

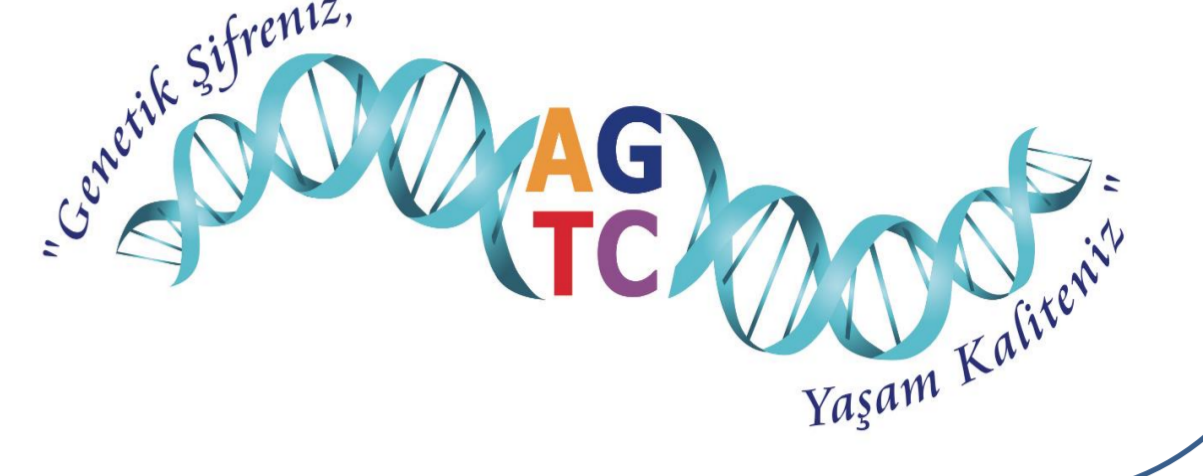
NADİR HASTALIKLARIN TANISINDA TÜM GENOM ANALİZ SONUÇLARIMIZ

DURAN CANATAN^{1,3}, ABDULLAH ÇİM¹, PETER BAUER², EMEL ALTUNSOY¹, GÖZDE GÜVERCİN ALDEMİR¹

1. Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi- Antalya

2. Centogene Genetik Tanı Merkezi –Rostock-Almanya

3. Antalya Bilim Üniversitesi- Antalya



Giriş ve amaç:

Nadir hastalıklar, görülme sıklığı 1/2000'den az olan, genellikle birden fazla sistemi etkileyen oldukça karışık bir grup hastalıktır. Nadir hastalıklar çok şiddetli, kronik, sıklıkla ilerleyici ve yaşamı tehdit edicidir.

Nadir hastalıkların %50'sinde hastalık çocuklukta başlar.

Nadir hastalıklardan dolayı hastaların yaşam kalitesi sıklıkla tehlikeye girer. Psikososyal yönden aileler açısından son derece acı vericidir. Çoğunlukla etkili tedavisi olmayan hastalıklardır.

Nadir hastalıkların %80'i genetik nedenlere bağlı olup, kalan %20'sinin nedeni çevresel faktörler ya da bilinmeyen nedenlerdir.

Şu ana kadar 7000 üzerinde nadir hastalık tanımlanmıştır. Dünyada durumu: Dünya çapında her 15 kişiden 1'i nadir hastalıklardan etkilenmektedir. Avrupa'da 30 milyon, Amerika'da ise 25 milyon olmak üzere dünya çapında 400 milyon insan nadir hastalıklardan etkilenmiştir.

Son on yılda, yeni nesil dizileme teknolojileri, hedefe yönelik gen panelleri, tüm ekzom analizi (TEA) ve tüm genom analizi(TGA) ile bir çok hastalık geninin saptanması olanaklı hale gelmiştir (1).

TEA yaklaşık 20.000 geni kapsar. Bilinen tek nükleotid değişimler (TND), küçük yerleştirmeler ve silmeler (InDels) konusunda özgünlüğü %99,6 civarındadır. Genomdaki eksonların tüm protein kodlama bölgelerini aynı anda inceler. Hastalığa neden olan mutasyonların yaklaşık %85 i eksonların içinde olduğundan %85 bilgi sağlar.

TGA hemen hemen tüm genlerin %99 nu kapsar, bilinen tek nükleotid değişimler (TND), küçük yerleştirmeler ve silmeler (InDels), yapısal değişimler (YD), büyük kopyalı nükleotid değişimler (BND) taranmaktadır. Ayrıca somatik hücrelerde varyantların tespitinde kullanılan TGA, en geniş teknolojidir (2).

Merkezimize başvuran tüm genom sonuçlarını ve saptadığımız nadir hastalıkları sunmak amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

Hasta ve Yöntem:

2016 ve 2022 yılları arasında merkezimize başvuran, yaşları 1-45 arasında Ortalama±SD: 12,6±15,5 yıl olan, 29 hastaya (13 Kadın, 16 Erkek) TGA uygulanmıştır.

Hasta veya ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra 5 cc EDTA lı kan örneği alınmıştır, kan örnekleri özel kartlara işlendikten sonra Almanya'ya gönderilmiş ve bir ay içinde raporlanmıştır.

Bulgular:

Toplam 29 hastanın 20 sinde (%69) TGA pozitif 9 unda negatif (%31) bulunmuştur.

TGA pozitif olan olguların %50 si Sınıf I, %10 u Sınıf II, %40ı Sınıf III (bunlarda genotip ve fenotip ilişkisi bakılarak pozitif kabul edilmiştir) bulunmuştur.

Uygulanan en sık hastalıklar ise, sırasıyla nörolojik (%48,2), immunolojik (%20,7), hematolojik (%10,3) ve metabolik (%6,9) hastalıklar idi.

Tartışma:

Nadir hastalıkları tanımlamada, TGA yöntemi ile yapılan bir çalışmada genel tanı verimi %40 (50 vakanın 20'si) ve TEA negatif olgularda (23 vakanın 8'i) %35 bulunmuştur.

Çalışmada, TGA gibi teknolojilerden üretilen genomların, varyant tespitini iyileştirebileceğini ve gelecekteki uygulamalar için daha yüksek çözünürlüklü genom haritaları sağlayabileceğini öne sürülmüştür (3).

Yayınlarda nadir hastalıklarda TGA pozitif oranı %25-50 arasında iken, merkezimizde TGA tanı oranı %69, TEA tanı oranı %58 bulunmuştur. Merkezimizde yüksek pozitiflik bulma nedenimiz, genotip ve fenotip ilişkisinin iyi değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır.

Tüm Genom Analizi (TGA), nadir hastalıkların tanısında kullanılan ve yüksek düzeyde sağladığı bilgi sebebiyle son yıllarda klinisyenler tarafından daha fazla tercih edilen test dir.

Sonuç:

Nadir hastalıkların tanısında, TEA uygulanan ve bir sonuç alınamayan olgulara altta yatan genetik bir değişimin saptanması amacıyla TGA testi önerilmeli veya komplike nadir hastalıklar da erken tanı amacı ile TGA önerilmelidir.

Kaynaklar:

1. Bick D, Jones M, Taylor SL, Taft RJ, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet.* 2019 Dec;56(12):783-791. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106111. Epub 2019 Apr 25.
2. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet.* 2016 Mar;135(3):359-62. doi: 10.1007/s00439-015-1631-9. Epub 2016 Jan 7.
3. Shieh JT, Penon-Portmann M, Wong KHY et al. Application of full-genome analysis to diagnose rare monogenic disorders. *NPJ Genom Med.* 2021 Sep 23;6(1):77. doi: 10.1038/s41525-021-00241-5.