. For instance, both hyperandrogenism and insulin resistance are known to contribute to endometrial dysfunction, anovulation, infertility and metabolic alterations in PCOS [46, 54].

The presence of typical clinical manifestations of PCOS/PMOS including hyperandrogenism, menstrual irregularities and polycystic ovarian morphology (PCOM)) is associated with severe insulin resistance in patients with PCOS [26]. Besides, treatment with metformin, an insulin-sensitizing (insulin-sensitizer) drug (used as the second-line treatment when lifestyle changes are insufficient), has been found to improve peripheral insulin sensitivity, lower testosterone levels in circulation (i.e. decrease insulin-mediated stimulation of ovarian androgen secretion), ameliorate menstrual cyclicity, restore ovulation and increase pregnancy rates in patients with PCOS, pointing to the role of insulin resistance as a pathogenic factor in this disorder [10, 11, 55-58].

Hyperinsulinaemia also influence granulosa cells: it upregulates the expression of LH receptors on granulosa cells of small antral follicles in the early phase of the folliculogenesis, resulting in the premature differentiation of these cells. This premature differentiation then leads to follicular growth arrest and subsequently accumulation of immature follicles and anovulation [26, 59]. Whether granulosa cells in patients with HAIR-syndrome have higher LH receptor expression compared to those from other PCOS patients needs to be studied. Considering the presence of a more severe form of hyperinsulinaemia in patients with HAIR-AN syndrome, their granulosa cells might potentially have increased expression of LH receptors (which is mediated by insulin), compared to granulosa cells from other PCOS patients. This might then lead to the increased number of follicular growth arrest events and increased accumulation of immature follicles and more frequent anovulation in patients with HAIR-AN syndrome, compared to those with PCOS. However, these hypotheses should be experimentally validated. In short, the majority of insulin-mediated molecular pathologic processes in PCOS patients might be more pronounced in patients with HAIR-AN syndrome based on their relatively higher insulin levels.

Besides, high fasting insulin levels were identified as causal risk factors for PCOS/PMOS [4, 60]. Whether high fasting insulin levels similarly (or even to a greater extent) increase the risk for HAIR-AN syndrome remains to be further investigated. Weight loss of as low as 5% was shown to be able to decrease androgen levels and insulin resistance, improve menstrual function and likely enhance fertility outcomes in patients with PCOS [61]. In the

case of HAIR-AN syndrome, the benefits of weight loss might be even more significant compared to PCOS, considering that obesity is more common and severe in patients with HAIR-AN syndrome [36-38]. Comparative studies are needed to determine if certain interventions provide greater benefit to the women with HAIR-AN syndrome compare to those with PCOS.

In the context of HAIR-AN syndrome, molecular mechanisms contributing to insulin resistance should be particularly studied since patients with this rare syndrome experience more severe insulin resistance compared to other patients with PCOS. In other words, molecular differences separating HAIR-AN syndrome from PCOS in terms of insulin resistance should be better understood and experimentally defined. Furthermore, considering the fact that hyperinsulinism is responsible for the acanthosis nigricans, a better mechanistic understanding of hyperinsulinism in patients with HAIR-AN syndrome will benefit the development of more effective targeted therapies in the treatment of this rare syndrome.

Future prospects

Currently, studies on HAIR-AN syndrome is highly limited. Although recent research increasingly focused on the better understanding of molecular mechanisms associated with hyperandrogenism and hyperinsulinemia in the context of PCOS, whether there are specific cellular events and molecular processes contributing to HAIR-AN syndrome, different than PCOS/PMOS, is largely unknown.

Novel strategies in addition to metformin treatment and lifestyle intervention remain to be developed in order to improve insulin sensitivity and reduce androgen excess in patients with HAIR-AN syndrome. Future mechanistic research is needed to better understand the molecular pathogenesis of HAIR-AN syndrome.

References

1. Gao, X., Zhao, S., Du, Y., Yang, Z., Tian, Y., Zhao, J., Yuan, X., Santos, B. R., Wei, D., Cui, L., Yan, J., Qin, Y., Shi, Y., Tang, R., Sun, Y., Hu, J., Ding, L., Song, X., Ha, L., ... Chen, Z. J. (2025). Data-driven subtypes of polycystic ovary syndrome and their association with clinical outcomes. *Nature Medicine, 31*(12), 4214–4224. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03984-1

2. Joham, A. E., Norman, R. J., Stener-Victorin, E., Legro, R. S., Franks, S., Moran, L. J., Boyle, J., & Teede, H. J. (2022). Polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology, 10*(9), 668–680. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2

3. Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R., & Azziz, R. (1998). Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Black and White women of the southeastern United States: A prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 83*(9), 3078–3082. https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090

4. Moolhuijsen, L. M. E., Zhu, J., Mullin, B. H., Pujol-Gualdo, N., Actkins, K. V., Mack, J. A., Rao, H., Trivedi, B., Kentistou, K. A., Zhao, Y., Westergaard, D., Tyrmi, J. S., Thorleifsson, G., Zhang, Y., Wittemans, L., DeVries, A., Brewer, K., Sisk, R., Danning, R., ... Day, F. R. (2026). Genomic analyses implicate hormonal and metabolic dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Nature Genetics, 58*(5), 1040–1050. https://doi.org/10.1038/s41588-026-02543-9

5. Teede, H. J., Vanky, E., Piltonen, T. T., Stener-Victorin, E., Moran, L. J., & Bahri Khomami, M. (2026). Polyendocrine metabolic ovarian syndrome in pregnancy: pathophysiology and outcomes. Nature reviews. Endocrinology, 10.1038/s41574-026-01261-w. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41574-026-01261-w

6. Kordowitzki, P., & Teede, H. (2026). Polyendocrine metabolic ovarian syndrome - a new name for an old problem. Nature metabolism, 10.1038/s42255-026-01552-6. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s42255-026-01552-6

7. Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E., & Yildiz, B. O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction, 31*(12), 2841–2855. https://doi.org/10.1093/humrep/dew218

8. Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility, 106*(1), 6–15. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003

9. Shan, H., Wang, Y., Liao, B., Hu, K. L., Chen, X., Xiao, C., Yang, Z., Liu, F., Peng, T., Lin, M., Deng, F., Zhou, P., Yu, Y., Li, R., & Pan, H. (2026).

Women with polycystic ovary syndrome exhibit impaired endometrial receptivity with excessive ER□ and histone lactylation. *Nature Communications, 17*(1), 1739. https://doi.org/10.1038/s41467-026-68441-0

10. Stener-Victorin, E., Teede, H., Norman, R. J., Legro, R., Goodarzi, M. O., Dokras, A., Laven, J., Hoeger, K., & Piltonen, T. T. (2024). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers, 10*(1), 27. https://doi.org/10.1038/s41572-024-00511-3
11. Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., Joham, A. E., & International PCOS Network. (2023). Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility, 120*(4), 767–793. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025
12. Wang, Y., Wu, J., Zhang, G., Shi, Y., Meng, Y., Lv, P., Huang, W., Su, Y., Zhou, Z., Wang, B., Chen, X., Zhou, C., Pan, J., Jin, L., Wang, X., Wu, Y., Sheng, J., Liu, X., Zhang, Y., ... Huang, H. (2025). Androgens drive SLC1A5-dependent metabolic reprogramming in polycystic ovary syndrome. *Nature Communications, 16*(1), 7611. https://doi.org/10.1038/s41467-025-62951-z
13. Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., & Boyle, J. (2015). Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: Data from a large community-based cohort study. *Journal of Women's Health, 24*(4), 299–307. https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5000
14. Lim, S. S., Davies, M. J., Norman, R. J., & Moran, L. J. (2012). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update, 18*(6), 618–637. https://doi.org/10.1093/humupd/dms030
15. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., & Yildiz, B. O. (2016). *Polycystic ovary syndrome*. Nature Reviews Disease Primers, 2, 16057. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57
16. Legro, R. S., Castracane, V. D., & Kauffman, R. P. (2004). Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls. *Obstetrical & Gynecological Survey, 59*(2), 141–154. https://doi.org/10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2
17. Chai, O., Feng, X., Tang, N., Cui, D., Li, H., Tian, W., Fan, J., Wang, Y., & Hou, Z. (2025). Global and regional burden of polycystic ovary syndrome, 1990–2021: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Women's Health, 25*(1), 437. https://doi.org/10.1186/s12905-025-03976-w

18. Riestenberg, C., Jagasia, A., Markovic, D., Buyalos, R. P., & Azziz, R. (2022). Health care-related economic burden of polycystic ovary syndrome in the United States: Pregnancy-related and long-term health consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 107*(2), 575–585. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab613

19. Copp, T., Doust, J., McCaffery, K., Hersch, J., & Jansen, J. (2021). Polycystic ovary syndrome: Why widening the diagnostic criteria may be harming women. *BMJ, 373*, n700. https://doi.org/10.1136/bmj.n700

20. Dokras, A., Saini, S., Gibson-Helm, M., Schulkin, J., Cooney, L., & Teede, H. (2017). Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility, 107*(6), 1380–1386.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.011

21. Bhandari, M., Kosta, S., Bhandari, M., Reddy, M., Mathur, W., & Gupta, M. (2022). Effects of bariatric surgery on people with obesity and polycystic ovary syndrome: A large single-center study from India. *Obesity Surgery, 32*(10), 3305–3312. https://doi.org/10.1007/s11695-022-06209-3

22. Benham, J. L., Corbett, K. S., Yamamoto, J. M., McClurg, C., Piltonen, T., Yildiz, B. O., Li, R., Mousa, A., Tay, C. T., Spritzer, P. M., Teede, H., Boyle, J. A., & Brown, W. A. (2024). Impact of bariatric surgery on anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews, 25*(6), e13737. https://doi.org/10.1111/obr.13737

23. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews, 37*(5), 467–520. https://doi.org/10.1210/er.2015-1104

24. Vink, J. M., Sadrzadeh, S., Lambalk, C. B., & Boomsma, D. I. (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91*(6), 2100–2104. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1494

25. Day, F. R., Karaderi, T., Jones, M. R., Meun, C., He, C., Drong, A., Kraft, P., Lin, N., Huang, H., Broer, L., Magi, R., Saxena, R., Laisk, T., Urbanek, M., Hayes, M. G., Thorleifsson, G., Fernandez-Tajes, J., Mahajan, A., Mullin, B. H., ... Welt, C. K. (2018). Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genetics, 14*(12), e1007813. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813

26. Helvaci, N., & Yildiz, B. O. (2025). Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology, 21*(4), 230–244. https://doi.org/10.1038/s41574-024-01057-w

27. Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Rosenfield, R. L., Cavaghan, M. K., & Imperial, J. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in

women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care, 22*(1), 141–146. https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.141

28. Legro, R. S., Kunselman, A. R., Dodson, W. C., & Dunaif, A. (1999). Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84*(1), 165–169. https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5393
29. Avcioglu, S. Y., & Berkel, C. (2026). *Bile acid-mediated regulation of pyroptosis in PCOS: A hypothesis for hepato-ovarian axis*. Comparative Clinical Pathology, 35(1), 55.
30. Kadowaki, H., & Kadowaki, T. (1994). *HAIR-AN syndrome* [Japonca]. *Nihon Rinsho, 52*(10), 2648–2652.
31. Li, R., Li, H., Yang, Z., & Zhang, X. (2023). Combination of metformin with liraglutide in treating HAIR-AN syndrome in children: A case report and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban (Journal of Central South University. Medical Sciences), 48*(9), 1425–1431. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230100
32. Mawet, M., Potorac, I., Beckers, A., Kridelka, F., & Pintiaux, A. (2021). Comment j'explore… une hyperandrogénie dans un contexte d'insulinorésistance. Un exemple basé sur le syndrome HAIR-AN [How to explore hyperandrogenism associated with insulin resistance? An example based on the HAIR-AN syndrome]. *Revue Médicale de Liège, 76*(12), 890–895.
33. Barbieri, R. L., & Hornstein, M. D. (1988). Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism: Cause and effect. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 17*(4), 685–703.
34. O'Brien, B., Dahiya, R., & Kimble, R. (2020). Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): An extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Reports, 13*(4), e231749. https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231749
35. Rager, K. M., & Omar, H. A. (2006). Androgen excess disorders in women: The severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *The Scientific World Journal, 6*, 116–121. https://doi.org/10.1100/tsw.2006.23
36. Angelidi, A. M., Filippaios, A., & Mantzoros, C. S. (2021). Severe insulin resistance syndromes. *Journal of Clinical Investigation, 131*(4), e142245. https://doi.org/10.1172/JCI142245
37. Elmer, K. B., & George, R. M. (2001). HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. *American Family Physician, 63*(12), 2385–2390.
38. Semple, R. K., Savage, D. B., Cochran, E. K., Gorden, P., & O'Rahilly, S. (2011). Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocrine Reviews, 32*(4), 498–514. https://doi.org/10.1210/er.2010-0020

39. Livadas, S., Androulakis, I., Angelopoulos, N., Lytras, A., Papagiannopoulos, F., & Kassi, G. (2020). Liraglutide administration improves hormonal/metabolic profile and reproductive features in women with HAIR-AN syndrome. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2020*, 19–0150. https://doi.org/10.1530/EDM-19-0150

40. Omar, H. A., Logsdon, S., & Richards, J. (2004). Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *The Scientific World Journal, 4*, 507–511.

41. Cuenca, D., Ventura-Gallegos, J. L., Almeda-Valdes, P., Tusié-Luna, M. T., Reza-Albarran, A., Ventura-Ayala, L., Ordoñez-Sánchez, M. L., Segura-Kato, Y., Gomez-Perez, F. J., Conte, M. P., Gonzalez, L. R., & Zentella-Dehesa, A. (2023). A novel nonsense mutation in the insulin receptor gene in a patient with HAIR-AN syndrome and endometrial cancer. *Molecular Genetics and Metabolism Reports, 35*, 100965. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100965

42. Tassavor, B., & Al Salem, S. (2025). Use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in modulating preexisting dermatologic disease: A systematic review. *Cureus, 17*(9), e93282. https://doi.org/10.7759/cureus.93282

43. Gheshlagh, R. A., & Topsakal, S. (2025). A complex clinical situation in polycystic ovary syndrome: HAIR-AN syndrome case report. *Case Reports in Medicine, 2025*, Article 5825601.

44. Agrawal, K., Mathur, R., Purwar, N., Mathur, S. K., & Mathur, D. K. (2021). Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome reflects adipose tissue dysfunction ("adiposopathy" or "sick fat") in Asian Indian girls. *Hormone Research in Paediatrics, 94*(5–6), 237–245. https://doi.org/10.1159/000512918

45. Ho, J. H., Abd Wahab, A. V., Fung, Y. K., & Khoo, S. S. K. (2021). An adolescent girl with coexisting ovarian mature cystic teratoma and HAIR-AN syndrome, an extreme subtype of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2021*, 20-0195. https://doi.org/10.1530/EDM-20-0195

46. Eriksson, G., Li, C., Sparovec, T. G., Dekanski, A., Torstensson, S., Risal, S., Ohlsson, C., Hirschberg, A. L., Petropoulos, S., Deng, Q., & Stener-Victorin, E. (2025). Single-cell profiling of the human endometrium in polycystic ovary syndrome. *Nature Medicine, 31*(6), 1925–1938. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03592-z

47. Kempegowda, P., Melson, E., Manolopoulos, K. N., Arlt, W., & O'Reilly, M. W. (2020). Implicating androgen excess in propagating metabolic disease in polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 11*, 2042018820934319. https://doi.org/10.1177/2042018820934319

48. Corapi, S., Runchey, M. C., Lyons, J., Alonso de Leon, M., Pavlou, V., Lin, S., Ezpeleta, M., Gabel, K., Tussing-Humphreys, L., Oddo, V. M., Alexandria, S. J., Sanchez, J., Vidmar, A. P., Varady, K. A., & Cienfuegos, S. (2026). Time-restricted eating for body weight management in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Nature Medicine*. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41591-026-04316-7

49. McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2016). Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine, 375*(14), 1398–1399. https://doi.org/10.1056/NEJMc1610000

50. Cadagan, D., Khan, R., & Amer, S. (2016). Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biology, 16*(1), 53–60. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.006

51. Jayasena, C. N., & Franks, S. (2014). The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Endocrinology, 10*(10), 624–636. https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.102

52. Sanchez-Garrido, M. A., & Tena-Sempere, M. (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism, 35*, 100937. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001

53. Sánchez-Garrido, M. A., Serrano-López, V., Ruiz-Pino, F., Vázquez, M. J., Rodríguez-Martín, A., Torres, E., Velasco, I., Rodríguez, A. B., Chicano-Gálvez, E., Mora-Ortiz, M., Ohlsson, C., Poutanen, M., Pinilla, L., Gaytán, F., Douros, J. D., Yang, B., Müller, T. D., DiMarchi, R. D., Tschöp, M. H., ... Tena-Sempere, M. (2024). Superior metabolic improvement of polycystic ovary syndrome traits after GLP1-based multi-agonist therapy. *Nature Communications, 15*(1), 8498. https://doi.org/10.1038/s41467-024-52898-y

54. Zhou, K., Lou, C., Chang, P. H., Jiang, J., Zhao, Y., Chang, H. M., & Mu, L. (2025). Promising drugs for PCOS: Targeting metabolic and endocrine dysfunctions. *Nature Reviews Endocrinology, 21*(8), 455–456. https://doi.org/10.1038/s41574-025-01121-z

55. Glintborg, D., & Andersen, M. (2010). Thiazolinedione treatment in PCOS—An update. *Gynecological Endocrinology, 26*(11), 791–803. https://doi.org/10.3109/09513590.2010.491572

56. Mathur, R., Alexander, C. J., Yano, J., Trivax, B., & Azziz, R. (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 199*(6), 596–609. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.010

57. Nathan, N., & Sullivan, S. D. (2014). The utility of metformin therapy in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Current Pharmaceutical Biotechnology, 15*(1), 70–83. https://doi.org/10.2174/1389201015666140330195142

58. Nestler, J. E. (2008). Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine, 358*(1), 47–54. https://doi.org/10.1056/NEJMct0707092

59. Franks, S., Stark, J., & Hardy, K. (2008). Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update, 14*(4), 367–378. https://doi.org/10.1093/humupd/dmn015

60. Day, F. R., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Stolk, L., Styrkarsdottir, U., Saxena, R., Bjonnes, A., Broer, L., Dunger, D. B., Halldorsson, B. V., Lawlor, D. A., Laval, G., Mathieson, I., McCardle, W. L., Louwers, Y., Meun, C., Ring, S., Scott, R. A., Sulem, P., ... Perry, J. R. B. (2015). Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications, 6*, 8464. https://doi.org/10.1038/ncomms9464

61. Moran, L. J., Pasquali, R., Teede, H. J., Hoeger, K. M., & Norman, R. J. (2009). Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: A position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and Sterility, 92*(6), 1966–1982. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.018

Bölüm 11

Nadir Hastalıkların Sağlık Hukuku Açısından Değerlendirilmesi

Ergün Sümer[1]

Özet

Nadir hastalıklar, toplum içinde az görülme olasılığına sahip olmasının yanında kişilerin yaşam hakkı, sağlık hakkı ve insan onuru üzerinde ciddi etkiler yaratan kronik ve genellikle genetik kökenli hastalıklardır. Tanı süreçlerinin uzun sürmesi, uzman sağlık merkezlerinin yetersiz kalması, yüksek maliyetli olması nedeniyle orphan ilaçlara erişim sorunları ve sınırlı tedavi olanakları, nadir hastalıkları sağlık hukukunun özel koruma gerektiren alanlarından biri haline getirmektedir. Bu çalışma kapsamında nadir hastalıklar; sağlık hakkı, hekimin hukuki sorumluluğu, aydınlatılmış onam ve genetik verilerin korunması bakımından sağlık hukuku açısından incelenmiştir.

Çalışmada öncelikle nadir hastalık kavramı ve temel özellikleri değinilmiş olup; bu hastalıkların büyük ölçüde genetik kökenli olduğu, erken teşhis güçlüğü nedeniyle kişilere uzun süre doğru tanı konulamadığı ve sağlık sistemleri bakımından özel düzenlemeler gerektirdiği ortaya konulmuştur. Sağlık hakkı bağlamında devletin sosyal devlet ilkesi gereğince bireylerin sağlık hizmetlerine fiilen erişimini sağlama yükümlülüğü bulunduğu; özellikle uzman merkezlerin yaygınlaştırılması, genetik tarama programlarının geliştirilmesi ve orphan ilaçlara erişimin kolaylaştırılmasının önem taşıdığı değerlendirilmiştir.

Hekimin hukuki sorumluluğu bakımından nadir hastalıkların teşhis ve tedavi aşamasındaki bilimsel belirsizliklerin sorumluluğun değerlendirilmesini güçleştirdiği, ancak bu durumun hekimin özen yükümlülüğünü ortadan kaldırmadığı görülmektedir. Hekimin gerekli tetkikleri istemesi, güncel tıbbi gelişmeleri takip etmesi, başka doktorların uzman görüşüne başvurması ve hastayı yeterli ve detaylı bir şekilde bilgilendirmesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca geç teşhis, yanlış teşhis ve yetersiz bilgilendirme durumlarında doktor

1 Öğr.Gör. (Sağlık Hukuku YL), Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat Meslek Yüksekokulu, Büro Hizmetleri ve Sekreterlik Bölümü, email: ergunsumer@gmail.com, ORCID ID: 0 000-0003-1316-6467

https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1358.c5477

açısından maddi ve manevi tazminat sorumluluğunun gündeme gelebileceği ifade edilmiştir.

Çalışmada aydınlatılmış onam konusu da ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. Nadir hastalıklarda deneysel tedavi yöntemleri, genetik testler ve klinik araştırmalar nedeniyle hastanın bilgilendirilme ihtiyacının daha kapsamlı duruma geldiği; standart onam prosedürlerinin çoğu zaman yetersiz kaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Özellikle çocuk hastalar, genetik analizler ve klinik araştırmalar bakımından bireyselleştirilmiş ve ayrıntılı bilgilendirme süreçlerinin gerekli olduğu sonucu ortaya konulmuştur.

Genetik verilerin korunması ise çalışmanın temel inceleme alanlarından birini oluşturmuştur. Genetik verilerin yalnızca bireyin mevcut sağlık durumuna değil, gelecekteki hastalık risklerine ve aile bireylerine ilişkin hassas bilgilere de işaret ettiği; bu nedenle özel nitelikli kişisel veri kapsamında korunması gerektiği değerlendirilmiştir. KVKK, uluslararası insan hakları belgeleri ve Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi kararları çerçevesinde genetik verilerin hukuka aykırı şekilde işlenmesi veya paylaşılmasının ayrımcılık, damgalama ve temel hak ihlallerine yol açabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak nadir hastalıkların yalnızca tıbbi değil; aynı zamanda insan hakları, sosyal devlet ilkesi, hasta hakları ve veri güvenliği bakımından çok yönlü bir sağlık hukuku problemi olduğu tespit edilmiştir. Bu kapsamda nadir hastalıklara yönelik özel sağlık politikalarının geliştirilmesi, uzman merkezlerin artırılması, orphan ilaçlara erişimin kolaylaştırılması, genetik veri güvenliğinin güçlendirilmesi ve hasta haklarının etkin biçimde korunmasının büyük önem taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır.

1. Giriş

Sağlık hakkı, modern hukuk sistemlerinde insan onurunun korunmasının ve sosyal devlet anlayışının temel unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bireyin yaşamını sağlıklı biçimde sürdürebilmesi yalnızca tıbbi müdahaleye erişimle sınırlı olmayıp; aynı zamanda teşhis, tedavi, rehabilitasyon, bilgiye erişim, kişisel verilerin korunması ve insan onuruna uygun sağlık hizmetlerinden yararlanabilmesini de kapsamaktadır. Özellikle gelişen tıp teknolojileri, genetik bilimindeki ilerlemeler ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması, sağlık hukukunun kapsamını genişletmiş; hasta hakları, veri güvenliği ve tıbbi sorumluluk gibi alanlarda yeni hukuki tartışmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur [1, 2].

Bu tartışmaların merkezinde yer alan alanlardan biri de nadir hastalıklardır. Toplumda düşük görülme sıklığına sahip olmakla birlikte bireylerin yaşam kalitesi üzerinde ağır etkiler doğuran nadir hastalıklar; teşhis güçlüğü, uzman hekim eksikliği, sınırlı tedavi seçenekleri ve yüksek maliyetli ilaçlar nedeniyle

sağlık hukukunun en hassas konularından biri haline gelmiştir. Her bir nadir hastalık az sayıda bireyi etkiliyor görünse de dünya genelinde milyonlarca insanın bu hastalıklarla yaşadığı dikkate alındığında, nadir hastalıkların önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturduğu anlaşılmaktadır [3, 4].

Nadir hastalıkların büyük bölümünün genetik kökenli olması, konunun yalnızca klasik sağlık hizmetleri bakımından değil; kişisel verilerin korunması, genetik mahremiyet, ayrımcılık yasağı ve aydınlatılmış onam gibi temel haklar bakımından da değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle genetik testlerin yaygınlaşması, bireyin yalnızca mevcut sağlık durumuna değil gelecekteki hastalık risklerine ilişkin bilgilerin de ortaya çıkmasına neden olmakta; bu durum sağlık hukukunda yeni koruma mekanizmalarına ihtiyaç doğurmaktadır [3, 4]. Bunun yanında, nadir hastalıkların teşhis süreçlerinin uzunluğu ve belirsizliği, hekimin özen yükümlülüğü ile hukuki sorumluluğu bakımından da özel değerlendirme yapılmasını zorunlu hale getirmektedir. Hastaların çoğu zaman yıllarca doğru teşhise ulaşamaması, deneysel tedavilere yönelmek zorunda kalması ve yüksek maliyetli orphan ilaçlara erişimde güçlük yaşaması; sağlık hakkı, yaşam hakkı ve sosyal devlet ilkesi bakımından ciddi sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Özellikle sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan eşitsizlikler, nadir hastalıkların yalnızca tıbbi değil aynı zamanda sosyal ve hukuki bir problem olduğunu göstermektedir [1, 2].

Uluslararası insan hakları belgeleri, Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi kararları ve ulusal hukuk düzenlemeleri, bireyin sağlık hakkını ve kişisel bütünlüğünü koruma altına almaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'nın sosyal devlet ilkesi ile sağlık hakkına ilişkin hükümleri de devletin bireylerin sağlık hizmetlerine erişimini sağlama konusunda pozitif yükümlülük taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu yükümlülük, nadir hastalıklar bakımından daha hassas bir nitelik taşımaktadır. Çünkü standart sağlık politikaları çoğunlukla yaygın hastalıklar üzerinden şekillenirken, nadir hastalıklar çoğu zaman sağlık sisteminin dışında kalabilmektedir [1, 2].

Bu çalışma kapsamında, nadir hastalık kavramı ve temel özellikleri, sağlık hakkı bakımından doğurduğu sonuçlar, hekimin hukuki sorumluluğu, aydınlatılmış onam süreci ve genetik verilerin korunması sağlık hukuku perspektifinden incelenmiştir. Çalışmada Türk hukuku yanında uluslararası hukuk belgeleri, Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi uygulamaları, hasta hakları ilkeleri ve kişisel verilerin korunmasına ilişkin düzenlemeler birlikte değerlendirilerek nadir hastalıkların çok boyutlu yapısı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Böylece sağlık hukukunun güncel ve gelişen alanlarından biri olan nadir hastalıklar konusunda hem teorik hem uygulamaya yönelik bütüncül bir değerlendirme yapılması amaçlanmıştır [1, 2].

2. Nadir Hastalık Kavramı ve Özellikleri

2.1. Nadir Hastalık Kavramı

Nadir hastalıklar, toplumda düşük görülme sıklığına sahip olmakla birlikte bireylerin yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkiler doğuran kronik, ilerleyici ve çoğu zaman yaşamı tehdit eden hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde dünya genelinde yaklaşık 7.000'den fazla nadir hastalık bulunduğu ve milyonlarca insanın bu hastalıklardan etkilendiği kabul edilmektedir. Her ne kadar bu hastalıkların her biri tek başına az sayıda bireyi etkiliyor olsa da toplam hasta sayısı dikkate alındığında nadir hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir [3, 4].

Nadir hastalıkların tanımı ülkeden ülkeye farklılık gösterebilmektedir. Avrupa Birliği'nde bir hastalığın nadir hastalık olarak kabul edilebilmesi için her 2.000 kişiden birinden daha az görülmesi gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 200.000'den az kişiyi etkileyen hastalıklar nadir hastalık kapsamında değerlendirilmektedir. Türkiye'de nadir hastalıklara ilişkin özel bir yasal tanım bulunmamakla birlikte uygulamada Avrupa Birliği ölçütlerinin esas alındığı görülmektedir. Nadir hastalıkların önemli bir kısmı genetik kökenlidir. Bunun yanında metabolik bozukluklar, bağışıklık sistemi hastalıkları, nörolojik sendromlar ve bazı kanser türleri de nadir hastalık kategorisi içerisinde değerlendirilebilmektedir. Hastalıkların büyük çoğunluğu çocukluk çağında ortaya çıkmakta ve yaşam boyu devam eden sağlık sorunlarına yol açmaktadır [3, 4].

Sağlık hukuku bakımından nadir hastalıkların önemi, bireyin sağlık hizmetlerine erişiminde yaşanan güçlüklerden kaynaklanmaktadır. Çünkü bu hastalıklarda tanı süreci genellikle uzun sürmekte, uzman hekim sayısı sınırlı kalmakta ve tedavi maliyetleri oldukça yüksek olabilmektedir. Bu durum sağlık hakkı, hasta hakları ve sosyal devlet ilkesi bakımından önemli hukuki tartışmaları beraberinde getirmektedir [1, 2].

2.2. Nadir Hastalıkların Temel Özellikleri

2.2.1. Düşük Görülme Sıklığı

Nadir hastalıkların en temel özelliği toplumda düşük görülme oranına sahip olmalarıdır. Ancak hastalıkların nadir görülmesi, bu hastalıkların etkilerinin sınırlı olduğu anlamına gelmemektedir. Aksine nadir hastalıkların önemli bir bölümü ağır engellilik, yaşam kalitesinde ciddi düşüş ve ölüm riski doğurabilmektedir [3, 4]. Düşük görülme sıklığı nedeniyle sağlık sistemleri çoğu zaman bu hastalıklara yönelik yeterli altyapıya sahip değildir. Özellikle

uzman merkezlerin azlığı ve hekimlerin klinik deneyim eksikliği, tanı sürecini zorlaştırmaktadır. Bu durum hastaların uzun yıllar doğru teşhis alamadan yaşamalarına neden olabilmektedir.

2.2.2. Genetik Kökenli Olmaları

Nadir hastalıkların yaklaşık %80'inin genetik kaynaklı olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle genetik tanı yöntemleri ve genetik danışmanlık hizmetleri nadir hastalıkların yönetiminde büyük önem taşımaktadır [3, 4]. Genetik kökenli hastalıklar yalnızca bireyi değil, aynı zamanda aile bireylerini ve gelecek nesilleri de etkileyebilmektedir. Bu nedenle genetik verilerin korunması, kişisel verilerin gizliliği ve ayrımcılık yasağı sağlık hukukunun temel meselelerinden biri haline gelmiştir. Özellikle genetik verilerin sigorta şirketleri veya işverenler tarafından ayrımcılık amacıyla kullanılması temel hak ihlali oluşturabilecek niteliktedir. Bu nedenle sağlık verilerinin korunmasına ilişkin hukuki düzenlemelerin etkili şekilde uygulanması gerekmektedir [5, 6].

2.2.3. Tanı Sürecinin Uzunluğu

Nadir hastalıkların önemli özelliklerinden biri de tanı sürecinin uzun ve karmaşık olmasıdır. Birçok hasta doğru tanıya ulaşabilmek için yıllarca farklı sağlık kuruluşlarına başvurmak zorunda kalmaktadır [3, 4]. Tanı sürecindeki gecikmenin temel nedenleri; hastalık hakkında yeterli farkındalığın bulunmaması, klinik belirtilerin farklı hastalıklarla benzerlik göstermesi, uzman hekim eksikliği, genetik testlere erişimde yaşanan sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır [5, 6]. Geç teşhis, hastalığın ilerlemesine ve geri dönüşü olmayan zararların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle sağlık sisteminin erken tanı mekanizmalarını güçlendirmesi önem taşımaktadır.

2.2.4. Tedavi ve Orphan İlaç Sorunları

Nadir hastalıkların önemli bir kısmı için kesin tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi süreçlerinde kullanılan ilaçlar ise orphan ilaç olarak adlandırılmaktadır [3, 4]. Orphan ilaçların geliştirilmesi yüksek maliyet gerektirmektedir. Buna karşılık hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle ilaç firmaları açısından ticari kazanç düşük kalabilmektedir. Bu nedenle birçok ülkede orphan ilaçların geliştirilmesi amacıyla devlet destekleri ve teşvik mekanizmaları uygulanmaktadır [7, 8]. Türkiye'de bazı nadir hastalık ilaçlarının yurtdışından temin edilmesi gerekmekte; bu durum tedavi süreçlerinin uzamasına ve hastaların ilaca erişimde güçlük yaşamasına neden olabilmektedir. Özellikle geri ödeme kapsamına alınmayan ilaçlar bakımından hastaların ekonomik açıdan ciddi mağduriyet yaşadığı görülmektedir.

2.2.5. Sosyal ve Psikolojik Etkiler

Nadir hastalıklar sadece fiziksel sağlık sorunlarına yol açmamakta; aynı zamanda bireylerin sosyal yaşamı üzerinde de önemli etkiler doğurmaktadır. Hastalar ve aileleri çoğu zaman ekonomik güçlükler, sosyal dışlanma ve psikolojik baskılarla karşı karşıya kalmaktadır. Uzun tedavi süreçleri, sürekli bakım ihtiyacı ve yüksek sağlık harcamaları ailelerin yaşam standartlarını ciddi biçimde etkileyebilmektedir. Ayrıca toplumda hastalık hakkında yeterli bilgi bulunmaması, bireylerin ayrımcılığa uğramasına neden olabilmektedir. Bu nedenle nadir hastalıkların yalnızca tıbbi açıdan değil; sosyal devlet ilkesi, insan onuru ve sosyal haklar bakımından da değerlendirilmesi gerekmektedir [3, 4].

2.3. Sağlık Hukuku Açısından Nadir Hastalıkların Önemi

Nadir hastalıklar, sağlık hukukunun temel ilkeleri bakımından özel öneme sahiptir. Özellikle sağlık hakkı, yaşam hakkı, insan onurunun korunması ve sosyal devlet ilkesi bu hastalıklar bakımından doğrudan uygulama alanı bulmaktadır [1, 2]. Anayasal düzeyde devletin bireylerin sağlık hizmetlerine erişimini sağlama yükümlülüğü bulunmaktadır. Bu yükümlülük, nadir hastalık taşıyan bireyler bakımından daha hassas bir nitelik taşımaktadır. Çünkü standart sağlık politikaları çoğu zaman yaygın hastalıklar üzerinden planlanmakta; nadir hastalıklar ise sağlık sisteminde geri planda kalabilmektedir [3, 4]. Bu nedenle, uzman merkezlerin kurulması, genetik tarama programlarının geliştirilmesi, orphan ilaçlara erişimin kolaylaştırılması, erken tanı mekanizmalarının güçlendirilmesi sağlık hukukunun temel esasları ve gereklilikleri arasında yer almaktadır [5, 6]. Sonuç olarak nadir hastalıklar, bireyin yaşam hakkını ve sağlık hakkını doğrudan etkileyen çok boyutlu sağlık sorunlarıdır. Bu nedenle hukuk sisteminin yalnızca tedavi süreçlerini değil; aynı zamanda sosyal koruma mekanizmalarını da kapsayacak şekilde geliştirilmesi gerekmektedir [1, 2].

3. Sağlık Hakkı ve Nadir Hastalıklar

3.1. Sağlık Hakkı Kavramı

Sağlık hakkı, bireyin bedensel ve ruhsal bütünlüğünü koruyabilmesi için gerekli sağlık hizmetlerine erişebilmesini güvence altına alan temel insan haklarından biridir. Modern hukuk sistemlerinde sağlık hakkı yalnızca hastalıkların tedavisini değil; aynı zamanda koruyucu sağlık hizmetlerini, rehabilitasyon imkanlarını ve sağlık hizmetlerine eşit erişimi de kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü sağlığı yalnızca hastalık veya sakatlığın bulunmaması şeklinde değil; fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır. Bu yaklaşım doğrultusunda sağlık hakkı, bireyin insan onuruna uygun yaşam sürmesinin temel koşullarından biri olarak kabul edilmektedir.

Nadir hastalıklar bakımından sağlık hakkı ayrı bir önem taşımaktadır. Çünkü bu hastalıklar çoğu zaman erken teşhis güçlüğü, uzman merkez eksikliği, yüksek maliyetli tedavi süreçleri ve sınırlı ilaç seçenekleri nedeniyle bireyin sağlık hizmetlerine erişimini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle nadir hastalıklar, sağlık hakkının etkin biçimde korunup korunmadığının değerlendirilmesinde önemli ölçütlerden biri haline gelmiştir [1, 2].

3.2. Sağlık Hakkının Anayasal Temelleri

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'nın 56. maddesine göre herkes sağlıklı ve dengeli bir çevrede yaşama hakkına sahiptir. Aynı maddede devletin, bireylerin hayatını beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini sağlamakla yükümlü olduğu belirtilmektedir. Anayasa'nın sosyal devlet ilkesini düzenleyen 2. maddesiyle birlikte değerlendirildiğinde devletin sadece sağlık hizmeti sunmakla değil; bununla birlikte sağlık hizmetlerine fiili erişimi sağlamakla da sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu sorumluluk, nadir hastalıklar bakımından daha hassas bir nitelik taşımaktadır. Çünkü nadir hastalık taşıyan bireyler çoğu zaman ekonomik, sosyal ve tıbbi açıdan dezavantajlı durumdadır [3, 4].

Sağlık hakkı kapsamında devletin temel yükümlülükleri; sağlık hizmetlerinin erişilebilir olmasını sağlamak, yeterli sağlık altyapısını oluşturmak, uzman ve deneyimli sağlık personeli yetiştirmek, ilaç ve tedaviye erişimi hızlandırmak ve kolaylaştırmak, koruyucu sağlık hizmetlerini geliştirmek olarak karşımıza çıkmaktadır [1, 2]. Nadir hastalıklar bakımından bu yükümlülükler, genetik tarama programlarının oluşturulması, uzman merkezlerin kurulması ve orphan ilaç politikalarının geliştirilmesi gibi özel önlemleri de kapsamaktadır [3, 4].

3.3. Uluslararası Hukukta Sağlık Hakkı

Sağlık hakkı, uluslararası insan hakları belgelerinde temel insan hakkı olarak kabul edilmektedir. İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'nin 25. maddesi, herkesin sağlık ve tıbbi bakım hakkına sahip olduğunu düzenlemektedir [1, 2]. Ekonomik, Sosyal ve Kültürel Haklar Uluslararası Sözleşmesi'nin 12. maddesinde ise taraf devletlerin bireylerin ulaşılabilir en yüksek sağlık standardına erişimini sağlamakla yükümlü olduğu belirtilmektedir. Çocuk Hakları Sözleşmesi'nin 24. maddesi de çocukların sağlık hizmetlerine erişim hakkını güvence altına almaktadır. Bu düzenleme, özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan nadir hastalıklar bakımından büyük önem taşımaktadır [3, 4].

Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi kararlarında sağlık hakkı doğrudan bağımsız bir hak olarak düzenlenmemiş olmakla birlikte yaşam hakkı ve insanlık dışı muamele yasağı kapsamında değerlendirilmektedir. Mahkeme, özellikle

ciddi sağlık sorunları bulunan bireylerin tedaviye erişiminin engellenmesini yaşam hakkının ihlali olarak kabul edebilmektedir [1, 2].

3.4. Nadir Hastalıklarda Sağlık Hizmetine Erişim Sorunu

Nadir hastalıkların sağlık hukuku bakımından en önemli sorunlarından biri sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan güçlüklerdir. Hastaların önemli bir kısmı doğru tanıya ulaşabilmek için yıllarca farklı sağlık kuruluşlarına başvurmak zorunda kalmaktadır [3, 4]. Tanı sürecinin uzamasının temel nedenleri arasında hastalık hakkında yeterli farkındalığın bulunmaması, uzman hekim sayısının yetersiz kalması, genetik testlerin maliyetli olması, tanı merkezlerinin yetersizliği, sağlık sistemindeki koordinasyon eksikliği karşımıza gelmektedir [5, 6].

Geç teşhis, hastalığın ilerlemesine ve geri dönüşü olmayan sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu durum bireyin yaşam hakkı ve sağlık hakkı üzerinde doğrudan etkili olmaktadır [1, 2].

Sağlık hizmetlerine erişim sorunu yalnızca tanı süreciyle sınırlı değildir. Tedavi süreçlerinde kullanılan orphan ilaçların yüksek maliyeti ve geri ödeme kapsamına alınmaması da ciddi hak ihlallerine yol açabilmektedir [7, 8].

3.5. Orphan İlaçlara Erişim ve Sağlık Hakkı

Orphan ilaçlar, nadir hastalıkların teşhis veya tedavisinde kullanılan özel ilaçlardır. Bu ilaçların geliştirilmesinin maliyeti yüksek olduğu için fiyatları oldukça yüksek olabilmektedir [3, 4]. Birçok ülkede orphan ilaçlara erişimin sağlanabilmesi amacıyla devlet destekleri ve geri ödeme sistemleri uygulanmaktadır. Ancak uygulamada bazı ilaçların geri ödeme kapsamına alınmaması, hastaların tedaviye ulaşmasını zorlaştırmaktadır [7, 8].

Sağlık hakkı bakımından devletin yükümlülüğü yalnızca teorik erişim, sağlamak değil aynı zamanda bireyin ekonomik durumundan bağımsız şekilde tedaviye fiilen ulaşabilmesini sağlamaktır. Özellikle yaşamı tehdit eden nadir hastalıklarda ilaca erişimin engellenmesi, yaşam hakkının ihlali sonucunu doğurabilmektedir [1, 2].

Danıştay kararlarında da yaşamsal öneme sahip ilaçların geri ödeme dışında bırakılmasının ölçülülük ilkesine aykırı olabileceği ifade edilmektedir.

3.6. Hasta Hakları Açısından Değerlendirme

Nadir hastalık taşıyan bireyler, genel hasta haklarının yanında özel koruma ihtiyacı da taşımaktadır. Hasta Hakları Yönetmeliği ve diğer kanunlar kapsamında kişilerin sağlık hizmetine erişim hakkı, bilgi alma hakkı, mahremiyet hakkı,

tedaviyi kabul veya reddetme hakkı, insan onuruna uygun hizmet alma hakkı bulunmaktadır.

Nadir hastalıklarda özellikle aydınlatılmış onam süreci büyük önem taşımaktadır. Çünkü birçok tedavi yöntemi deneysel veya yüksek riskli olabilmektedir. Bu nedenle hastanın tedavi süreci hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilmesi gerekmektedir [3, 4]. Bunun yanında genetik verilerin korunması da hasta haklarının önemli bir parçasıdır. Genetik bilgilerin üçüncü kişiler tarafından kötüye kullanılması ayrımcılığa yol açabilmektedir. Bu nedenle sağlık verilerinin korunmasına ilişkin hukuki mekanizmaların etkin şekilde işletilmesi gerekmektedir [5, 6].

3.7. Sosyal Devlet İlkesi ve Pozitif Yükümlülükler

Sosyal devlet ilkesi, devletin bireylerin temel ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik aktif rol üstlenmesini ifade etmektedir. Sağlık hizmetleri de sosyal devlet anlayışının temel unsurlarından biridir.

Nadir hastalıklar bakımından devletin pozitif yükümlülükleri arasında uzman sağlık merkezleri oluşturmak, genetik araştırmaları desteklemek, orphan ilaç politikaları geliştirmek, maddi destek sağlamak, erken tanı programlarını yaygınlaştırmak yer almaktadır [3, 4]. Bu yükümlülüklerin yerine getirilmemesi durumunda idarenin hizmet kusurundan kaynaklanan sorumluluğu gündeme gelebilmektedir. Özellikle sağlık hizmetinin hiç sunulmaması veya geç sunulması nedeniyle zarar doğması halinde, idari yargı sisteminde tam yargı davaları açılabilmektedir.

Sağlık hakkı, insan onurunun korunmasının temel unsurlarından biridir. Nadir hastalıklar ise sağlık hakkının uygulamadaki sınırlarını ortaya koyan en önemli alanlardan birini oluşturmaktadır [1, 2]. Bu hastalıklarda erken teşhis, uzman sağlık hizmetlerine erişim, orphan ilaçlara erişim ve sosyal destek mekanizmaları yaşamsal öneme sahiptir. Dolayısıyla devletin yalnızca teorik düzenlemeler yapması yeterli olmayıp, sağlık hizmetlerine fiili erişimi de güvence altına alması gerekmektedir [7, 8].

Sonuç olarak nadir hastalıkların sağlık hukuku bakımından etkin şekilde korunabilmesi için orphan ilaç politikalarının geliştirilmesi, geri ödeme sistemlerinin güçlendirilmesi, uzman merkezlerin artırılması, genetik veri güvenliğinin sağlanması, hasta haklarının güçlendirilmesi gerekmektedir [3, 4].

4. Nadir Hastalıklarda Hekimin Hukuki Sorumluluğu

4.1. Genel Olarak Hekimin Hukuki Sorumluluğu

Hekimin hukuki sorumluluğu, tıbbi müdahale sırasında mesleki yükümlülüklere aykırı davranılması sonucunda hastanın zarar görmesi halinde ortaya çıkan hukuki sorumluluğu ifade etmektedir. Sağlık hukuku kapsamında hekimin temel yükümlülüğü, hastaya yönelik teşhis, tedavi ve bakım faaliyetlerini tıp biliminin güncel gereklerine uygun biçimde yerine getirmektir. Hekimin sorumluluğu; sözleşmeden doğan sorumluluk, haksız fiilden doğan sorumluluğu ve bazı durumlarda vekâletsiz iş görmeden kaynaklanan sorumluluk hükümleri çerçevesinde değerlendirilmektedir. Özellikle özel hastanelerde hasta ile hekim veya hastane arasında kurulan hukuki ilişki çoğunlukla vekâlet sözleşmesi hükümlerine dayandırılmaktadır [1, 9].

Nadir hastalıklar bakımından hekimin hukuki sorumluluğu daha hassas bir görünüm arz etmektedir. Çünkü bu hastalıklar genellikle zor teşhis edilmekte, klinik belirtileri farklı hastalıklarla karıştırılabilmekte, uzmanlık bilgisi gerektirmekte, tedavi seçenekleri sınırlı olabilmektedir [3, 4]. Bu durum hekimin sorumluluğunu tamamen ortadan kaldırmamakta; ancak sorumluluğun değerlendirilmesinde somut olayın özelliklerinin dikkate alınmasını gerekli kılmaktadır [1, 9].

4.2. Hekimin Özen Yükümlülüğü

Hekimin en temel yükümlülüğü özen borcudur. Türk Borçlar Kanunu kapsamında vekâlet sözleşmesinden doğan özen yükümlülüğü gereğince hekim, mesleki faaliyetini dikkatli, tedbirli ve güncel tıbbi standartlara uygun biçimde yerine getirmek zorundadır [1, 9].

Nadir hastalıklarda hekimin özen yükümlülüğünün unsurları arasında hastanın şikâyetlerini dikkatle değerlendirme, gerekli tetkikleri isteme, güncel tıbbi gelişmeleri takip etme, gerekli durumlarda konsültasyon isteme ve hastayı uzman merkeze sevk etme yer almaktadır. Nadir hastalıkların tanı süreçleri karmaşık ve güç olduğundan, ortaya çıkan her yanlış tanı durumu doğrudan tıbbi malpraktis kapsamında değerlendirilemez. Ancak hekimin gerekli dikkat ve özeni göstermemesi halinde hukuki sorumluluğu gündeme gelebilir [3, 4]. Örneğin hastanın klinik bulgularını yeterince incelemeyen, gerekli genetik testleri istemeyen veya uzman görüşüne başvurmayan hekimin kusurlu olduğu kabul edilebilir [5, 6].

4.3. Tanı Hatalarından Kaynaklanan Sorumluluk

Nadir hastalıklarda en sık karşılaşılan hukuki sorunlardan biri geç teşhis veya yanlış teşhistir. Çünkü nadir hastalıkların belirtileri çoğu zaman yaygın hastalıklarla benzerlik göstermektedir [3, 4].

Yanlış teşhis, gerekli tetkiklerin yapılmaması, hastanın şikâyetlerinin dikkate alınmaması, uzman hekime yönlendirme yapılmaması, tıbbi standartlara aykırı uygulama yapılması durumlarda hekimin sorumluluğuna yol açabilir. Bununla birlikte hekimden mutlak başarı beklenememektedir. Hekimin sorumluluğu için kusurun bulunması, zarar meydana gelmesi ve uygun illiyet bağının kurulması gerekmektedir. Yargıtay kararlarında da hekimin teşhis sürecinde gerekli dikkat ve özeni göstermemesi halinde maddi ve manevi tazminat sorumluluğunun doğabileceği kabul edilmektedir [1, 9].

Özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan nadir genetik hastalıklarda erken teşhisin gecikmesi, geri dönüşü olmayan zararların oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle hekimin erken tanı konusunda gerekli hassasiyeti göstermesi büyük önem taşımaktadır [5, 6].

4.4. Aydınlatılmış Onam Yükümlülüğü

Aydınlatılmış onam, hastanın uygulanacak tıbbi müdahale hakkında yeterli şekilde bilgilendirilerek özgür iradesiyle karar vermesini ifade etmektedir. Hasta Hakları Yönetmeliği ve Türk hukukundaki genel ilkeler gereğince hekimin hastayı aydınlatma yükümlülüğü bulunmaktadır [10, 11]. Nadir hastalıklarda aydınlatılmış onam süreci daha kapsamlı bir önem taşımaktadır. Çünkü bu hastalıklarda deneysel tedavi yöntemleri uygulanabilmekte, tedavi başarı oranları düşük olabilmekte, ciddi komplikasyon riskleri bulunabilmekte, genetik sonuçlar aile bireylerini de ciddi şekilde etkileyebilmektedir [3, 4]. Bu nedenle hekimin hastaya hastalığın niteliği ve seyri, uygulanacak tedavinin amacı, tedavi riskleri, başarı ihtimali, alternatif tedavi yöntemleri, tedavi uygulanmaması halinde doğabilecek sonuçlar hususlarda ayrıntılı bilgi vermesi gerekir [1, 9]. Eksik veya yetersiz bilgilendirme, müdahaleyi hukuka aykırı hale getirebilir. Yargıtay kararlarında da aydınlatılmış onam olmaksızın yapılan tıbbi müdahalelerin hukuka aykırı kabul edildiği görülmektedir [10, 11].

4.5. Genetik Testler ve Hukuki Sorumluluk

Nadir hastalıkların önemli bir bölümü genetik kökenli olduğundan genetik testler teşhis sürecinde büyük önem taşımaktadır. Ancak genetik testlerin uygulanması sırasında hekimin hukuki sorumluluğunu doğurabilecek çeşitli durumlar ortaya çıkabilmektedir [3, 4]. Özellikle hastanın yeterince bilgilendirilmemesi, açık rıza alınmaması, test sonuçlarının yanlış yorumlanması,

genetik verilerin gizliliğinin ihlal edilmesi hukuki sorumluluğa neden olabilmektedir [5, 6].

6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında sağlık ve genetik veriler özel nitelikli kişisel veri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle hekimlerin genetik verilerin korunması konusunda daha yüksek özen göstermesi gerekmektedir. Genetik bilginin yalnızca hastayı değil aile bireylerini de etkileyebilmesi, bu alandaki hukuki sorumluluğu daha karmaşık hale getirmektedir [5, 6].

4.6. Tedavi Sürecinden Kaynaklanan Sorumluluk

Nadir hastalıklarda uygulanan tedavilerin önemli bir kısmı yüksek risk içermektedir. Özellikle deneysel tedaviler, biyolojik ilaç uygulamaları ve genetik tedavi yöntemleri ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir [3, 4]. Hekimin tedavi sürecindeki sorumluluğu yanlış ilaç uygulanması, doz hatası yapılması, hastanın takip edilmemesi, komplikasyonların zamanında fark edilmemesi, tıbbi standartlara aykırı tedavi uygulanması gibi durumlarda gündeme gelebilir [1, 9].

Ancak komplikasyon ile malpraktis birbirinden farklı kavramlardır. Tıbbi müdahale sırasında gerekli tüm özen gösterilmiş olmasına rağmen ortaya çıkan öngörülebilir riskler komplikasyon olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık hekimin gerekli dikkat ve özeni göstermemesi halinde malpraktis söz konusu olur [1, 9].

4.7. Özel Hastaneler ve Hekimin Sorumluluğu

Nadir hastalıkların tedavisinde özel hastaneler ve özel sağlık kuruluşları da önemli rol üstlenmektedir. Özel hastanelerde meydana gelen tıbbi uygulama hatalarında hem hekimin hem de hastane işletmesinin sorumluluğu gündeme gelebilmektedir [3, 4]. Özel hastanenin sorumluluğu yardımcı kişilerin kusuru, organizasyon eksikliği, yetersiz teknik altyapı, hatalı personel seçimi, denetim eksikliği gibi nedenlere dayanabilir.

Yargıtay kararlarında özel hastanelerin "adam çalıştıranın sorumluluğu" kapsamında sorumlu tutulduğu görülmektedir. Bu nedenle nadir hastalıkların tedavisinde gerekli uzmanlık altyapısının oluşturulması büyük önem taşımaktadır [3, 4].

4.8. İspat Sorunu ve İlliyet Bağı

Tıbbi uygulama hatalarında ispat sorunu önemli bir hukuki problemdir. Özellikle nadir hastalıklarda teşhis ve tedavi süreçlerinin karmaşık olması nedeniyle kusurun ve illiyet bağının ispatı güçleşmektedir [3, 4]. Hastanın,

hekimin kusurlu davranışı ile meydana gelen zarar arasında uygun illiyet bağı bulunduğunu ortaya koyması gerekmektedir. Ancak teknik uzmanlık gerektiren bu durumlarda bilirkişi incelemeleri büyük önem taşımaktadır [1, 9].

Yargıtay kararlarında tıbbi kayıtların eksik tutulması halinde ispat yükünün hekimin veya sağlık kuruluşunun aleyhine değerlendirilebildiği görülmektedir. Bu nedenle hekimlerin tıbbi kayıtları eksiksiz şekilde tutması hukuki açıdan büyük önem taşımaktadır [1, 9]. Nadir hastalıklarda hekimin hukuki sorumluluğu, klasik tıbbi uygulama hatalarına göre daha karmaşık bir yapı göstermektedir. Hastalıkların teşhis güçlüğü, sınırlı bilimsel veri ve tedavi seçeneklerinin yetersizliği, sorumluluğun değerlendirilmesinde özel hassasiyet gerektirmektedir. Bununla birlikte nadir hastalıkların güç teşhis ediliyor olması, hekimin özen yükümlülüğünü ortadan kaldırmamaktadır. Hekimin güncel tıbbi gelişmeleri takip etmesi, gerekli tetkikleri istemesi, uzman görüşüne başvurması ve hastayı doğru şekilde bilgilendirmesi gerekmektedir [3, 4].

Sonuç olarak nadir hastalıklarda hasta haklarının korunabilmesi için uzmanlaşmış sağlık merkezlerinin artırılması, hekimlerin nadir hastalıklar konusunda eğitilmesi, genetik danışmanlık sistemlerinin geliştirilmesi, tıbbi kayıt sistemlerinin güçlendirilmesi, aydınlatılmış onam süreçlerinin etkin uygulanması gerekmektedir [3, 4].

5. Nadir Hastalıklarda Aydınlatılmış Onamın Sağlık Hukuku Açısından Değerlendirilmesi

Aydınlatılmış onam, modern sağlık hukukunun ve hasta hakları anlayışının temel unsurlarından biridir. Bireyin kendi bedeni ve sağlığı üzerinde karar verme hakkının bir yansıması olan aydınlatılmış onam, hastanın uygulanacak tıbbi müdahaleye ilişkin yeterli bilgiye sahip olduktan sonra özgür iradesiyle rıza göstermesini ifade etmektedir. Özellikle nadir hastalıklar alanında tanı ve tedavi süreçlerinin karmaşık olması, deneysel yöntemlerin sıklıkla kullanılması, genetik analizlerin yoğunluğu ve belirsizlik oranının yüksekliği nedeniyle aydınlatılmış onam daha hassas bir hukuki niteliğe sahip olmaktadır [3, 4].

Nadir hastalıklar, toplumda düşük görülme sıklığına sahip olmakla birlikte çoğu zaman kronik, ilerleyici ve yaşamı tehdit eden hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu hastalıkların önemli bir kısmı genetik kökenlidir ve kesin tanıya ulaşılması uzun yıllar sürebilmektedir. Tanı sürecindeki belirsizlikler, deneysel tedavi yöntemleri, klinik araştırmalar ve multidisipliner yaklaşım gerekliliği; hastanın bilgilendirilmesi yükümlülüğünü daha kapsamlı hale getirmektedir [3, 4].

Sağlık hukukunda aydınlatılmış onam yalnızca etik bir yükümlülük değil, aynı zamanda hukuka uygun tıbbi müdahalenin temel şartlarından biridir.

Hastanın rızası olmaksızın gerçekleştirilen tıbbi müdahaleler, hukuka aykırı müdahale niteliği taşımakta ve hekimin hem hukuki hem cezai sorumluluğunu doğurabilmektedir. Türk hukukunda aydınlatılmış onamın temel dayanaklarını Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, Türk Medeni Kanunu, Türk Borçlar Kanunu, Hasta Hakları Yönetmeliği ve uluslararası insan hakları belgeleri oluşturmaktadır. Bunun yanında Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi kararları ile Oviedo Sözleşmesi de konu bakımından önemli düzenlemeler içermektedir [10, 11].

5.1. Aydınlatılmış Onam Kavramı ve Hukuki Niteliği

Aydınlatılmış onam; hastanın sağlık durumu, uygulanacak tıbbi müdahalenin niteliği, riskleri, alternatifleri ve olası sonuçları hakkında yeterince bilgilendirilmesinden sonra özgür iradesiyle müdahaleyi kabul etmesi anlamına gelmektedir. Aydınlatılmış onamın temel unsurlarını hastanın yeterli biçimde bilgilendirilmesi, hastanın karar verme ehliyetine sahip olması, rızanın özgür iradeyle verilmesi, onamın belirli bir müdahaleye yönelik olması oluşturmaktadır [10, 11].

Türk hukukunda kişilik haklarının korunması ilkesi gereği bireyin vücut bütünlüğüne müdahale ancak hukuka uygunluk sebeplerinin varlığı halinde mümkündür. Tıbbi müdahalelerde bu hukuka uygunluk sebeplerinin en başında hastanın rızası gelmektedir. Hasta Hakları Yönetmeliği'nin 24. maddesinde tıbbi müdahalelerde hastanın rızasının gerekli olduğu açıkça düzenlenmiştir. Aynı şekilde Oviedo Sözleşmesi'nin 5. maddesi de sağlık alanındaki müdahalelerin ancak ilgili kişinin özgür ve bilgilendirilmiş onamı ile yapılabileceğini belirtmektedir.

Nadir hastalıklarda aydınlatılmış onamın önemi, teşhis ve tedavi süreçlerindeki bilimsel belirsizlik nedeniyle daha da artmaktadır. Çünkü birçok nadir hastalıkta kesin tedavi yöntemi bulunmamakta, deneysel ilaçlar kullanılabilmekte, genetik analizler uygulanmakta, klinik araştırmalara katılım gündeme gelmektedir [3, 4]. Bu nedenle hastanın kapsamlı biçimde bilgilendirilmesi sağlık hukukunun temel gerekliliklerinden biri haline gelmektedir.

5.2. Nadir Hastalıklarda Aydınlatma Yükümlülüğünün Kapsamı

5.2.1. Tanıya İlişkin Bilgilendirme

Nadir hastalıkların tanı süreçleri çoğu zaman uzun ve karmaşık olmaktadır. Hastaların yıllarca yanlış teşhis alabilmesi veya tanısız kalabilmesi mümkündür [3, 4]. Bu nedenle hekimin hastalığın kesin tanısının bulunup bulunmadığı, tanı yöntemlerinin güvenilirlik düzeyi, genetik testlerin sonuç ihtimalleri, yanlış

negatif veya yanlış pozitif sonuç olasılığı, konusunda hastayı bilgilendirmesi gerekmektedir [5, 6]. Tanı sürecindeki belirsizliklerin gizlenmesi veya eksik açıklanması, aydınlatma yükümlülüğünün ihlali anlamına gelebilmektedir.

5.2.2. Tedavi Sürecine İlişkin Bilgilendirme

Nadir hastalıklarda tedavi yöntemleri çoğu zaman sınırlıdır ve bazı uygulamalar deneysel nitelik taşıyabilmektedir. Bu nedenle hastaya tedavinin başarı ihtimali, olası yan etkiler, alternatif tedavi seçenekleri, tedavinin mali yükü, tedavi uygulanmaması halinde doğabilecek sonuçlar açıklanmalıdır [3, 4]. Özellikle gen tedavileri ve biyoteknolojik uygulamalarda risklerin ayrıntılı biçimde açıklanması büyük önem taşımaktadır.

5.2.3. Genetik Testler ve Aydınlatılmış Onam

Nadir hastalıkların büyük bölümünün genetik kökenli olması nedeniyle genetik testler yaygın şekilde kullanılmaktadır [3, 4]. Genetik testlerde aydınlatılmış onam klasik tıbbi müdahalelerden daha kapsamlıdır. Çünkü genetik analizler yalnızca mevcut hastalığı değil, bireyin gelecekteki sağlık risklerini ve aile bireylerine ilişkin bilgileri de ortaya çıkarabilmektedir [5, 6]. Bu nedenle hastaya testin amacı, sonuçların kesinlik derecesi, aile bireyleri üzerindeki etkiler, verilerin kimlerle paylaşılacağı, verilerin ne kadar süre saklanacağı, bilimsel araştırmalarda kullanılıp kullanılmayacağı hususlarında bilgi verilmelidir. Bu bilgilendirme yapılmaksızın alınan rıza hukuken geçerli kabul edilmeyebilmektedir.

5.3. Çocuk Hastalarda ve Kısıtlılarda Aydınlatılmış Onam

Nadir hastalıkların önemli kısmı çocukluk çağında ortaya çıktığından aydınlatılmış onam konusu çocuk hastalar bakımından ayrı önem taşımaktadır [3, 4].

Türk hukukunda küçüklerin tıbbi müdahaleye ilişkin rızası kural olarak veli veya vasileri tarafından verilmektedir. Ancak çocuğun ayırt etme gücüne sahip olması halinde görüşünün dikkate alınması gerekmektedir.

Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne göre çocuğun üstün yararı temel ilkedir. Bu nedenle özellikle deneysel tedavilerde: müdahalenin zorunlu olup olmadığı, çocuğun yararına bulunup bulunmadığı, risk-fayda dengesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Tedavisi bulunmayan nadir hastalıklarda ailelerin "umut tedavileri" olarak adlandırılan deneysel yöntemlere yönelmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Bu tür uygulamalarda hekimin aydınlatma yükümlülüğü daha da genişlemektedir [3, 4].

5.4. Klinik Araştırmalar ve Deneysel Tedavilerde Onam

Nadir hastalıklar alanında yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla klinik araştırmalar yoğun şekilde yürütülmektedir. Ancak bu araştırmalar sırasında hastaların korunması sağlık hukukunun temel konularından biridir. Klinik araştırmalarda alınacak onamın açık, yazılı, bilgilendirilmiş, gönüllü bir şekilde olması gerekmektedir. Hastaya araştırmanın deneysel niteliği, olası riskleri, beklenen yararları, araştırmadan istediği zaman çekilebileceği açıklanmalıdır. Özellikle ölümcül nadir hastalıklarda hastaların çaresizlik nedeniyle gerçek anlamda özgür iradeyle karar verememesi mümkündür. Bu nedenle etik kurul denetimi büyük önem taşımaktadır [3, 4].

5.5. Aydınlatılmış Onamın Hukuki Sonuçları ve Hekimin Sorumluluğu

5.5.1. Hukuka Aykırılık Sorunu

Hastanın geçerli rızası olmaksızın gerçekleştirilen tıbbi müdahaleler hukuka aykırı kabul edilmektedir. Eksik bilgilendirme yapılması halinde de onam geçersiz sayılabilmektedir. Bu durumda hekimin hukuki sorumluluk, idari sorumluluk, disiplin sorumluluğu, cezai sorumluluk ile karşılaşabilmektedir [1, 9].

5.5.2. Tazminat Sorumluluğu

Aydınlatma yükümlülüğünün ihlali sonucunda hastanın zarar görmesi halinde maddi ve manevi tazminat gündeme gelebilmektedir. Yargıtay kararlarında, komplikasyon risklerinin yeterince açıklanmaması nedeniyle hekimlerin sorumlu tutulduğu görülmektedir.

5.5.3. İspat Sorunu

Türk hukukunda aydınlatılmış onamın alındığını ispat yükü genellikle hekime veya sağlık kuruluşuna aittir [10, 11]. Bu nedenle yazılı onam formları, sesli veya görüntülü kayıtlar, bilgilendirme tutanakları, önem taşımaktadır. Ancak yalnızca standart form imzalatılması yeterli kabul edilmemektedir. Hastanın gerçekten anlayabileceği şekilde bilgilendirilmiş olması gerekmektedir.

5.6. Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi ve Uluslararası Düzenlemeler

Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi, aydınlatılmış onamı özel hayatın korunması hakkı kapsamında değerlendirmektedir [10, 11]. Mahkeme'ye göre bireyin kendi bedeni üzerindeki karar hakkı, insan onurunun temel

unsurlarından biridir. Oviedo Sözleşmesi de tıbbi müdahalelerde özgür ve bilgilendirilmiş onamı temel ilke olarak benimsemektedir.

UNESCO Biyoetik ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'nde de bireyin özerkliğine saygı ilkesi vurgulanmıştır.

Nadir hastalıklarda aydınlatılmış onam, klasik tıbbi müdahalelere kıyasla daha kapsamlı ve hassas bir hukuki niteliğe sahiptir. Tanı sürecindeki belirsizlikler, genetik analizlerin yoğunluğu, deneysel tedavi uygulamaları ve klinik araştırmalar; hastanın bilgilendirilmesini sağlık hukukunun merkezine yerleştirmektedir [3, 4].

Türk hukukunda Anayasa, Hasta Hakları Yönetmeliği, KVKK ve uluslararası sözleşmeler hastanın bilgilendirilme ve kendi kaderini belirleme hakkını güvence altına almaktadır. Bununla birlikte nadir hastalıkların özel yapısı nedeniyle standart onam prosedürleri çoğu zaman yetersiz kalmaktadır [3, 4]. Özellikle genetik testler, çocuk hastalar ve deneysel tedaviler bakımından daha ayrıntılı ve bireyselleştirilmiş onam süreçlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Sağlık çalışanlarının iletişim becerilerinin geliştirilmesi, etik kurul denetimlerinin güçlendirilmesi ve hasta merkezli yaklaşımın benimsenmesi büyük önem taşımaktadır [5, 6].

Sonuç olarak aydınlatılmış onam, yalnızca hukuki bir formalite değil; hasta özerkliğinin, insan onurunun ve sağlık hakkının korunmasının temel araçlarından biridir [1, 9].

6. Nadir Hastalıklarda Sağlık Hukuku Açısından Genetik Verilerin Korunması

Genetik veriler, bireyin yalnızca mevcut sağlık durumuna ilişkin değil, gelecekte ortaya çıkabilecek hastalık risklerine, biyolojik akrabalık ilişkilerine ve soy bağına ilişkin son derece hassas bilgiler içermektedir. Özellikle nadir hastalıkların teşhis ve tedavi süreçlerinde genetik analizlerin merkezi rol üstlenmesi, genetik verilerin korunmasını sağlık hukuku bakımından önemli bir tartışma alanına dönüştürmüştür. Nadir hastalıkların büyük bölümünün kalıtsal özellik göstermesi nedeniyle genetik testler; tanı koyma, taşıyıcılık belirleme, prenatal inceleme ve kişiselleştirilmiş tedavi süreçlerinde yoğun biçimde kullanılmaktadır. Bu durum, kişisel sağlık verilerinin korunması, mahremiyet hakkı, aydınlatılmış onam, veri güvenliği ve ayrımcılık yasağı gibi temel hukuki ilkelerin yeniden değerlendirilmesini zorunlu hale getirmektedir [3, 4].

Nadir hastalıklar alanında genetik verilerin korunması yalnızca bireysel mahremiyet sorunu değildir; aynı zamanda insan onuru, kişilik hakkı, aile

hayatının korunması ve sağlık hakkının kesişiminde yer alan çok boyutlu bir insan hakları problemidir. Genetik bilginin üçüncü kişilerce hukuka aykırı biçimde elde edilmesi veya kullanılması; sigorta, istihdam, eğitim ve sosyal yaşam alanlarında ayrımcılığa neden olabilmektedir. Bu nedenle modern sağlık hukukunda genetik veriler, "özel nitelikli kişisel veri" kategorisinde değerlendirilmekte ve daha sıkı koruma mekanizmalarına tabi tutulmaktadır [1, 2].

Türk hukukunda genetik verilerin korunmasına ilişkin temel normatif çerçeve; Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, Türk Ceza Kanunu, Hasta Hakları Yönetmeliği ve uluslararası insan hakları belgeleri tarafından oluşturulmaktadır. Bunun yanında Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi kararları ile Avrupa Birliği Genel Veri Koruma Tüzüğü de genetik verilerin korunması bakımından önemli yasal kaynakları arasında yer almaktadır [3, 4].

6.1. Genetik Veri Kavramı ve Hukuki Niteliği

Genetik veri, bireyin kalıtsal veya sonradan kazanılmış genetik özelliklerine ilişkin bilgi sağlayan biyolojik örneklerden elde edilen verileri ifade etmektedir. DNA dizileri, kromozom analizleri, gen mutasyonları ve biyolojik akrabalık ilişkileri bu kapsamda değerlendirilmektedir. 6698 sayılı KVKK'nın 6. maddesi uyarınca sağlık verileri ve genetik veriler "özel nitelikli kişisel veri" kabul edilmektedir. Özel nitelikli kişisel veriler, açıklanması halinde bireyin mağduriyetine veya ayrımcılığa uğramasına neden olabilecek verilerdir. Bu nedenle genetik verilerin işlenmesi daha sıkı hukuki şartlara bağlanmıştır [5, 6].

Avrupa Birliği Genel Veri Koruma Tüzüğü'nde genetik veri; "kişinin fizyolojisi veya sağlığı hakkında benzersiz bilgi sağlayan kalıtsal veya edinilmiş genetik özelliklere ilişkin kişisel veriler" olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, genetik verilerin yalnızca sağlık bilgisini değil aynı zamanda kişinin biyolojik kimliğini ortaya koyduğunu göstermektedir [5, 6]. Nadir hastalıkların yaklaşık %80'inin genetik kökenli olduğu dikkate alındığında, genetik testler bu hastalıkların teşhisinde temel araçlardan biri haline gelmiştir. Özellikle yeni nesil dizileme teknolojileri sayesinde hastaların genomik verileri geniş kapsamlı biçimde analiz edilmekte, bu durum ise veri güvenliği risklerini artırmaktadır [3, 4].

Genetik verilerin değiştirilemez nitelikte olması, sadece bireyi değil aile bireylerini de ilgilendirmesi, gelecekteki hastalık risklerine ilişkin öngörü sunması, ayrımcılık ve damgalama riskini artırması, sürekli saklama ihtiyacı doğurması gibi klasik sağlık verilerinden ayrılan bazı özellikleri bulunmaktadır [5, 6]. Bu özellikleri nedeniyle genetik verilerin korunması, sağlık hukukunda özel bir hassasiyet alanı olarak kabul edilmektedir [3, 4].

6.2. Nadir Hastalıklarda Genetik Testler ve Hukuki Sorunlar

Nadir hastalıklarda erken tanı çoğu zaman genetik testler aracılığıyla mümkün olmaktadır. Ancak genetik testlerin uygulanması sırasında önemli hukuki ve etik sorunlar ortaya çıkmaktadır [3, 4].

6.2.1. Aydınlatılmış Onam Sorunu

Genetik testlerin uygulanabilmesi için hastanın açık ve bilgilendirilmiş rızasının alınması gerekmektedir. Hasta Hakları Yönetmeliği'nin 15. maddesine göre hasta; sağlık durumu, uygulanacak işlemler, riskler ve alternatif yöntemler konusunda bilgilendirilmelidir [5, 6].

Genetik testlerde aydınlatılmış onamın kapsamı klasik tıbbi müdahalelerden daha geniştir. Çünkü genetik analizler yalnızca mevcut hastalığı değil, ileride ortaya çıkabilecek riskleri de ortaya koymaktadır. Bu nedenle hastaya testin amacı, olası sonuçları, sonuçların aile bireylerini etkileyebileceği, verilerin kimlerle paylaşılacağı, verilerin ne kadar süre saklanacağı, verilerin bilimsel araştırmalarda kullanılıp kullanılmayacağı gibi hususlarda bilgi verilmesi gerekmektedir [5, 6].

Aydınlatılmış onam alınmaksızın gerçekleştirilen genetik testler hukuka aykırı kabul edilmektedir ve hekimin hukuki sorumluluğunu doğurabilmektedir [10, 11].

6.2.2. Çocuk Hastalarda Genetik Veri Sorunu

Nadir hastalıkların önemli kısmı çocukluk çağında ortaya çıktığından genetik testler çoğunlukla çocuk hastalar üzerinde uygulanmaktadır. Bu durumda ebeveyn rızası önem kazanmakla birlikte çocuğun üstün yararı ilkesi esas alınmalıdır [3, 4]. Çocuğun ileride bilmek istemeyeceği genetik bilgilerin erken yaşta ortaya çıkarılması, "gelecekteki özerklik hakkı" bakımından tartışma yaratmaktadır. Özellikle henüz tedavisi bulunmayan hastalıklara ilişkin genetik testlerde çocuğun psikolojik bütünlüğünün korunması önemlidir [5, 6].

6.3. Türk Hukukunda Genetik Verilerin Korunması

6.3.1. Anayasal Koruma

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'nın 20. maddesi uyarınca herkes, kendisiyle ilgili kişisel verilerin korunmasını isteme hakkına sahiptir. Bu hüküm kapsamında genetik veriler de anayasal güvence altındadır. Anayasa'nın 17. maddesinde düzenlenen maddi ve manevi varlığın korunması hakkı ile özel hayatın gizliliği ilkesi de genetik verilerin korunmasının anayasal temelini oluşturmaktadır [6].

6.3.2. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK)

KVKK'ya göre sağlık ve genetik veriler özel nitelikli kişisel veri niteliğindedir. Bu verilerin işlenebilmesi için açık rıza bulunması, kanunda açıkça öngörülmesi, kamu sağlığının korunması amacıyla yetkili kişilerce işlenmesi gerekmektedir. Sağlık kuruluşları, laboratuvarlar ve genetik araştırma merkezleri veri sorumlusu sıfatıyla gerekli teknik ve idari tedbirleri almak zorundadır. Veri ihlali halinde hem idari para cezası hem de tazminat sorumluluğu gündeme gelebilmektedir [6].

6.3.3. Türk Ceza Kanunu Açısından Koruma

Türk Ceza Kanunu'nun 135 ve devamı maddelerinde kişisel verilerin hukuka aykırı kaydedilmesi, ele geçirilmesi ve paylaşılması suç olarak düzenlenmiştir [12, 13].

Genetik verilerin hukuka aykırı şekilde üçüncü kişilerle paylaşılması halinde hapis cezası, meslekten men, tazminat sorumluluğu gibi sonuçlar doğabilmektedir. Özellikle sağlık çalışanlarının sır saklama yükümlülüğü kapsamında genetik verileri koruma yükümlülüğü bulunmaktadır [3, 4].

6.4. Genetik Verilerde Mahremiyet ve Ayrımcılık Sorunu

Genetik verilerin korunmasındaki temel amaçlardan biri bireyin ayrımcılığa uğramasını önlemektir. Genetik bilgiler; sigorta şirketleri, işverenler veya eğitim kurumları tarafından kötüye kullanılabilmektedir [3, 4]. Örneğin bireyin ileride ağır bir hastalığa yakalanma riskinin yüksek olduğunun öğrenilmesi işe alınmamasına, sigorta primlerinin artırılmasına, sosyal dışlanmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle modern hukuk sistemleri "genetik ayrımcılık yasağı" ilkesini benimsemektedir. UNESCO İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'nde genetik özelliklere dayalı ayrımcılık yasaklanmıştır [5, 6].

Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi de sağlık verilerinin korunmasını özel hayatın gizliliği kapsamında değerlendirmektedir. Mahkeme, özellikle hassas sağlık verilerinin devlet tarafından yeterli koruma altına alınmamasını Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi'nin 8. maddesine aykırı kabul etmektedir [14].

6.5. Sağlık Kuruluşlarının ve Hekimlerin Sorumluluğu

Nadir hastalıkların teşhisinde faaliyet gösteren sağlık kuruluşları ile hekimlerin genetik verileri koruma yükümlülüğü bulunmaktadır [3, 4].

6.5.1. Veri Güvenliği Yükümlülüğü

Sağlık kurumları, şifreleme sistemleri kurmalı, yetkisiz erişimi engellemeli, veri saklama sürelerini belirlemeli, siber güvenlik tedbirleri almalıdır. Özellikle dijital sağlık kayıtlarının yaygınlaşması, veri ihlali risklerini artırmaktadır.

6.5.2. Sır Saklama Yükümlülüğü

Hekimlerin meslek sırrını koruma yükümlülüğü bulunmaktadır. Genetik verilerin hasta izni olmaksızın paylaşılması hukuka aykırıdır. Ancak bazı durumlarda aile bireylerinin korunması amacıyla bilgilendirme yükümlülüğü gündeme gelebilmektedir. Bu durum, bireysel mahremiyet ile toplum sağlığı arasında hassas bir denge kurulmasını gerektirmektedir [5, 6].

6.5.3. Tazminat Sorumluluğu

Genetik verilerin hukuka aykırı paylaşılması halinde maddi tazminat, manevi tazminat, idari yaptırım, söz konusu olabilmektedir [3, 4]. Özellikle veri ihlali sonucunda bireyin psikolojik zarar görmesi veya ayrımcılığa uğraması manevi tazminat sebebi sayılabilmektedir.

7. Mahkeme Kararlarının Değerlendirilmesi

7.1. T.C. Danıştay 10. Daire E. 2022/4921 K. 2023/2161 T. 25.4.2023

Kararda, davacının yaşadığı Spinal AVM (Arteriovenöz Malformasyon) hastalığının tıp literatüründe nadir görülen bir vaka olduğu vurgulanmıştır.

Mahkeme nadir görülen bir hastalığın, hastanın ilk başvurduğu sağlık kuruluşlarında (Devrek ve Atatürk Devlet Hastaneleri) hemen akla gelmemesi ve teşhis edilememesi, oradaki hekimlerin tıp biliminin kurallarına aykırı davandığı anlamına gelmez görüşündedir. Nadir vakalarda teşhis sürecindeki gecikme, eğer hekimler genel protokolleri izlemişse bir "hizmet kusuru" olarak görülmemiştir. Adli Tıp Kurumu raporuna atıfta bulunan Danıştay; nadir hastalıklarda sorumluluğun sınırını "tıp biliminin güncel kabul görmüş ilke ve kurallarına uygunluk" olarak çizmiştir. Eğer bir hastalık nadirse, hekimden beklenen şey o hastalığı "mucizevi şekilde anında bilmesi" değil, hastanın şikayetlerine yönelik standart tetkikleri (MR, tahlil vb.) eksiksiz yapmasıdır. Kararda, tetkiklerin yapıldığı ve şüphe üzerine bir üst merkeze sevk işleminin gerçekleştiği belirtilerek idare haklı bulunmuştur. Kararda, nadir görülen damar hastalıklarına yönelik yapılan cerrahi müdahalelerin (fistül kapatma operasyonu) doğası gereği yüksek risk taşıdığı kabul edilmiştir. Operasyon her ne kadar uygun teknikle yapılsa da, hastalığın nadirliği ve karmaşıklığı nedeniyle

"fistülün kapatılamayabileceği" veya "önceki arazların kalıcı olabileceği" tıbbi bir gerçek (risk/komplikasyon) olarak değerlendirilmiş, sonuçtan dolayı hastane sorumlu tutulmamıştır [15].

Bu kararın en ilginç noktası burasıdır: Danıştay, idarenin bir kusuru olmasa dahi, nadir bir hastalığın teşhis sürecinde yaşanan uzun süreli belirsizliğin kişide yarattığı manevi zararı görmezden gelmemiştir. Hastalığın doğası gereği teşhis konulana kadar geçen sürede davacının yaşadığı "endişe, üzüntü ve belirsizlik hali", hizmet kusuruyla doğrudan illiyet bağı kurulmasa bile manevi tazminat ödenmesi için yeterli sebep sayılmıştır [15].

Yüksek Mahkemenin görüşünü özetleyecek olursak, eğer bir hastalık tıp dünyasında nadir ise, bu hastalığın geç teşhis edilmesi veya tedavinin başarısız olması otomatik olarak doktor hatası sayılmaz. Ancak bu zorlu süreçte hastanın yaşadığı belirsizlik ve psikolojik yıpranma, idare tarafından bir miktar manevi tazminatla karşılanmalıdır şeklinde mahkemenin kararını özetleyebiliriz [15].

7.2. T.C. İstanbul Bölge Adliye Mahkemesi 43. Hukuk Dairesi E. 2020/988 K. 2022/1088 T. 11.10.2022

Davacı şirket (Tri...), davalı şirketin (Trp...) kullandığı ticaret unvanının kendi tescilli markası ve ünvanıyla çok benzer olduğunu, bu durumun ilaç sektöründe haksız rekabet ve karışıklık yarattığını ileri sürerek davalı ünvanının ve internet alan adının (www...com) terkini için dava açmıştır [15].

Kararda, ilaç sektörüne özgü çok önemli bir ayrım vurgulanmaktadır. Davalı tarafın savunmasında ve atıf yapılan önceki mahkeme kararlarında hedef kitlenin uzmanlar olduğu hususu belirtilmiştir. Bu kapsamda ilaç sektöründe asıl tüketici sıradan vatandaş değil; doktorlar, eczacılar ve ecza depolarıdır. Bu profesyoneller "işin uzmanı" kabul edilir. Dolayısıyla, normal bir tüketicinin karıştırabileceği küçük harf farklarını (örneğin: *Tri* vs *Trp*) bu uzmanların ayırt edebileceği varsayılır [15].

İlk derece mahkemesi başlangıçta davayı kabul etmiş olmasının yanında, Bölge İdare Mahkemesi bu kararı hatalı bulmasının nedenlerini kararında belirtmiştir. Mahkeme, sadece "ünvanlar benziyor" diyen bilirkişi raporu yeterli bulmamıştır. Yargıtay uygulamalarına göre; ünvanın aldığı eklerin, tacirlerin tam iştigal sahalarının ve halk nezdindeki genel görünümün detaylı incelenmesi gerekir. Taraflar arasında daha önce sonuçlanan bir marka davasında, uzman kitlenin (doktor/eczacı) bu iki ismi karıştırmayacağı yönünde bir karar verilmiştir. İstinaf, bu kararın eldeki unvan davasına etkisinin tartışılmamasını eksiklik olarak görmüştür. Mahkeme, hükmü verdikten sonra "tavzih" (açıklama) yoluyla hükme yeni bir madde (internet alan adının silinmesi)

eklemiştir. Kanuna göre tavzihle hüküm genişletilemez veya değiştirilemez; unutulan bir şey sonradan eklenemez [15].

Davalı şirketin savunmasında belirttiği üzere; onkoloji, viroloji ve nadir hastalıklar gibi alanlarda faaliyet gösteren şirketler için ünvan ve marka netliği hayati önem taşır. Ancak hukuk, bu alanlardaki "karıştırılma" ihtimalini, ürünlerin ulaştığı kişilerin (uzman hekimlerin) bilgi birikimi üzerinden değerlendirir. Bölge İdare Mahkemesi, ilk derece mahkemesinin kararını kaldırarak dosyayı geri göndermiştir. Yeni bir bilirkişi heyeti kurulacak ve özellikle ilaç sektöründeki profesyonellerin bu iki ünvanı karıştırıp karıştırmayacağı, ünvanlardaki eklerin ayırt edicilik sağlayıp sağlamadığı, daha önce kesinleşen marka davasındaki "karışıklık yoktur" tespitinin ünvan davasını nasıl etkileyeceği, yeniden incelenecektir [15].

Mahkeme, "Sadece harfler benziyor diye ünvan silinmez; sektörün uzman yapısı ve önceki kararlar dikkate alınarak daha derin bir inceleme yapılmalıdır" demiştir [15].

Sonuç

Nadir hastalıklar, düşük görülme sıklıklarına rağmen bireyin yaşam hakkı, sağlık hakkı ve insan onurunu doğrudan etkileyen çok boyutlu sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bu hastalıkların büyük bölümünün kronik, ilerleyici ve genetik kökenli olması, teşhis, tedavi ve bakım süreçlerini klasik sağlık hizmetlerinden farklı ve daha karmaşık hale getirmektedir. Özellikle tanı sürecindeki gecikmeler, uzman merkezlerin yetersizliği, orphan ilaçlara erişim sorunları ve yüksek tedavi maliyetleri, nadir hastalıkları sağlık hukukunun özel koruma gerektiren alanlarından biri haline getirmiştir.

Çalışmada incelendiği üzere sağlık hakkı, yalnızca teorik düzeyde sağlık hizmeti sunulmasını değil; bireyin sağlık hizmetlerine fiilen erişebilmesini de kapsamaktadır. Bu nedenle devletin sosyal devlet ilkesi gereğince nadir hastalık taşıyan bireylerin sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştıracak etkili mekanizmalar oluşturması gerekmektedir. Uzman sağlık merkezlerinin yaygınlaştırılması, genetik tarama programlarının geliştirilmesi, erken teşhis sistemlerinin güçlendirilmesi ve orphan ilaçların geri ödeme kapsamına alınması bu yükümlülüğün temel unsurları arasında yer almaktadır.

Nadir hastalıklarda hekimin hukuki sorumluluğu da klasik tıbbi uygulama hatalarına kıyasla daha hassas değerlendirme gerektirmektedir. Hastalıkların teşhisindeki güçlük ve bilimsel belirsizlikler, her yanlış teşhisin doğrudan malpraktis olarak değerlendirilmesini engellemekle birlikte; hekimin özen yükümlülüğünü ortadan kaldırmamaktadır. Hekimin güncel tıbbi gelişmeleri takip etmesi, gerekli tetkikleri istemesi, uzman görüşüne başvurması ve

hastayı yeterli şekilde bilgilendirmesi hukuki sorumluluğun temel unsurlarını oluşturmaktadır. Özellikle geç teşhis nedeniyle geri dönüşü olmayan zararların doğduğu durumlarda maddi ve manevi tazminat sorumluluğu gündeme gelebilmektedir.

Aydınlatılmış onam, nadir hastalıklarda sağlık hukukunun en önemli koruma mekanizmalarından biridir. Deneysel tedavi yöntemleri, genetik analizler ve klinik araştırmalar nedeniyle hastanın bilgilendirilme ihtiyacı daha kapsamlı hale gelmektedir. Bu nedenle standart onam prosedürlerinin ötesine geçilerek bireyselleştirilmiş, anlaşılabilir ve kapsamlı bilgilendirme süreçlerinin uygulanması gerekmektedir. Özellikle çocuk hastalar ve genetik testler bakımından hasta özerkliği ile üstün yarar ilkesi arasında hassas bir denge kurulmalıdır.

Genetik verilerin korunması ise nadir hastalıklar bakımından çağdaş sağlık hukukunun en önemli meselelerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır. Genetik bilgiler yalnızca bireyin mevcut sağlık durumunu değil, gelecekteki hastalık risklerini ve aile bireylerine ilişkin hassas bilgileri de içermektedir. Bu nedenle genetik verilerin hukuka aykırı şekilde işlenmesi veya paylaşılması; ayrımcılık, damgalama ve temel hak ihlallerine yol açabilmektedir. KVKK başta olmak üzere ulusal ve uluslararası düzenlemeler, genetik verilerin özel nitelikli kişisel veri olarak korunmasını öngörmekte; sağlık kuruluşları ve hekimlere yüksek düzeyde veri güvenliği yükümlülüğü yüklemektedir.

Sonuç olarak nadir hastalıklar, yalnızca tıbbi bir sorun değil; aynı zamanda insan hakları, sosyal devlet ilkesi, hasta hakları ve veri güvenliği bakımından çok yönlü bir hukuk problemidir. Sağlık hukukunun etkin biçimde uygulanabilmesi için nadir hastalıklara ilişkin özel yasal politikaların geliştirilmesi, uzman sağlık merkezlerinin artırılması, orphan ilaçlara erişimin kolaylaştırılması, genetik veri güvenliğinin güçlendirilmesi, hekimlerin ve sağlık personelinin nadir hastalıklar konusunda eğitilmesi, hasta hakları ve aydınlatılmış onam mekanizmalarının etkinleştirilmesi, klinik araştırmaların etik denetiminin güçlendirilmesi gerekmektedir.

Teknolojik gelişmeler ve genetik bilimindeki ilerlemeler dikkate alındığında, önümüzdeki dönemde nadir hastalıkların sağlık hukuku bakımından daha da önemli hale geleceği açıktır. Bu nedenle hukuk sisteminin birey merkezli, insan onurunu esas alan ve sağlık hakkını etkin şekilde koruyan dinamik bir yapıya kavuşturulması büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

1. Hakeri, H. (2026). *Tıp hukuku* (28. bs.). Seçkin Yayıncılık.
2. World Health Organization. (n.d.). *Constitution of the World Health Organization*.
3. European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). (2024). *What is a rare disease?*
4. European Commission. (2008). *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on rare diseases: Europe's challenges (COM(2008) 679 final)*. Publications Office of the European Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52008DC0679
5. Churnosov, M. (2024). *Special issue: Genes and human diseases*. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(8), 4455. https://doi.org/10.3390/ijms25084455
6. Hayırlıdağ, M. (2022). Genetik hastalıklar ve testlere etik ilkeler açısından bakış. *Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi, 3*(2), 27–33. https://izlik.org/JA54PT37GK
7. European Medicines Agency. (n.d.). *Orphan designation: Overview*. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview
8. Yıldırım, M., & Keskin, H. (2025). Nadir hastalıklarda tedaviye erişim: Mevcut durum, engeller ve çözüm önerileri. *Value in Health Sciences, 15*(3), 509–514. https://doi.org/10.33631/sabd.1507046
9. Gökcan, H. T. (2022). Tıbbi Müdahaleden Doğan Hukuki ve Cezai Sorumluluk (4. Baskı). Seçkin Yayıncılık
10. Uzun, R. Ç. (2025). *Tıbbi müdahalelerde aydınlatılmış onamın hukuki niteliği ve gelişen teknolojiler ile sürecin iyileştirilmesi* (Yüksek lisans tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tez No. 967487). Ulusal Tez Merkezi. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/
11. Council of Europe. (1997). *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention) (ETS No. 164)*. https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164
12. Çekin, M. S. (2020). Kişisel sağlık verilerinin korunması. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 6*(1), 1–10.
13. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, Kanun No. 6698 (2016).
14. *Glass v. United Kingdom*, 61827/00, European Court of Human Rights (2004).
15. Kazancı Elektronik ve Basılı Yayımcılık A.Ş. (n.d.). *Kazancı Hukuk Otomasyonu*. https://www.kazanci.com.tr/

Nadir Hastalıklar: Moleküler Patogenez, Genetik Tanı ve Hedefe Yönelik Tedavi Stratejileri

Editör:
Dr. Öğr. Üyesi Naciye Selcen BAYRAMCI

ÖZGÜR
YAYINLARI