

Nadir Hastalıklarda Modern Sınıflandırma Yaklaşımları ve Moleküler Temeller

Naciye Selcen Bayramcı¹

Filiz Karaođlan²

Özet

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

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874
- 2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, filizkaraoglan7222@gop.edu.tr, ORCID ID: 0009-0009-4210-8734

1. Nadir Hastalıklarda Sınıflandırma Yaklaşımları

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

1.1. Etiyopatogenetik Sınıflandırma

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

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

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

1.1.1. Monogenetik Hastalıklar

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1.2. Kromozomal ve Genomik Hastalıklar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1.3. Mitokondriyal ve Sitoplazmik Kalıtım Hastalıkları

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1.4. İmmünolojik Hastalıklar ve Bağışıklığın Doğuştan Hata Hastalıkları

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

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

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

1.1.4.1. Alerjik Fenotiplerle Seyreden İmmün Disregülasyon Hastalıkları

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

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

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

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

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

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

1.1.4.2. Otoimmün Hastalıklar

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

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

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

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

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

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

1.1.4.3. Bağışıklık Sisteminin Doğuştan Hata Hastalıkları ve İmmün Yetmezlikler

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1.5. Enfeksiyöz Kökenli Nadir Hastalıklar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1.6. Multifaktöriyel ve Kompleks Hastalıklar

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

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

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

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

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

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

1.1.7. Etiyolojisi Tam Olarak Aydınlatılamamış Hastalıklar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kaynakça

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

10. Capone, G., Goyal, P., Ares, W., & Lannigan, E. (2006). Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 142C(3), 158–172. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30097>
11. Ogg, J., Postupna, N., Gibbons, L. E., Ariza, J., Xiao, M., Fonseca, L. M., Jayadev, S., Keene, C. D., Bird, T. D., & Latimer, C. S. (2025). *Down syndrome and a presenilin 2 variant: Dual genetic risk of Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00401-025-02931-1>
12. Corcuera-Flores, J.-R., Castellanos-Cosano, L., Torres-Lagares, D., Ser-rera-Figallo, M. Á., Rodríguez-Caballero, Á., & Machuca-Portillo, G. (2016). A systematic review of the oral and craniofacial manifestations of cri du chat syndrome. *Clinical Anatomy*, 29(5), 555–560. <https://doi.org/10.1002/ca.22654>
13. Wallace, D. C., Fan, W., & Procaccio, V. (2010). Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annual Review of Pathology*, 5, 297–348. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314>
14. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Tang, M. L. K., & Sullivan, K. E. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
15. Cho, J. H., & Feldmann, M. (2015). Heterogeneity of autoimmune diseases: Pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nature Medicine*, 21(7), 730–738. <https://doi.org/10.1038/nm.3897>
16. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. (2022). *Alerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2022* (Y. S. Demirel & A. F. Kalpaklıoğlu, Eds.). Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği.
17. Stefanovic, N., & Irvine, A. D. (2023). *Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009>
18. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
19. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – A review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
20. Connell, B. J., & Lortat-Jacob, H. (2013). *Human immunodeficiency virus and heparan sulfate: From attachment to entry inhibition*. *Frontiers in Immunology*, 4, 385. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00385>

21. Spencer, P. M., & Jackson, G. G. (1989). Fungal and mycobacterial infections in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 23(Suppl_A), 107–125. https://doi.org/10.1093/jac/23.suppl_A.107
22. Deeks, S. G. (2011). *HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annual Review of Medicine*, 62, 141–155. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042909-093756>
23. McArthur, D. B. (2019). Emerging infectious diseases. *Nursing Clinics of North America*, 54(2), 297–311. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006>
24. Tiwari, S., Dhakal, T., Kim, B.-J., Jang, G. S., & Oh, Y. (2025). *Genomics in epidemiology and disease surveillance: An exploratory analysis. Life*, 15(12), 1848. <https://doi.org/10.3390/life15121848>
25. Qian, X., Zhang, Y., Ye, Y., Lin, Q., Lin, J., Lu, X., Chen, L., & Sun, G. (2025). *Rare infectious diseases: Detection and clinical implications. iLAB-MED*, 3, 148–157. <https://doi.org/10.1002/ila2.70019>
26. Rupprecht, C. E., Belsare, A. V., Cliquet, F., Mshelbwala, P. P., Seetahal, J. F. R., & Wicker, V. V. (2025). *The challenge of lyssavirus infections in domestic and other animals: A mix of virological confusion, consternation, chagrin, and curiosity. Pathogens*, 14(6), 586. <https://doi.org/10.3390/pathogens14060586>
27. Taruscio, D., & Mantovani, A. (2021). *Multifactorial rare diseases: Can uncertainty analysis bring added value to the search for risk factors and etiopathogenesis? Medicina*, 57(2), 119. <https://doi.org/10.3390/medicina57020119>
28. Namba, S., Sonehara, K., Koyanagi, Y. N., et al. (2026). A cross-population compendium of gene–environment interactions. *Nature*, 651, 688–697. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10054-6>
29. Lu, C., Li, Y., & Du, Q. (2026). *Toward a pre-disease state-centered new paradigm in multi-omics research. Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzag016>
30. Shah, H., Shah, R., Rathod, M., Parekh, K., & Dudhat, K. (2024). *Unravelling the complex interplay of genetic environmental factors in Hirschsprung's diseases. Hospital and Clinical Management*, 3(1). <https://doi.org/10.58489/2836-2292/011>
31. Lahiri, D. K., Maloney, B., & Zawia, N. H. (2009). The LEARn model: An epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases. *Molecular Psychiatry*, 14(11), 992–1003. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.82>
32. Lahiri, D. K., Maloney, B., Rogers, J. T., Ge, Y.-W., & Zawia, N. H. (2016). Transgenerational latent early-life associated regulation unites environment and genetics across generations. *Epigenomics*, 8(3), 373–387. <https://doi.org/10.2217/epi.15.108>
33. Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Jr., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Ryu, J. H., Selman, M., Wells, A. U.,

- Behr, J., Bouros, D., Brown, K. K., Colby, T. V., Collard, H. R., Cordeiro, C. R., Cottin, V., Crestani, B., Drent, M., Dudden, R. F., ... ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(6), 733–748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
34. Maçano, A. D. (2018). Classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiologia Brasileira*, 51(5), V–VI. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2018.51.5e1>
35. Rocha, E. M., Keeney, M. T., Di Maio, R., De Miranda, B. R., & Greenamyre, J. T. (2022). *LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease*. *Trends in Neurosciences*, 45(3), 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.12.002>
36. Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2024). The concept of prodromal Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 14(Suppl. 1), S13–S22. <https://doi.org/10.3233/JPD-249002>