

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

Naciye Selcen Bayramcı¹

Dilan Yavuz²

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

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, kardiyomyopatiler 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 yollar, 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 aktarılabilirdiği 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, hücrel 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. *Spinocerebellar Ataksiler (SCA)*

Spinocerebellar 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 hücrel 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, hücrel stres yanıtlarında aktivasyon ve nöronal homeostazın bozulması ortaya çıkmaktadır [14, 15].

Hücrel 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 patogeneze 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].

Hücresele 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 uyarılar 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 hücresele 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, hücrel büyüme, proliferasyon, metabolizma ve sağkalımın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan fosfoinozid 3-kinaz/protein kinaz B/rapamisininin 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, hücrel büyüme, metabolik aktivite ve antiapoptotik sinyalizasyonun artmasına neden olmaktadır. Bu sinyal düzensizliği hücrel proliferasyonun kontrolünü bozmakta, doku homeostazını etkilemekte ve tümör baskılayıcı mekanizmaların zayıflamasına yol açmaktadır. Sonuç olarak hücrel 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 hücrel 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, hücrel stres yanıtının temel düzenleyicilerinden biri olan p53 proteinini kodlamakta olup DNA hasar yanıtı, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz, hücrel 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 çalışmamasına 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].

Hücrel 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 tutulmamasına 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 hiper mobilitesi, 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 mekanobiyojisini, 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) yolları 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].

Hücresele 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 ekstremiteler kısısalığı, 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) analogu 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 yollarda 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 kompensasyon 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 hücre kalite kontrol mekanizmalarında da bozulmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak lizozomal stres, mitokondriyal disfonksiyon ve hücre enerji dengesizliği gelişmektedir [50].

Hücre düzeyde özellikle kardiyomyositler ve iskelet kası lifleri etkilenmektedir. Otofajik vakuollerin birikmesi, miyofibriller organizasyonun bozulması ve kontraktıl 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 kardiyomyopati, 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, sağ kalım 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 hücre 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, ökülokütanöz 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, ökülokütanöz 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 tanılmal 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-Telenjiktazi, 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 hücresele 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].

Hücresele düzeyde oligodendrosit ve Schwann hücrelerinde gelişen işlev kaybı, santral ve periferik sinir sisteminde ilerleyici demiyelinizasyon ile sonuçlanmaktadır [56]. Demiyelinizasyona eşlik eden aksonal dejenerasyon, mikrogliyal 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 progresyonununun 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 dolaşımında 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].

Hücre 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 etkileniminin 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 yanıtı 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 yanıtı 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 pegvaliasin 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 önlenildiğini 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 hücrenel 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 hücrenel lipid homeostazı ciddi şekilde etkilenmektedir. Peroksizomal metabolik işlevlerin kaybı, oksidatif stres artışı ve hücrenel membran bütünlüğünde bozulma ile sonuçlanmaktadır [70].

Hücrenel 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, hücrenel 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, kraniofasial 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, duyuşal 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 hücreşel 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 ilişkilili 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 kırılabilirlik gelişmekte ve hücrelerde genom bütünlüğü korunamamaktadır. Ayrıca endojen aldehit metabolitlerine karşı artmış duyarlılık, DNA hasar yükünü daha da artırarak hastalık progresyonuna katkıda bulunmaktadır [73].

Hücre düzeyde özellikle hematopoietik kök ve progenitor hücreler bu süreçten belirgin şekilde etkilenmektedir. Sürekli DNA hasarı birikimi, hücre 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 nöromusküler 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 hücrel 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].

Hücrel düzeyde motor nöronlarda ilerleyici dejenerasyon gelişmekte, nöromusküler 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 abeparvec 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 nöromusküler 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 kaslar atrofi, gen replasmanı ve RNA temelli tedavilerin klinik pratiğe başarılı şekilde aktarılabilmesi en önemli translasyonel nörojenetik 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 kalıttan 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 (X inaktivasyonu), hücresel mozaiklik ve doz kompensasyonu 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 inaktivasyonu 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 yaşama 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 kromozomuna 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 $\alpha 5$ 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 incelmeye görülürken, ilerleyen süreçte düzensiz laminasyon, kalınlaşma ve yapısal parçalanmalar ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, glomerüler filtrasyon bütünlüğünün giderek bozulmasına neden olmaktadır [84].

Hücresele 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 glomerüloskleroza tetiklemektedir [85, 86]. Ayrıca TGF- β aracılı fibrotik yolların 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 anlamalı 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–anjyotensin–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 hücrel 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 uyarılara karşı duyarlılığının artmasına yol açmaktadır [89]. Bunun sonucunda özellikle ektodermal kökenli hücrelerde gelişimsel bütünlük korunamamakta ve embriyogenez sırasında seçici hücrel kayıp meydana gelmektedir. NF-κB sinyalizasyonundaki bozulma ayrıca inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini, vasküler gelişimi ve doku homeostazını da etkilemektedir [87].

Hücrel düzeyde mutant ve normal hücre popülasyonları arasındaki gelişimsel seçim 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 yaşama 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, hücrel 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- κ B sinyalizasyonundaki bir bozukluğun embriyonik gelişim, hücrel sağkalım ve doku organizasyonu üzerindeki etkilerini ortaya koyan önemli bir transkripsiyonel 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].

Hücrel düzeyde dendritik arborizasyon azalmakta, sinaptik yoğunluk düşmekte ve eksitator–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 anlamalı 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 nörojenetik 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 aktarıırken erkek çocuklarına aktaramamaktadır. Buna karşılık taşıyıcı kadınların her gebelikte varyantı çocuklarına aktarma olasılığı bulunmaktadır [1]. X kromozomuna bağlı resesif hastalıklar, hüresel metabolizma, immün sistem fonksiyonları, kas bütünlüğü, sinir sistemi gelişimi ve hemostaz mekanizmalarında görev alan çok sayıda geni etkileyebilmektedir. Bu nedenle klinik spektrum; metabolik hastalıklardan nöromusküler 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 yolda 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, nöromusküler 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 üretilmemesine 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].

Hücresele 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, osteomyelit, 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 granüloematöz 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 globotriaosilseramid (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 globotriaosilsfingozin (lyso-Gb3) birikimine yol açmaktadır. Bu metabolitler yalnızca depo ürünleri olarak değil, aynı zamanda hücrel stres ve doku hasarını tetikleyen biyolojik olarak aktif moleküller olarak da değerlendirilmektedir [103].

Moleküler düzeyde Gb3 ve lyso-Gb3 birikimi, endotelial 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].

Hücrel düzeyde lizozomal yük artışı; endotelial hücreler, podositler, kardiyomyositler ve nöronlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bunun sonucunda otofajik akış bozulabilmekte, hücrel 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 kardiyomyopati, 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 sitrülün 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 tanısız 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 dekompanseasyon 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 sitrülün desteği ve hiperamonyemik krizlerin hızlı tedavisi temel yaklaşımı oluşturmaktadır [107]. Ağır ve tekrarlayan metabolik dekompanseasyon 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 siklusu 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 Musküleri Distrofi*

Duchenne musküler distrofi, distrofin (DMD) genindeki patojenik varyantlarla ilişkili ilerleyici X kromozomuna bağlı nöromusküler 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 sarkolemanın 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].

Hücressel 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 nöromusküler 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 nöromusküler 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].

Hücrese 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 antikör 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 (RBM1) ve Y kromozomuna bağlı ubikitin-spesifik peptidaz 9 (USP9Y) genleri bulunmaktadır. Bu nedenle Y kromozomuna bağlı hastalıklar çoğunlukla spermatogenez, testiküler fonksiyon ve erkek fertilitelerini etkileyen klinik tablolarla ilişkilidir [119].

Moleküler düzeyde Y kromozomuna bağlı bozukluklar sıklıkla mikrodelsyonlar, 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].

Hüresel 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 fertilité 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 fertilité tedavilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Y kromozomu mikrodilesyon 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 gerçekleşmemesi 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 gerçekleşmemekte, 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

oluşmamaktadır. 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 disgenезin 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]. MTF1L1 geni, mitokondriyal tRNA^{Leu}(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 transkripsiyonel 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 transkripsiyonel 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 depleksiyonu 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 transkripsiyonel 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 yolların 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, hücrel 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 ubiquitin 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 hücrel 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 hücrel 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].

Hücrel 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 kaybi 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 hücrel 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 otoantikör üretilmektedir [139].

Hücresele 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 patogeneze katkı sağladığı gösterilmiştir [138]. Bu süreçlerin sonucunda dolaşımda oluşan otoantikör-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-1 β (IL-1 β), 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 alfa 1 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 eksitator 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].

Hücresele 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 değişiklik 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 kontraktıl 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 görünümeler 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].

Hücre sel düzeyde nöronal farklılaşma, akson ve dendrit gelişimi, sinaptik olgunlaşma ve kortikal devrelerin organizasyonu etkilenebilmektedir [151]. Eksitator 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 bulunduğ u düşünölmektedir [150].

Klinik fenotip; sosyal iletişim ve sosyal etkileşim alanlarında güçlükler, sınırlı ve tekrarlayıcı davranış örüntüleri, duyu sal işleme farklılıkları, dil gelişiminde de ğişkenlik 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 de ğişikliklere nasıl yol açtığını gösteren en önemli kompleks nörogelişimsel hastalık modellerinden biri olarak kabul edilmektedir [149-151].

1.4.8. İnflamatuvar Ba ğırsak Hastalıkları

İnflamatuvar ba ğırsak hastalıkları, ba ğırsak 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, ba ğırsak mukozasında kontrolsüz ve süregelen immün aktivasyon ile karakterizedir [152, 153]. Hastalık biyolojisinde nükleotid ba ğlayıcı 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 hücre 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].

Hücre 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 immünojenetik sınıflandırmalar üzerine yoğunlaşmaktadır [152, 154]. Ayrıca multi-omik veri entegrasyonu ve hasta-spesifik moleküler profillemeye 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](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](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](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, multi-centre trial. *The Lancet*, 396(10252), 684–692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31541-5](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](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](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](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](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](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 I: 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](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- κ B 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. Chahrouh, 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., Zarembek, 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](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](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](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](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](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. E., & 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., Kiese-wetter, 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., Hindorf, 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](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](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>