

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

Naciye Selcen Bayramcı¹

Filiz Turan²

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 transkripsiyonel 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

daha merkezi hale gelmektedir. Bu gelişmeler, nadir hastalıkların klasik klinik kategorilerden uzaklaşarak genomik, moleküler patogenezi 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-hücrel 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, hücrel sinyal yolları 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 modellenilebilmekte 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 bütünlük 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 bütünlük 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 hücrel 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 paradigmasının 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 transkripsiyonel 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

çerçevesi; 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 paradigmlar 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/>