

Tuberoskleroz Kompleksi Genetiği Genetics of Tuberos Sclerosis Complex

Semra Hız Kurul¹

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, İzmir, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz kompleksi (TSC), çoğunlukla TSC1 veya TSC2 genlerindeki patojenik varyasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtılan ve değişken fenotipik özellikler gösteren genetik bir hastalıktır. Olguların önemli bir kısmı de novo mutasyonlar sonucu gelişirken, klinik tablo geniş bir spektrumda seyretmektedir. Moleküler genetik tanı, yalnızca kesin tanı koydurmakla kalmayıp genotip-fenotip korelasyonu, aile taraması, genetik danışmanlık ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu derlemenin amacı, TSC'nin genetik özelliklerini ve güncel moleküler tanı yöntemlerini özetlemek ve klinik uygulamaya rehberlik etmektir.

Sonuç: TSC'de genetik varyasyonlar tüm gen boyunca dağılmış olup en sık nokta mutasyonları görülmektedir. TSC2 mutasyonları genellikle daha ağır klinik fenotiple ilişkilendirilirken, TSC1 mutasyonları daha hafif seyir gösterebilmektedir. Mozaiklik özellikle hafif olgularda önemli olup klasik testlerle gözden kaçabilmektedir. Güncel tanısalla yaklaşımda ileri nesil dizileme temel yöntem olmakla birlikte, büyük delesyon/ duplikasyonların saptanmasında MLPA ve kromozomal mikroarray, karmaşık varyantlarda ise tüm ekzom ve tüm genom dizileme yöntemleri kullanılmaktadır. Genetik tanı, prognostik değerlendirme ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında belirleyici bir rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz kompleksi, TSC1, TSC2, genetik varyasyon, moleküler tanı, mozaiklik, genotip-fenotip korelasyonu

ABSTRACT

Introduction: Tuberos sclerosis complex (TSC) is a genetic disorder primarily caused by pathogenic variants in the TSC1 or TSC2 genes and is inherited in an autosomal dominant manner with variable phenotypic expression. A substantial proportion of cases arise from de novo mutations, and the clinical spectrum is highly heterogeneous. Molecular genetic diagnosis is essential not only for establishing a definitive diagnosis but also for enabling genotype-phenotype correlations, family screening, genetic counseling, and targeted therapeutic approaches. This review aims to summarize the genetic characteristics of TSC and current molecular diagnostic strategies to guide clinical practice.

Conclusion: Genetic variants in TSC are distributed throughout the genes, with point mutations being the most common. Mutations in TSC2 are generally associated with a more severe clinical phenotype, whereas TSC1 mutations tend to present with milder manifestations. Mosaicism, particularly in patients with mild clinical features, may be overlooked by conventional testing methods and therefore requires careful evaluation. Next-generation sequencing is the first-line diagnostic approach, complemented by MLPA and chromosomal microarray analysis for detecting large deletions or duplications. Whole-exome and whole-genome sequencing are valuable for identifying complex or intronic variants. Molecular diagnosis plays a critical role in prognostic assessment and in the development of personalized treatment strategies.

Keywords: Tuberos Sclerosis Complex, TSC1, TSC2, genetic variants, molecular diagnosis, mosaicism, genotype-phenotype correlation

Cite this article as: Hız Kurul S. Tuberoskleroz Kompleks Genetiği. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:11-13. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1869453>

Giriş

TSC Hastalığının Genetik Özellikleri:

Tuberoskleroz (TSC) hastalığı, sıklıkla TSC1 veya TSC2 genlerinden birinde oluşan genetik varyasyonlarla ortaya çıkan, otozomal dominant geçişli, değişken penetranslı bir hastalıktır. Bununla beraber %60-70 de novo olarak ortaya çıkar, olguların

%30-40'ı ebeveynden kalıtılır. TSC tanılı olguların %85'inde TSC1 veya TSC2 genlerinden birinde patojenik varyasyon saptanırken, %10-15 olguda patojenik varyasyon saptanmaz. Bu olgular genel olarak daha hafif bir fenotip gösterirler. TSC2 geninin, TSC1 ile karşılaştırıldığında nükleotid başına daha yüksek bir mutasyon sıklığının olduğu bilinmektedir. Bu oran yaklaşık TSC2 lehine yaklaşık 3,4 kat fazladır (Tablo 1) (1).

Tablo 1. TSC1 ve TSC2 genlerinin özellikleri

Gen	Kromozom	Protein	Mutasyon oranı	İşlev
TSC1	9q34.13	Hamartin	%20-30	TSC2 ile kompleks oluşturur
TSC2	16p13.3	Tuberin	%65-75	GTPaz aktivitesine sahip mTORC1'i baskılar

Kural olmamakla beraber, TSC2 mutasyonlarının daha ağır fenotip, TSC1 mutasyonlarının ise daha hafif ve geç başlangıçlı bir fenotip ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak klinik değişkenlikler olabilir. Bu durumun TSC2 gen ürünü olan tuberin proteininin katalitik GAP aktivitesine sahip olmasının yanı sıra, "TSC2-PKD1 bitişik gen sendromu" ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Bu sendromda, polikistik böbrek hastalığı ile ilişkili olan PKD1 geninin kromozom 16p13.3 lokalizasyonunda TSC2 geni ile yakın komşulukta olması nedeniyle, büyük delesyonların her iki geni de etkilemesiyle çok daha ağır bir renal hastalıkla karakterli klinik durum ortaya çıkmaktadır (2).

TSC hastalığındaki genetik varyasyon spektrumuna bakıldığında hot-spot denen mutasyon sıklığının artmış olduğu sıcak bölgelerin olmayıp mutasyonların gen boyunca dağıldıkları görülmektedir (Şekil 1). En sık nokta mutasyonları (%70) görülür. Bunlar anlamsız (nonsense) veya yanlış anlamlı (missense) varyasyonlar olabilir. Daha az sıklıkla küçük delesyon-insersiyonlar (del-ins) (%10-15), büyük delesyon/duplikasyonlar (del/dup) görülür. Çerçeve kayması (frame-shift) ve kırılma bölgesi mutasyonları (splice-site) görülmektedir. TSC hastalığında mozaiklik de %5-10 oranında bildirilmiştir. Mutasyon döllenme sonrası meydana geldiğinde oluşur (3,4).

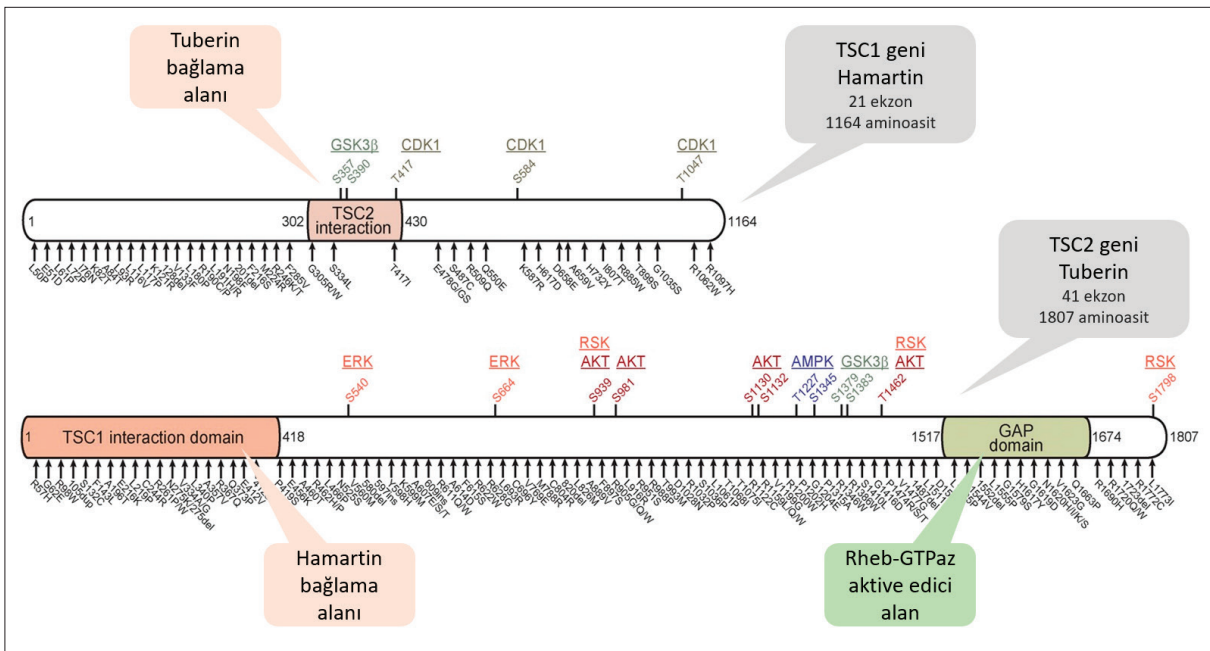
Mozaiklik %5-10 oranında saptanmıştır. Bunlar özellikle TSC2 geninde görülür. Hafif klinik tablolarda önemlidirler

ve klasik testlerle gözden kaçabilirler. Bu nedenle farklı doku örneklerinden dizileme yapmak önerilir (4).

TSC Hastalığında Genetik Tanı

Moleküler tanı tek başına kesin TSC tanısı koydurduğu için anlamlıdır. Ayrıca aile taramasının yapılması, genetik danışmanlık verilmesi, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) imkanlarını sunması açısından önemlidir. Tedavi yönünden bakıldığında everolimus gibi mTOR inhibitörleri ile bireysel tedavi yaklaşımların mevcudiyeti genetik tanının önemini ortaya koymaktadır. Genetik tanının bir klinik yararı da genotip-fenotip korelasyonu hakkında bilgi vermesidir. Mutlak olmamakla birlikte, TSC2 mutasyonlarının daha erken başlangıçlı epilepsi, subependimal dev hücreli astrositom (SEGA), kortikal displazi, daha ciddi renal/dermatolojik bulgularla giderken, TSC1 mutasyonlarının genellikle daha hafif nörolojik fenotiple seyrettiği ve gelişimsel prognozun daha iyi olduğu bilinmektedir. Prognoz tayininde genetik tanı klinikte büyük ölçüde belirleyicidir (5,6).

Klinik olarak tanı konmuş olguda ilk basamak, ileri nesil dizileme ile hedefli TSC1 ve TSC2 genlerinin dizilenmesidir. Bu şekilde ekzonlar ve ekzon-intron sınırlarında bulunan nokta mutasyonları, küçük delesyon ve insersiyonlar saptanabilir. Hastalık daha nadir olarak TSC1 veya TSC2 genlerinin kapsamındaki ileri nesil dizilemenin saptayamayacağı daha büyük (>20-50 baz) delesyon/insersiyonlardan kaynaklanabilir. Bunların saptanabilmesi için MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) yöntemi kullanılır. Eğer DNA üzerinde TSC1 veya TSC2 genlerinin de kapsandığı çok büyük delesyon/duplikasyonlar söz konusu ise kromozomal mikroarray yöntemi ile tanı konabilir. Bu yöntemlerle tanı konamayan

**Şekil 1.** TSC1 ve TSC2 genlerindeki işlevsel alanlar ve varyasyonların dağılımı

olgularda tüm ekzom dizileme (WES), tüm genom dizileme (WGS) veya uzun okuma (long-read) dizileme yöntemleri kullanılabilir. Son iki yöntem ile intronik veya kompleks varyantların saptanması mümkün olabilir. Özellikle hafif klinik gidişin olduğu olgularda mozaiklik durumu unutulmamalı ve cilt, beyin gibi farklı doku örneklerinden dizileme veya diğer yöntemlerle genetik varyasyon araştırması yapılmalıdır (3).

Sonuç

TSC'de genetik varyasyonlar tüm gen boyunca dağılmış olup en sık nokta mutasyonları görülmektedir. TSC2 mutasyonları genellikle daha ağır klinik fenotiple ilişkilendirilirken, TSC1 mutasyonları daha hafif seyir gösterebilmektedir. Mozaiklik özellikle hafif olgularda önemli olup klasik testlerle gözden kaçabilmektedir. Güncel tanısal yaklaşımda ileri nesil dizileme temel yöntem olmakla birlikte, büyük delesyon/duplikasyonların saptanmasında MLPA ve kromozomal mikroarray, karmaşık varyantlarda ise tüm ekzom ve tüm genom dizileme yöntemleri kullanılmaktadır. Genetik tanı, prognostik değerlendirme ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında belirleyici bir rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. Wataya-Kaneda M. Tuberos Sclerosis Complex. *Keio J Med.* 2025 Mar 25;74(1):42-51. <https://doi.org/10.2302/kjm.2023-0011-IR>. Epub 2023 Aug 2.
2. Jurca CM, Kozma K, Petchesi CD, Zaha DC, Magyar I, Munteanu M, Faur L, Jurca A, Bembea D, Severin E, Jurca AD. Tuberos Sclerosis, Type II Diabetes Mellitus and the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathways-Case Report and Literature Review. *Genes (Basel).* 2023 Feb 8;14(2):433. <https://doi.org/10.3390/genes14020433>.
3. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, Zonnenberg B, Verhoef S, Halley D, van den Ouweland A. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberos Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet.* 2005 Jun;13(6):731-41. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201402>.
4. Hoogeveen-Westerveld M, Wentink M, van den Heuvel D, Mozaffari M, Ekong R, Povey S, den Dunnen JT, Metcalfe K, Vallee S, Krueger S, Bergoffen J, Shashi V, Elmslie F, Kwiatkowski D, Sampson J, Vidales C, Dzarir J, Garcia-Planells J, Dies K, Maat-Kievit A, van den Ouweland A, Halley D, Nellist M. Functional assessment of variants in the TSC1 and TSC2 genes identified in individuals with Tuberos Sclerosis Complex. *Hum Mutat.* 2011 Apr;32(4):424-35. <https://doi.org/10.1002/humu.21451>. Epub 2011 Mar 8.
5. Jurca AA, Jurca AD, Petchesi CD, Bembea D, Jurca CM, Severin E, Jurca S, Vesa CM. Tuberos Sclerosis Complex: New Insights into Pathogenesis and Therapeutic Breakthroughs. *Life (Basel).* 2025 Feb 26;15(3):368. <https://doi.org/10.3390/life15030368>.
6. Bissler, JJ, Batchelor D. Renal Involvement in Tuberos Sclerosis Complex. In *Pediatric Nephrology* Springer International Publishing: Cham, Switzerland 2022; pp. 1213-1222