

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

Naciye Selcen Bayramcı¹

Rümeysa Demirkaya²

Özet

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

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874
- 2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, rumeysa.demirkaya9822@gop.edu.tr, ORCID ID: 0009-0001-1421-8102

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

1. Klinik Sisteme Göre Sınıflandırma

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

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

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

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

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

1.1. Nörolojik ve Nörogelişimsel Hastalıklar

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

1.1.1. Spinal Müsküler Atrofi (SMA)

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

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

1.1.2. Huntington Hastalığı

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

1.1.3. Rett Sendromu

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

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

1.1.4. Dravet Sendromu

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

1.1.5. Tüberoskleroz Kompleksi (TSC)

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

1.2. Metabolik ve Lizozomal Depo Hastalıkları

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

1.2.1. Fenilketonüri (PKU)

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

1.2.2. Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD)

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

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

1.2.3. Gaucher Hastalığı

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

1.2.4. Fabry Hastalığı

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

1.2.5. Pompe Hastalığı

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

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

1.3. İmmünolojik ve Otoinflamatuvar Hastalıklar

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

1.3.1. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

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

1.3.2. Hiper-IgE Sendromu

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

1.3.3. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

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

1.3.4. CAPS ve TRAPS

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

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

1.3.5. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

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

1.4. Kromozomal ve Genomik Hastalıklar

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

1.4.1. Down Sendromu

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

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

1.4.2. Cri du Chat Sendromu

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

1.4.3. Prader-Willi ve Angelman Sendromları

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

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

1.5. Mitokondriyal Hastalıklar

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

1.5.1. MELAS Sendromu

Mitokondriyal Ensefalomiyopati, Laktik Asidoz ve İnme-benzeri Ataklar (MELAS) sendromu, çoğunlukla mtDNA'da yer alan MT-FL1 genindeki m.3243A>G varyantı ile ilişkili mitokondriyal hastalıktır [73]. MT-FL1 geni, mitokondriyal tRNA-Leu(UUR) molekülünü kodlamaktadır. Bu varyant, mitokondriyal protein sentezini, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin biyogenezini ve elektron transport zinciri işlevlerini bozabilmektedir [72]. Mitokondriyal enerji homeostazının bozulması sonucunda ATP üretiminde azalma, laktat birikimi ve yüksek enerji gereksinimi olan dokularda işlev kaybı gelişmektedir. Klinik fenotip; laktik asidoz, epileptik nöbetler, inme benzeri ataklar, kas güçsüzlüğü ve ilerleyici nörolojik etkilenim ile karakterizedir. Güncel tedavi yaklaşımları büyük ölçüde destekleyici olup arginin/sitrülin desteği, metabolik destek tedavileri ve mitokondri hedefli translasyonel yaklaşımlar değerlendirilmektedir [74].

1.5.2. Leber Herediter Optik Nöropatisi (LHON)

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

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

1.5.3. Leigh Sendromu

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

1.5.4. POLG İlişkili Hastalıklar

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

1.6. Onkolojik ve Tümör Predispozisyon Hastalıkları

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

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

1.6.1. Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST)

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

1.6.2. Mezotelyoma

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

1.6.3. Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)

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

1.7. Nadir Kardiyovasküler Hastalıklar

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

1.7.1. Brugada Sendromu

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

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

1.7.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

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

1.8. Solunum Sistemi Hastalıkları

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

1.8.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

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

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

1.8.2. Lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM)

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

1.8.3. Pulmoner Alveoler Proteinozis (PAP)

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

1.9. Endokrin ve Hormonal Düzenleme Hastalıkları

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

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

1.9.1. Akromegali

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

1.9.2. Addison Hastalığı

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

1.9.3. Psödohipoparatiroidizm

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

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

1.10. Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

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

1.10.1. Osteogenesis Imperfecta

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

1.10.2. Fibrodisplazi Ossifikans Progresiva (FOP)

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

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

1.10.3. Duchenne Müsküler Distrofi (DMD)

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

1.11. Gastrointestinal Hastalıklar

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

1.11.1. Akalazya

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

1.11.2. Kronik İdiyopatik Bağırsak Psödo-obstrüksiyonu (CIPO)

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

1.12. Dermatolojik Hastalıklar

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

1.12.1. Epidermolizis Bülloza

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

1.12.2. Pemfigus Vulgaris

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

1.12.3. Filaggrin İlişkili Bariyer Hastalıkları

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

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

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

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

3. Sonuç

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

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

Kaynakça

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

13. Caldeira Brás, I., Dawson, J., Kay, C., et al. (2026). *Huntington disease*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305>
14. McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: A clinical review. *European Journal of Neurology*, *25*(1), 24–34. <https://doi.org/10.1111/ene.13413>
15. Saudou, F., & Humbert, S. (2016). The biology of huntingtin. *Neuron*, *89*(5), 910–926. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003>
16. Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, *10*(1), 83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
17. Tabrizi, S. J., Leavitt, B. R., Landwehrmeyer, G. B., et al. (2019). Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *New England Journal of Medicine*, *380*(24), 2307–2316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900907>
18. Farag, M., Tabrizi, S. J., & Wild, E. J. (2025). *Huntington's disease clinical trials update: March 2025*. *Journal of Huntington's Disease*, *14*(2), 191–206. <https://doi.org/10.1177/18796397251337000>
19. Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., et al. (2010). *Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature*. *Annals of Neurology*, *68*(6), 944–950. <https://doi.org/10.1002/ana.22124>
20. Shahbazian, M. D., & Huda Y. Zoghbi (2002). Rett syndrome and MeCP2: Linking epigenetics and neuronal function. *American Journal of Human Genetics*, *71*(6), 1259–1272. <https://doi.org/10.1086/345360>
21. Lyst, M. J., & Bird, A. (2015). *Rett syndrome: A complex disorder with simple roots*. *Nature Reviews Genetics*, *16*(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrg3897>
22. Allison, K., Maletic-Savatic, M., & Pehlivan, D. (2024). MECP2-related disorders while gene-based therapies are on the horizon. *Frontiers in Genetics*, *15*, 1332469. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1332469>
23. Brunklaus, A., Ellis, R., Reavey, E., Forbes, G. H., & Zuberi, S. M. (2012). Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, *135*(8), 2329–2336. <https://doi.org/10.1093/brain/aws151>
24. Catterall, W. A. (2014). Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *54*, 317–338. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140232>
25. Lim, B. C., Hwang, H., Kim, H., Chae, J. H., Choi, J., Kim, K. J., Hwang, Y. S., Yum, M. S., & Ko, T. S. (2015). Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving *SCN1A*: Migrating partial

- seizures of infancy or atypical Dravet syndrome? *Epilepsy Research*, 109, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.008>
26. Henske, E. P., Jóźwiak, S., Kingswood, J. C., Sampson, J. R., & Thiele, E. A. (2016). Tuberous sclerosis complex. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3>
 27. Rosner, M., Freilinger, A., Lubec, G., & Hengstschläger, M. (2005). The tuberous sclerosis genes, TSC1 and TSC2, trigger different gene expression responses. *International Journal of Oncology*, 27(5), 1411–1424. <https://doi.org/10.3892/ijo.27.5.1411>
 28. Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D. M., Vockley, J., & Blau, N. (2019). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in Medicine*, 21(1), 102–106. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8>
 29. Saudubray, J.-M., van den Berghe, G., & Walter, J. H. (2012). *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment* (5th ed.). Springer.
 30. Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)
 31. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., et al. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16(2), 188–200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
 32. Martinez, M., Harding, C. O., Schwank, G., & Thöny, B. (2024). *State-of-the-art 2023 on gene therapy for phenylketonuria*. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 47(1), 80–92. <https://doi.org/10.1002/jimd.12651>
 33. Kenneson, A., Osara, Y., Pringle, T., Youngborg, L., & Singh, R. H. (2018). *Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry*. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 15, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.01.001>
 34. Frazier, D. M., Allgeier, C., Homer, C., Marriage, B. J., Ogata, B., Rohr, E., Splett, P. L., Stembridge, A., Singh, R. H., & Nutrition Management Guidelines for MSUD Subcommittee. (2014). Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(3), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006>
 35. Blackburn, P. R., Gass, J. M., Vairo, F. P. E., Farnham, K. M., Atwal, H. K., Macklin, S., Klee, E. W., Atwal, P. S., & Berry, S. A. (2017). Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics*, 10, 57–66. <https://doi.org/10.2147/TACG.S125962>
 36. Costa, A., Mulas, O., & Caocci, G. (2026). Gaucher disease: The hematologist's perspective of a multisystemic disorder. *Annals of Hematology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00277-026-06977-3>
 37. Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C.,

- Billette de Villemeur, T., Berger, M., & Fain, O. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 441. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
38. Sidransky, E., & Lopez, G. (2012). The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology*, 11(11), 986–998. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70190-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70190-4)
39. Desnick, R. J., Ioannou, Y. A., & Eng, C. M. (2001). Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed., pp. 3733–3774). McGraw-Hill.
40. Germain, D. P. (2010). Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
41. Kishnani, P. S., Hwu, W.-L., Mandel, H., Nicolino, M., Yong, F., & Corzo, D. (2006). A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of Pediatrics*, 148(5), 671–676. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033>
42. van der Ploeg, A. T., & Reuser, A. J. J. (2008). Pompe's disease. *The Lancet*, 372(9646), 1342–1353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
43. Kishnani, P.S., Corzo, D., Nicolino, M., Byrne, B., Mandel, H., Hwu, W.L., Leslie, N., Levine, J., Spencer, C., McDonald, M., Li, J., Dumontier, J., Halberthal, M., Chien, Y.H., Hopkin, R., Vijayaraghavan, S., Gruskin, D., Bartholomew, D., van der Ploeg, A., ... Wraith, J.E. (2007). Recombinant human acid alpha-glucosidase - Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*, 68(2), 99-109. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04>
44. Colella, P. (2024). Advances in Pompe disease treatment: From enzyme replacement to gene therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 28(6), 703–719. <https://doi.org/10.1007/s40291-024-00733-x>
45. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., et al. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies expert committee. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
46. Brodin, P., & Davis, M. M. (2017). Human immune system variation. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 21–29. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.125>
47. O'Neill, L. A. J., Kishton, R. J., & Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 16(9), 553–565. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
48. Rood, J. E., Maartens, A., Hupalowska, A., et al. (2022). Impact of the Human Cell Atlas on medicine. *Nature Medicine*, 28(12), 2486–2496. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02104-7>

49. Fischer, A., Notarangelo, L. D., Neven, B., Cavazzana, M., & Puck, J. M. (2015). Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15061. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.61>
50. Cicalese, M. P., Ferrua, F., Castagnaro, L., Pajno, R., Barzaghi, F., Giannelli, S., Dionisio, F., Brigida, I., Bonopane, M., Casiraghi, M., Tabucchi, A., Carlucci, F., Grunebaum, E., Cohen, A., Aiuti, A., & Roncarolo, M. G. (2016). Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood*, 128(1), 45–54. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-688226>
51. Holland, S. M., DeLeo, F. R., Elloumi, H. Z., Hsu, A. P., Uzel, G., Brodsky, N., Freeman, A. F., Demidowich, A., Davis, J., Turner, M. L., Anderson, V. L., Darnell, D. N., Welch, P. A., Kuhns, D. B., Frucht, D. M., Malech, H. L., Gallin, J. I., Kobayashi, S. D., Whitney, A. R., ... Grimbacher, B. (2007). STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New England Journal of Medicine*, 357(16), 1608–1619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073687>
52. Minegishi, Y. (2009). Hyper-IgE syndrome. *Current Opinion in Immunology*, 21(5), 487–492. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.07.013>
53. Shohat, M., & Halpern, G. J. (2011). *Familial Mediterranean fever—A review*. *Genetics in Medicine*, 13(6), 487–498. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182060456>
54. Aksentijevich, I., Putnam, C. D., Remmers, E. F., Mueller, J. L., Le, J., Kolodner, R. D., Moak, Z., Chuang, M., Austin, F., Goldbach-Mansky, R., Hoffman, H. M., & Kastner, D. L. (2007). *The clinical continuum of cryopyrinopathies: Novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model*. *Arthritis & Rheumatism*, 56(4), 1273–1285. <https://doi.org/10.1002/art.22491>
55. Akin, H., Onay, H., Turker, E., Cogulu, O., & Ozkinay, F. (2010). *MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey*. *Molecular Biology Reports*, 37(1), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9543-1>
56. Ozen, S., Demirkaya, E., Erer, B., et al. (2016). *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>
57. Kuemmerle-Deschner, J. B. (2015). CAPS—Pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Seminars in Immunopathology*, 37(4), 377–385. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0491-7>
58. Broderick, L., De Nardo, D., Franklin, B. S., Hoffman, H. M., & Latz, E. (2015). The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annual Review of Pathology*, 10, 395–424. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040431>

59. Cudrici, C., Deutch, N., & Aksentijevich, I. (2020). Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Current perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3263. <https://doi.org/10.3390/ijms21093263>
60. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
61. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Costa Reis, P., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(12), 716–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
62. Lupski, J. R. (2015). Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56(5), 419–436. <https://doi.org/10.1002/em.21943>
63. Spielmann, M., Lupiáñez, D. G., & Mundlos, S. (2018). Structural variation in the 3D genome. *Nature Reviews Genetics*, 19(7), 453–467. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0007-0>
64. Cretu Stancu, M., van Roosmalen, M. J., Renkens, I., Nieboer, M. M., Middeldkamp, S., de Ligt, J., Pregno, G., Giachino, D., Mandrile, G., Valle-Inclan, J. E., Korzelius, J., de Bruijn, E., Cuppen, E., & Talkowski, M. E. (2017). Mapping and phasing of structural variation in patient genomes using nanopore sequencing. *Nature Communications*, 8, 1326. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01343-4>
65. Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
66. Hithersay, R., Startin, C. M., Hamburg, S., Mok, K. Y., Hardy, J., Fisher, E. M. C., & Strydom, A. (2019). Association of dementia with mortality among adults with Down syndrome older than 35 years. *JAMA Neurology*, 76(2), 152–160. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3616>
67. Mainardi, P. C. (2006). Cri du Chat syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, 33. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-33>
68. Corcuera-Flores, J.-R., Castellanos-Cosano, L., Torres-Lagares, D., Serera-Figallo, M. Á., Rodríguez-Caballero, Á., & Machuca-Portillo, G. (2016). A systematic review of the oral and craniofacial manifestations of cri du chat syndrome. *Clinical Anatomy*, 29(5), 555–560. <https://doi.org/10.1002/ca.22654>
69. Buiting, K. (2010). Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C(3), 365–376. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30273>

70. Bird, L. M. (2014). Angelman syndrome: Review of clinical and molecular aspects. *The Application of Clinical Genetics*, 7, 93–104. <https://doi.org/10.2147/TACG.S57386>
71. Hipp, J. F., Bacino, C. A., Bird, L. M., et al. (2025). The UBE3A-ATS antisense oligonucleotide rugonersen in children with Angelman syndrome: A phase 1 trial. *Nature Medicine*, 31, 2936–2945. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03784-7>
72. Wallace, D. C., Fan, W., & Procaccio, V. (2010). Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annual Review of Pathology*, 5, 297–348. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314>
73. Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Suomalainen, A., Thorburn, D. R., Zeviani, M., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>
74. El-Hattab, A. W., Adesina, A. M., Jones, J., & Scaglia, F. (2015). MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*, 116(1–2), 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
75. Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (1993). *Leber hereditary optic neuropathy*. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. PMID: 20301353.
76. Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (2016). Leber hereditary optic neuropathy. In L. Bindoff & M. Mancuso (Eds.), *Mitochondrial case studies: Underlying mechanisms and diagnosis* (pp. 55–64). Elsevier <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800877-5.00007-3>
77. Lake, N. J., Compton, A. G., Rahman, S., & Thorburn, D. R. (2016). Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Annals of Neurology*, 79(2), 190–203. <https://doi.org/10.1002/ana.24551>
78. Rahman, S., Blok, R.B., Dahl, H.-H.M., Danks, D.M., Kirby, D.M., Chow, C.W., Christodoulou, J. and Thorburn, D.R. (1996), Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol.*, 39: 343-351. <https://doi.org/10.1002/ana.410390311>
79. Stumpf, J. D., & Copeland, W. C. (2011). Mitochondrial DNA replication and disease: Insights from DNA polymerase γ mutations. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(2), 219–233. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0530-4>
80. Rahman, S., & Copeland, W. C. (2019). POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 40–52. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0101-0>
81. Gatta, G., van der Zwan, J. M., Casali, P. G., Siesling, S., Dei Tos, A. P., Kunkler, I., Otter, R., Licitra, L., Mallone, S., Tavilla, A., Trama, A., &

- Capocaccia, R. (2011). Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *European Journal of Cancer*, 47(17), 2493–2511. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.008>
82. Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
83. Ricci, R. (2016). Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 14, 15. <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0055-4>
84. Joensuu, H., Hohenberger, P., & Corless, C. L. (2013). Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet*, 382(9896), 973–983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60106-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3)
85. Casali, P. G., Abecassis, N., Bauer, S., Biagini, R., Bilack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J. V. M. G., Brodowicz, T., Broto, J. M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., ... ESMO Guidelines Committee. (2022). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 33(1), 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
86. Carbone, M., Adusumilli, P. S., Alexander, H. R., Baas, P., Bardelli, F., Bononi, A., Bueno, R., Felley-Bosco, E., Galateau-Sallé, F., Jablons, D., Mansfield, A. S., Minaai, M., de Perrot, M., Pesavento, P., Rusch, V., Severson, D. T., Taioli, E., Tsao, A., Woodard, G., ... Yang, H. (2019). Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 402–429. <https://doi.org/10.3322/caac.21572>
87. Hmeljak, J., Sanchez-Vega, F., Hoadley, K. A., Shih, J., Stewart, C., Heiman, D., Tarpey, P., Danilova, L., Drill, E., Gibb, E. A., Bowlby, R., Kanchi, K.-L., Cherniack, A. D., Robertson, A. G., Benz, C., Burns, K. H., Laird, P. W., Kucherlapati, R., Kwiatkowski, D. J., ... Cancer Genome Atlas Research Network. (2018). Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discovery*, 8(12), 1548–1565. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0804>
88. Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., & Johnson, K. J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17004. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
89. Ratner, N., & Miller, S. J. (2015). A RASopathy gene commonly mutated in cancer: The neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*, 15(5), 290–301. <https://doi.org/10.1038/nrc3911>
90. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Bornhorst, M., Shah, A. C., Martin, S., Roderick, M. C., Pichard, D. C., Carbonell, A., Paul, S. M., Therrien, J., Kapustina, O., Heisey, K., Clapp, D. W., ... Widemann, B. C. (2020). Selumetinib in

- children with inoperable plexiform neurofibromas. *New England Journal of Medicine*, 382(15), 1430–1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal912735>
91. Christidi, A., & Mavrogeni, S. (2022). Rare metabolic and endocrine diseases with cardiovascular involvement: Insights from cardiovascular magnetic resonance—A review. *Hormone and Metabolic Research*, 54(6), 339–353. <https://doi.org/10.1055/a-1846-4878>
 92. McNally, E. M., & Mestroni, L. (2017). Dilated cardiomyopathy: Genetic determinants and mechanisms. *Circulation Research*, 121(7), 731–748. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396>
 93. Antzelevitch, C., Brugada, P., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Corrado, D., Gussak, I., LeMarec, H., Nademanee, K., Perez Riera, A. R., Shimizu, W., Schulze-Bahr, E., Tan, H., & Wilde, A. (2005). Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*, 111(5), 659–670. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51>
 94. Brugada, J., Campuzano, O., Arbelo, E., Sarquella-Brugada, G., & Brugada, R. (2018). Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(9), 1046–1059. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.037>
 95. Gourraud, J.-B., Barc, J., Thollet, A., Le Marec, H., & Probst, V. (2017). Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 110(3), 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.09.009>
 96. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISH-LT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
 97. Morrell, N. W., Aldred, M. A., & Chung, W. K. (2019). Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801899. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
 98. Griese, M. (2018). Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review*, 27(147), 170100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2017>
 99. Meyer, K. C. (2017). Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 11(5), 343–359. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1312346>

100. Kropski, J. A., & Blackwell, T. S. (2019). Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Review of Medicine*, 70, 211–224. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041317-102715>
101. Henske, E. P., & McCormack, F. X. (2012). Lymphangiomyomatosis—A wolf in sheep’s clothing. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(11), 3807–3816. <https://doi.org/10.1172/JCI58709>
102. McCormack, F. X., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L. G., Strange, C., Nakata, K., Barker, A. F., et al. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*, 364(17), 1595–1606. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal100391>
103. Trapnell, B. C., Nakata, K., Bonella, F., Campo, I., Griese, M., Hamilton, J., Wang, T., & Morgan, C. (2019). Pulmonary alveolar proteinosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0066-3>
104. Suzuki, T., Sakagami, T., Rubin, B. K., Nogee, L. M., Wood, R. E., Zimmerman, S. L., Smolarek, T., Dishop, M. K., Wert, S. E., Whitsett, J. A., Grabowski, G., Carey, B. C., Stevens, C., van der Loo, J. C. M., & Trapnell, B. C. (2008). Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in *CSF2RA*. *Journal of Experimental Medicine*, 205(12), 2703–2710. <https://doi.org/10.1084/jem.20080990>
105. Jameson, J. L., & De Groot, L. J. (2016). *Endocrinology: Adult and pediatric* (7th ed.). Elsevier.
106. Melmed, S. (2020). Pituitary-tumor endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 937–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1810772>
107. Giustina, A., Biermasz, N., Casanueva, F. F., et al. (2024). Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*, 27(1), 7–22. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>
108. Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 397(10274), 613–629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7)
109. Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., & Torpy, D. J. (2016). Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 364–389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
110. Mantovani, G., Bastepe, M., Monk, D., et al. (2018). Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(8), 476–500. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>

111. Turan, S., & Bastepe, M. (2015). GNAS spectrum of disorders. *Current Osteoporosis Reports*, 13(3), 146–158. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0268-x>
112. Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 387(10028), 1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
113. Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), 687–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)
114. Rodriguez Celin, M., Steiner, R. D., & Basel, D. (2025). *COL1A1- and COL1A2-related osteogenesis imperfecta*. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>
115. Shore, E. M., Xu, M., Feldman, G. J., Fenstermacher, D. A., Cho, T.-J., Choi, I. H., Connor, J. M., Delai, P., Glaser, D. L., LeMerrer, M., Morhart, R., Rogers, J. G., Smith, R., Triffitt, J. T., Urtizbera, J. A., Zasloff, M., Brown, M. A., & Kaplan, F. S. (2006). A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature Genetics*, 38(5), 525–527. <https://doi.org/10.1038/ng1783>
116. Kaplan, F. S., Pignolo, R. J., & Shore, E. M. (2013). From mysteries to medicines: Drug development for fibrodysplasia ossificans progressiva. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1(8), 637–649. <https://doi.org/10.1517/21678707.2013.825208>
117. Kaplan, F. S., Pignolo, R. J., Al Mukaddam, M. M., & Shore, E. M. (2017). Hard targets for a second skeleton: Therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 5(4), 291–294. <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1304211>
118. Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), 687–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)
119. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
120. Shah, H., Shah, R., Rathod, M., Parekh, K., & Dudhat, K. (2024). Unravelling the complex interplay of genetic environmental factors in Hirschsprung's diseases. *Hospital and Clinical Management*, 3(1). <https://doi.org/10.58489/2836-2292/011>
121. Knowles, C. H., De Giorgio, R., Kapur, R. P., Bruder, E., Farrugia, G., Geboes, K., Lindberg, G., Martin, J. E., Meier-Ruge, W. A., Milla, P. J., Smith, V. V., Vandervinden, J.-M., & Veress, B. (2013). The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: Report on behalf

- of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut*, 59(7), 882–887. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.200444>
122. Oude Nijhuis, R. A. B., Zaninotto, G., Roman, S., Boeckxstaens, G. E., Fockens, P., Langendam, M. W., Plumb, A. A., Smout, A. J. P. M., Targarona, E. M., Trukhmanov, A. S., Weusten, B. L. A. M., & Bredenoord, A. J. (2020). European guideline on achalasia – UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterology Journal*, 8(1), 13–33. <https://doi.org/10.1177/2050640620903213>
 123. Boeckxstaens, G. E., Zaninotto, G., & Richter, J. E. (2014). Achalasia. *The Lancet*, 383(9911), 83–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60651-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60651-0)
 124. Thorson, W., Diaz-Horta, O., Foster, J., II, Spiliopoulos, M., Quintero, R., Farooq, A., Blanton, S., & Tekin, M. (2014). *De novo ACTG2 mutations cause congenital distended bladder, microcolon, and intestinal hypoperistalsis*. *Human Genetics*, 133(6), 737–742. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1406-0>
 125. Di Nardo, G., Di Lorenzo, C., Lauro, A., Stanghellini, V., Thapar, N., Karunaratne, T. B., & Staiano, A. (2017). Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: Diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(8), e12945. <https://doi.org/10.1111/nmo.12945>
 126. Stefanovic, N., & Irvine, A. D. (2024). Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 132(2), 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009>
 127. Has, C., & Bruckner-Tuderman, L. (2014). The genetics of skin fragility. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 245–268. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025540>
 128. Fine, J.-D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Moss, C., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., ... Zambruno, G. (2014). Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(6), 1103–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
 129. Prodinger, C., Reichelt, J., Bauer, J. W., & Laimer, M. (2019). Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Experimental Dermatology*, 28(10), 1176–1189. <https://doi.org/10.1111/exd.13979>
 130. Didona, D., Maglie, R., Eming, R., & Hertl, M. (2019). Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*, 10, 1418. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>
 131. Kasperkiewicz, M., Ellebrecht, C. T., Takahashi, H., Yamagami, J., Zillikens, D., Payne, A. S., & Amagai, M. (2017). Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.26>

132. Irvine, A. D., McLean, W. H. I., & Leung, D. Y. M. (2011). Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
133. Lu, C., Li, Y., & Du, Q. (2026). Toward a pre-disease state-centered new paradigm in multi-omics research. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, qzag016. <https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzag016>
134. Schmidt, A., Danyel, M., Grundmann, K., Brunet, T., Klinkhammer, H., Hsieh, T.-C., Engels, H., Peters, S., Knaus, A., Moosa, S., Averdunk, L., Boschann, F., Sczakiel, H. L., Schwartzmann, S., Mensah, M. A., Pantel, J. T., Holtgrewe, M., Bösch, A., Weiß, C., ... Wagner, M. (2024). Next-generation phenotyping integrated in a national framework for patients with ultrarare disorders improves genetic diagnostics and yields new molecular findings. *Nature Genetics*, 56, 1644–1653. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01836-1>

