

Tek gen hastalıkları ve modifiye edici genler: Genotip her zaman fenotipi yansıtır mı?

Monogenic disorders and modifier genes: Is genotype predictive of phenotype?

İnci Hande YENER, Didem DAYANGAÇ ERDEN

ÖZET

Tek gen hastalıkları, bir gendeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmasına rağmen aynı genotipe sahip hastalar arasında fenotipik çeşitlilik gözlenmekte ve hastalıkların penetrans ile ekspressivitesi değişmektedir. Hastalık ciddiyetini değiştiren etkenler arasında ilk sırada fenotipi modifiye edici genler gelmektedir. Klasik Mendel türü kalıtım göstermesine rağmen fenotipik çeşitlilikler gözlenen spinal müsküler atrofi (SMA), ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve kistik fibrozis (KF) gibi tek gen hastalıklarında hastalık seyrini etkileyen birden fazla gen saptanmıştır. Genombilim alanında kullanılan yüksek çözünürlüklü teknikler sayesinde modifiye edici genler hakkında fonksiyonel araştırmalar yapılabilecek, genotip ile fenotip arasındaki ilişkinin kurulması ve hastalıkların patofizyolojisini açıklamak mümkün olabilecektir.

Bu derlemede, toplumumuzda sık görülen tek gen hastalıklarında tanımlanmış olan fenotipi modifiye edici genler ve bu genlerin fonksiyonları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tek gen hastalıkları, Modifiye edici genler, Genotip-fenotip korelasyonu

ABSTRACT

Although monogenic disorders are caused by mutations in one gene, phenotypic variability occurs in patients with the same genotype and disease expressivity changes. Modifier genes are one of the main factors that affect disease severity. In monogenic disorders such as spinal muscular atrophy (SMA), familial Mediterranean fever (FMF) or cystic fibrosis (CF), more than one gene that modifies the course of the disease has been detected. High throughput techniques used in the genomics field will provide functional research on modifier genes, pave the way to establish genotype-to-phenotype correlations and explain the pathophysiology of diseases.

The modifier genes which are associated with the most common monogenic disorders in our population and their functions are summarized in this review.

Keywords: Monogenic disorders, Modifier genes, Genotype-to-phenotype correlations

Giriş

Tek gen hastalıkları, Mendel kurallarına göre kuşaklar boyu kalıtılan ve tek bir gen üzerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Bu hastalıklar otozomal ve X'e bağlı kalıtım göstermektedir. Tek gen hastalıklarının seyrinin aynı genotipi taşıyan tüm hasta bireylerde benzer şekilde ve şiddette olması beklenmektedir [1,2]. Ancak aynı mutasyona sahip bireylerin tamamında hastalığın görülme durumu (eksik penetrans) ya da fenotipin ciddiyetinin bireyler arasında değişken olması (değişken penetrans), tek gen hastalıklarında bir gen/ bir fenotip kavramını çürütmektedir [3].

Fenotipik çeşitliliklerin ortaya çıkmasında modifiye edici genlerin etkisi, epigenetik değişiklikler ya da çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır [4]. 2000'li yıllardan sonra yüksek ölçekli platformların özellikle yeni nesil dizileme ve transkriptom teknolojilerinin gelişmesiyle beraber genom boyunca modifiye edici genleri tanımlamak kolaylaşmıştır [5,6]. Fenotipi modifiye eden genler; hastalıktan sorumlu genin etkisini kompanse ederek ya da sorumlu genin fonksiyonel olduğu yolaklarla etkileşerek hastalığın ciddiyetini değiştirebilmektedir [7,8]. Sonuçta ortaya

İnci Hande Yener, Didem Dayangaç Erden (✉)
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi,
Ankara Türkiye
e-mail: didayan@hacettepe.edu.tr

çıkan çeşitlilik, tek gen hastalıklarının oluşma mekanizmasını oldukça karmaşık bir hale dönüştürmektedir [2].

D. melanogaster, *C. elegans* ve *S. cerevisiae* gibi organizmalarda in vivo hastalık modellerinin yaratılması modifiye edici genler ile ilişkili araştırmalara hız kazandırmıştır. Bu sayede farklı hastalıklarda etkili olan modifiye edici genler ile ilgili bilgi veren, bu genlerin birbirleriyle ilişkilerini açıklayan ve protein-protein etkileşim ağlarını oluşturan veri tabanları oluşturulmuştur [9]. Model organizmalardan çıkartılan genotip-fenotip haritaları evrimsel açıdan korunmuş yolların tesbitine imkan sağlayacak ve sonuçlar insan genetiği çalışmalarına da uyarlanabilecektir. Genotip-fenotip korelasyonunun kurulabilmesi için gen dizisi tek başına yeterli olmamakta; sonuçların ribonükleik asit (RNA), protein ve metabolit seviyeleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir [10].

Bugüne kadar spinal müsküler atrofi (SMA), ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve kistik fibrozis (KF) gibi otozomal resesif hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonunu araştırmak üzere fenotipi modifiye eden genler hakkında çok fazla sayıda araştırma yapılmıştır. Ancak etkisi birden fazla araştırma grubu tarafından kanıtlanmış ve ortak olarak saptanmış modifiye edici genlerin sayısı azdır (Tablo I). Modifiye edici genler ve fonksiyonlarının tanımlanması ile tek gen hastalıklarının moleküler temelini açıklanması, hastalıkların klinik alt tiplerine göre tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

1. Spinal Müsküler Atrofi (SMA)

Otozomal resesif nöromüsküler bir kalıtsal hastalık olan SMA, omurilikteki alfa motor nöron dejenerasyonuna neden olup, istemli kaslarda güç kaybının yanı sıra, atrofiye de yol açmaktadır [11]. SMA, 5q11.2-13.3 bölgesinde bulunan "Survival Motor Neuron (SMN1)" genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmakta ve hastaların %90-98'inde SMN1 geni 7. ve 8. ekzonlarda homozigot delesyonlar görülmektedir [12]. Türkiye'de de bu oran benzer şekilde %95 olarak saptanmıştır [13]. Aynı bölgede SMN1 genine yüksek homoloji gösteren SMN2 geni bulunmaktadır. İki gen arasındaki en önemli farklılığın 7.ekzonun 6.pozisyonunda bulunan sitozin nükleotidinin timine dönüşümü (C→T) olduğu gösterilmiştir. SMN2 geninde bulunan C→T değişikliği % 90 oranında 7. ekzonu içermeyen mRNA ile %10 oranında tam uzunlukta (7. ekzonu içeren) mRNA sentezine neden olmaktadır. Tam uzunluktaki mRNA'nın transkripsiyonu sonucunda oluşan SMN proteini motor nöron ölümünü engelleyememekte, nöron uçları kütleşerek kası uyaramamaktadır. Bu nedenle, SMN2 geninden sentezlenen SMN proteini fonksiyonel olmayıp, ancak hastalık ciddiyetini etkilemektedir [14].

Çocukluk çağı SMA klinik olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Tip I (Werdnig-Hoffmann) en ağır form olup, hastalık ilk 6 aylık dönemde başlar ve hastalar 2 yaşından önce kaybedilir. Ara form olan tip II, 7-8 aylık dönemde ortaya çıkar ve hastalar yürüyemeyip desteksiz oturabilirler. Tip III (Kugelberg-Welander) en hafif form olup, hastalığın başlangıç yaşı 18.aydan sonradır ve hastaların büyük bir kısmı destekle yürüyebilirler. Erişkin dönemde ortaya çıkan SMA ise tip IV olarak adlandırılır. Belirtileri tip III ile oldukça benzer olan erişkin form 30-40 yaşlarda ortaya çıkmaktadır [15].

Tablo I. Tek Gen Hastalıklarında Tanımlanan Fenotipi Modifiye Eden Genler

	Biyolojik Fonksiyon	Kaynaklar
Spinal Müsküler Atrofi		
SMN2	Kopya sayısına bağlı olarak sentezlenen SMN proteini hastalık ciddiyetini değiştirmektedir.	16, 17
PLS3	Aktin filamentlerinin paketlemesini, akzonal büyümeyi ve dallanmayı sağlamaktadır.	18-21
ZPR1	SMN proteini ile etkileşerek gem ve kaval body'lerde kompleks oluşturmaktadır.	23, 24
Ailevi Akdeniz Ateşi		
MICA	Bağışıklık sistemi elemanıdır.	31, 33
SAA1	Amiloid birikimine yol açmaktadır.	32-35
Kistik Fibrozis		
MBL2	Solunum yollarında bakteri fagositozunu sağlamaktadır.	46-48
TGFβ1	Hücrenin büyüme farklılaşmasını etkileyen sitokindir.	49-51
IFRD1	Nötrofil fonksiyonunu kontrol etmektedir.	52
IL-8	Nötrofil kemotaksisini düzenlemektedir.	53
EDNRA	Düz kas hücrelerinin kasılmasını ve çoğalmasını sağlamaktadır.	55

Farklı klinik ciddiyete sahip olan tip I-IV hastaların aynı delesyonu taşıdığı ancak SMN2 geni kopya sayısının değişken olduğu gösterilmiştir. SMN2 geninin kopya sayısı ile hastalık ciddiyeti arasında ters orantı bulunmaktadır. SMN2 geni kopya sayısı 1-2 iken, hastalık oldukça ağır seyir göstermekte olup, kopya sayısı 3-5'e çıktığında ise, hastalık daha hafif seyirli ilerlemektedir. Bu nedenden dolayı SMN2 fenotipi modifiye eden gen olarak kabul edilmektedir [16,17].

Hastalığın patolojisini düzenleyen SMN2 genine ek olarak plastin 3 (PLS3) geninin de SMA fenotipini etkilediği bulunmuştur [18]. Akzonal büyüme ve dallanma sürecinde önemli rol oynayan PLS3 proteininin aktin filamentleri aracılığıyla SMN proteini ile etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir. PLS3 proteini SMA'lı farelerde SMN eksikliğini kompanse ederek; kısa olan nörit boylarını uzatmaktadır. Farklı gruplar tarafından yapılan araştırmalarda, SMN1 delesyonu gösteren asemptomatik bireyleri içeren aileler analiz edilmiş ve asemptomatik kızlarda PLS3 geninin hasta erkeklere göre daha fazla eksprese olduğu bulunmuştur [18,19]. Sonuçlar PLS3 geninin cinsiyete bağlı modifiye edici gen olabileceğini göstermiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise PLS3 ekspresyonu postpubertal tip III kız hastalarda yüksek bulunmuş olup; PLS3 geninin cinsiyetin yanısıra yaşa

bağlı olarak da eksprese olduğu ve hastalık ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [20,21].

Grubumuz tarafından gerçekleştirilen çalışmada; tip III tanısı almasına rağmen hastalık ciddiyeti farklı olan kardeşler içeren 4 SMA ailesinde PLS3 gen ekspresyon düzeyi araştırılmıştır. 2 ailedeki hafif seyirli kardeşlerde PLS3 gen ekspresyonunun ağır seyirli kardeşlere göre 1,2- 1,6 kat arttığı saptanmıştır. Bu ailelerde PLS3 geninin yaşa ve cinsiyete bağlı olmaksızın fenotipi modifiye edici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Diğer 2 ailede yer alan kardeşlerde ise beklenen aksine, hastalık seyri hafif kardeşlerde PLS3 gen ekspresyonunun ağır seyirli kardeşe göre 2 kat azaldığı saptanmıştır. Bu 2 ailede PLS3 geni dışında başka genlerin etkili olabileceği düşünülmüştür [22].

2012 yılında, zinc finger protein (ZPR1) geninin SMA fenotipini modifiye eden üçüncü bir gen olduğu yayınlanmıştır [23]. ZPR1 proteini SMN, Sm ve small nuclear ribonucleoprotein-associated protein (snRNP) kompleksinin bir parçası olup, çekirdekte gem adı verilen yapılar içerisinde bulunmaktadır. ZPR1 geninin yüksek düzeyde ekspresyonu sonucunda SMA'lı farelerin nörit boylarının uzadığı ve hastalık ciddiyetinin azaldığı bildirilmiştir. ZPR1 geni susturulmuş SMA'lı farelerin ise yaşam sürelerinin sağlıklılara göre daha kısa olduğu saptanmıştır [23,24]. SMA fenotipini modifiye eden genler sayesinde aktin hücre iskelet dinamiği ve aksonal taşıma düzeltilerek, kısa olan nörit boylarında uzama ve dallanma gerçekleşmektedir. Böylece, nöron ile kas arası iletişim sağlanmakta ve hastalık seyri hafiflemektedir [18, 23, 25].

2. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

AAA, otozomal resesif olarak kalıtılan otoinflamatuar bir hastalık olup, mediterranean fever (MEFV) genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalığın en temel belirtileri arasında, tekrarlayan ateşin yanı sıra, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve karın ağrısı gözlenmektedir [26]. Hastalığın en ciddi komplikasyonu sekonder olarak görülen amiloid birikimidir. Kromozom 16p13.3'de lokalize olan MEFV geninde bugüne kadar 150'den fazla mutasyon tespit edilmiş olup, en sık görülen mutasyonların ekzon 2 ve 10'da bulunan E148Q, M680I, M694V, M694I ve V726A olduğu saptanmıştır [27,28]. Türk AAA hastalarında da M694V mutasyonu % 52 oranında hesaplanmış, taşıyıcılık ise %20 olarak tespit edilmiştir [29].

AAA hastalarında, yapılan genetik çalışmalar sonucunda, bu hastalıkta genotip-fenotip korelasyonunun tam olarak kurulamadığı gözlenmiştir. AAA'deki klinik çeşitlilik oldukça fazla olup, hastalık fenotipi hafif semptomlardan, yaşam kalitesini tehdit edici ağır semptomlara kadar geniş bir yelpazede değişmektedir [27,30]. Hastalık şiddeti, AAA belirtilerine bağlı olarak atak sıklığına ve renal amiloidoz gelişimine göre derecelendirilmektedir. M694V mutasyonunu taşıyan AAA hastalarında amiloid geliştirme riski daha yüksek olup, hastalığın daha ciddi boyutlarda seyrettiği gözlenmiştir. E148Q ve V726A mutasyonlarını taşıyan hastalarda ise, amiloid geliştirme riski daha az olup, hastalık hafif seyirli ilerlemektedir [27]. Son yıllarda, genotip-fenotip korelasyonu kurulamayan hastalar ile taşıyıcı olmasına rağmen hastalık fenotipini gösteren bireyler saptanmıştır. Fenotipik farklılıkların gözlenmesinin nedenleri arasında, çevresel faktörlerin yanı sıra MEFV lokusu dışında yer alan modifiye edici genlerin rolünün olduğu düşünülmektedir [30]. Tüm bu faktörler atakların sıklığını

ve amiloid gelişimini etkileyerek hastalık şiddetini değiştirebilmektedir. AAA hastalığında, hastalık seyrini modifiye ettiği düşünülen majör histokompatibilite kompleks sınıf I zincir ilişkili gen A (major histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA)) ve serum amiloid A (SAA) 1 isimli iki gen tanımlanmıştır [31,32].

MICA geni bağışıklık sisteminde görevli olan ve stres ile indüklenebilen bir antijen gibi davranmakta olup Behçet hastalığı, romatoid artrit gibi inflammatuar hastalıklarla ilişkilidir [31]. Ancak bu genin AAA hastalığındaki etki mekanizması henüz keşfedilmemiştir. MICA geni, farklı sayıda (GCT)_n tekrar dizisini içeren 5 farklı (A9,A6,A5.1,A5,A4) allele sahiptir. Yapılan çalışmalar sonucunda, A9 alleleline sahip M694V için homozigot hastalarda hastalık şiddetinin arttığı; A4 alleleline sahip olanlarda ise hastalığın daha hafif seyirli olduğu saptanmıştır [33]. MICA geninde görülen farklı allellerin T hücre aktivasyon seviyesini değiştirerek ya da dokuya özgü MICA regülasyon faktörlerini kodlayarak hastalık fenotipini modifiye ettiği düşünülmektedir [31].

AAA hastalığını modifiye eden ikinci bir gen olan SAA1'in α (1.1), β (1.3) ve γ (1.5) olmak üzere 3 farklı alleli bulunmaktadır [32]. İnflamasyon anında SAA1 proteininin plazmadaki seviyesi artarak dokularda amiloid birikimine neden olmaktadır. SAA1 genotip dağılımlarının popülasyonlar arası farklılık gösterdiği saptanmıştır [34]. Türk popülasyonunda SAA1 α/α genotipine sahip olan ve M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalarda renal amiloid gelişiminin daha fazla; β ve γ genotiplerine sahip hasta bireylerde ise, amiloid gelişiminin daha az olduğu gözlenmiştir [35]. Dolayısıyla SAA1 α/α genotipinin AAA hastalığında amiloid birikimi açısından bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, α/α genotipinden sentezlenen SAA proteininin daha zor metabolize olarak dokularda amiloid birikime yol açtığı düşünülmektedir [32].

3. Kistik Fibrozis (KF)

KF, beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. KF'den sorumlu olan kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) geni salgı hücrelerin membranında bulunan klor kanal proteinini kodlamaktadır. KFTR geninde saptanan mutasyonlar sonucunda iyon transportunda bozukluklar meydana gelmektedir [36]. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda, KFTR geni üzerinde 1912 adet mutasyon tespit edilmiş olup; en sık görülen Δ 508 mutasyonu olarak saptanmıştır. Türkiye'de de Δ 508 mutasyon oranı % 24-25 olarak saptanmıştır [38].

Klinik heterojenite gösteren KF özellikle solunum yollarının enfeksiyonu, pankreas yetmezliği, intestinal obstrüksiyon ve erkeklerde infertilite ile karakterizedir [39]. Mutasyonlar KFTR proteininin fonksiyonuna bağlı olarak 5 gruba ayrılmakta ve hastalık ciddiyeti etkilenen organa göre değişkenlik göstermektedir. Sınıf I mutasyonları sonucunda dur kodonu oluşmakta ve KFTR proteini sentezlenmemektedir. Sınıf II mutasyonlarda KFTR proteini sentezlenmekte ancak sentez sonrası fonksiyonel olmayıp endoplazmik retikulumda kararsız bir şekilde kalmaktadır. DF508 mutasyonu bu sınıfta incelenmektedir. Sınıf III mutasyonları sonucunda klor kanal regülasyonunda bozukluk ve klor transportunda azalma gözlenmektedir. Sınıf IV ve V mutasyonlarını taşıyan hastalarda ise hafif klinik bulgular gözlenmekte olup; terdeki elektrolit değerleri normal seviyede bulunmaktadır [40].

Hastalık ciddiyeti ile KFTTR genotipi arasında ilişki pankreas yetmezliği gösteren hastalarda saptanmış ancak; akciğer tutulumu gösteren hastalarda genotip-fenotip korelasyonu kurulamamıştır [41]. Hastalık şiddetinin bireyler arasında farklılık gösterme nedenleri arasında sigara, enfeksiyon, tedavi süreci gibi çevresel etmenlerin yanı sıra fenotipi modifiye eden genler de rol oynamaktadır [42,43]. Bugüne kadar farklı popülasyonlara ait KF hastaları ile yapılan araştırmalarda çok fazla sayıda fenotipi modifiye edici gen saptanmıştır. Ancak farklı çalışmalarla deneysel doğruluğu kanıtlanabilmiş gen sayısı oldukça azdır. Tekrarlanabilirliği olan sonuçların değerlendirilmesiyle inflamasyon ve enfeksiyona cevapta rol oynayan genlerin kistik fibrozisli hastalarda akciğer ciddiyetini modifiye ettiği yayınlanmıştır [44,45].

a. Mannoza Bağlayıcı Lektin 2 (MBL2):

KF'de akciğer fenotipini etkileyen mannoza bağlayıcı lektin 2 (MBL2) geni doğal bağışıklık sisteminin bir üyesidir. MBL2 proteini bakteri yüzeyindeki mannoza ya da N-asetilgalaktozamin gruplarına bağlanarak bakterinin fagositozunu sağlamaktadır [46]. MBL2 geni promotör bölgesi (-221G>C) ve 1. ekzonda saptanan polimorfizmler sonucunda MBL miktarı değişmekte olup; MBL eksiklikleri enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Serum MBL2 eksikliği olan, ΔF508 mutasyonuna sahip hastalarda solunum yetmezliğine yol açan *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Haemophilus influenzae* (H. influenzae), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) patojenlerinin tanınması/ fagositozu güçleşmekte ve erken ölüm gözlenmektedir [47]. İntravenöz olarak pürifiye MBL2 takviyesi yapılması durumunda ise, serumda MBL2 miktarının arttığı ve akciğer fonksiyon kaybının azaldığı gözlenmiştir [48]. Özet olarak eksik MBL üretimine neden olan genotiplerin akciğer fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

b. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta 1 (TGFβ1):

KF'de akciğer tutulumu üzerine etkisi olan transforme edici büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta (TGFβ1)) hücrenin büyüme, farklılaşma, apoptoz ve proliferasyon gibi fonksiyonlarını etkileyen bir sitokindir [49]. TGFβ1 gen polimorfizmleri TGFβ1 miktarını düzenleyerek akciğer hastalıklarının gelişimini veya ciddiyetini modifiye etmektedir. KF'li hastalarda sentezlenen yüksek miktardaki TGFβ1, akciğer fibrozuna neden olmaktadır. Farklı çalışma grupları tarafından TGFβ1 geni C29T, G74C polimorfizmleri ile TGFβ1 üretimi ve akciğer fonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. C29T polimorfizmi CC genotipi ile G74C polimorfizmi CC genotipine sahip ΔF508 mutasyonu taşıyan hastalarda TGFβ1 sentezinin ve akciğer fonksiyon kaybının az olduğu saptanmıştır [50]. Drumm ve ark. ise C29T polimorfizmi TT genotipine sahip hastalarda akciğer fonksiyonlarının iyileştiğini göstermiştir [51]. Daha fazla sayıda (≥ 1000) hasta ve kontrol gruplarını içeren kapsamlı analizler sonucunda C29T polimorfizmi TT genotipinin akciğer fenotipini modifiye edici etkisinin olduğu kanıtlanmıştır.

Diğer genetik ve çevresel faktörlerin TGFβ1 üzerindeki etkisini göstermek üzere Dorfman ve ark. MBL2 ile TGFβ1 arasındaki etkileşimi ve iki genin KF patogenezindeki rolünü araştırmıştır [47]. Analizler sonucunda MBL2 protein eksikliği olan KF hastalarında, TGFβ1 gen polimorfizmleri ile enfeksiyon

görülme yaşı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. MBL2 protein eksikliği olan C29T polimorfizmi CC genotipli hastalarda TT genotipine göre daha erken yaşta P. aeruginosa enfeksiyonu ve akciğerlerde fonksiyon kaybı saptanmıştır [42]. Sonuç olarak yapılan çalışmalar TGFβ1 geninin modifiye edici etkisinin genetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlendiğini göstermektedir.

c. İnterferon İlişkili Gelişimsel Regülatör 1 (IFRD1):

ΔF508 homozigot genotipe sahip olan hafif ve ciddi akciğer fenotipi gösteren hastalarla gerçekleştirilen genom boyu tek nükleotid polimorfizm (SNP) analizi sonucunda IFRD1 geni aday gen olarak saptanmıştır. IFRD1, enfeksiyonlara cevap olarak oluşan nötrofil fonksiyonunu regüle ederek KF patogenezinde rol oynamaktadır. IFRD1 rs7817 polimorfizmi CT genotipi ile akciğer fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir asosiyasyon bulunmuştur [52].

d. İnterlökin 8 (IL-8):

IL-8, nötrofil kemotaksisini düzenleyen bir sitokin olup; ΔF508 mutasyonu taşıyan hastaların solunum yolu salgılarında artmaktadır. İnflammatuvar genler ile akciğer ciddiyeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, IL-8 rs4073 varyantı T allelini taşıyan hastalarda daha fazla IL8 ekspresyonu saptanmış ve daha ciddi akciğer fenotipi gözlenmiştir. Özellikle erkek hastalarda IL-8'in fenotipi modifiye edici etkisinin olduğu yayınlanmıştır [53].

e. Endotelin Reseptör Tip A (EDNRA):

G protein ilişkili reseptör olan EDNRA; solunum yolu düz kas hücrelerinde bulunan ve proinflammatuvar sitokin salınımını tetikleyen endoteline bağlanarak, düz kas hücrelerinin kasılmasını ve çoğalmasını sağlamaktadır [54]. KF hastalarında görülen inflamasyon nedeniyle artan EDNRA fonksiyonu ise solunum yollarına zarar vermektedir. EDNRA geni 3' UTR bölgesinde bulunan rs5335 varyantının akciğer fonksiyonu ile ilişkisi olduğu yayınlanmıştır. ΔF508 homozigot hastalarda rs5335 CC genotipinin akciğer hasarını arttırdığı, GG genotipinin ise koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır [55].

Sonuç olarak; akciğer tutulumu gösteren KF hastalarında yukarıda tanımlanmış genlerin etkisi sonucunda inflammatuvar sitokin seviyesi azalarak, bakteri enfeksiyonlarına karşı koruma sağlanmaktadır. Ayrıca inflamasyon sonucu oluşan hasarlı bölgede bağ dokusunun yapımı artarak, hastaların fenotipi düzelmektedir. KF'de gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin tanımlanması sayesinde yeni modifiye edici genlerin saptanması mümkün olabilecektir [56].

Sonuç

Tek gen hastalıklarında görülen fenotipik varyasyonların birçoğu fenotipi modifiye eden genlerin etkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalıkların klinik bulgularını ve ciddiyetini etkileyen bu genler hakkında çok sayıda araştırmalar gerçekleştirilmektedir. Ancak tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlara ulaşabilmek için öncelikle hasta/ kontrol sayılarının artırılması ve genom boyu asosiyasyon, yeni nesil dizileme, transkriptom, proteom analizleri gibi yüksek ölçekli teknolojilerin kullanılması gerekmektedir. Genombilim alanında kullanılan bu teknolojiler/biyoinformatik araçlar; hastalıklardan sorumlu yeni modifiye edici

genler, kodladıkları RNA ve proteinler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacak ve sistem biyolojisini yorumlamamızı kolaylaştıracaktır. Sonuçlar doğrultusunda; hastalıkların farklı evrelerinin ekspresyon profillerinin karşılaştırılarak hastalarda gözlenen fenotip değişiklikleri açıklanabilecek, asemptomatik bireyler tanımlanabilecek ve hastalıkların moleküler mekanizmaları aydınlatılabilecektir. Aynı genetik yapıya sahip olmasına rağmen; farklı klinik ciddiyetteki hastalarda fenotipi modifiye eden genlerin biyobelirteç olarak kullanımı da mümkün olabilecek ve sonuçlar klinik çalışmalara ışık tutacaktır. Fenotipi modifiye eden gen ürünleri yeni ilaç hedefleri olarak belirlenebilecek ve bu genlerin ekspresyonlarını arttırmaya veya azaltmaya yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilebilecektir.

Kaynaklar

- Nussbaum RL, McInnes RR. Patterns of single-gene inheritance. In: Willard HF, Hamosh A, editors. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007 : 115-49.
- Dipple KM, McCabe ERB. Modifier genes convert "Simple" Mendelian disorders to complex traits. *Mol Genet Metab* 2000; 7 : 43-50. doi:10.1006/mgme.2000.3052
- Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Hum Genet* 2013; 132: 1077-130. doi: 10.1007/s00439-013-1331-2
- Nadeau JH. Modifier genes and protective alleles in humans and mice. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13 : 290-5. doi: 10.1016/S0959-437X(03)00061-3
- Haldane J. The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases. *J Genet* 1941; 41: 149-57. doi: 10.1007/BF02983018
- Hamilton BA, Yu BD. Modifier genes and the plasticity of genetic networks in mice. *PLoS Genet* 2012; 8: 1-7. doi: 10.1371/journal.pgen.1002644
- Genin E, Feingold J, Clerget-Darpoux F. Identifying modifier genes of monogenic disease: strategies and difficulties. *Hum Genet* 2008; 124: 357-68. doi: 10.1007/s00439-008-0560-2
- Nagel RL. Epistasis and the genetics of human diseases. *C R Biol* 2005; 328: 606-15. doi: 10.1016/j.crv.2005.05.003
- Na D, Rouf M, O'Kane CJ, Rubinsztein DC, Gsponer J. NeuroGeM, a knowledgebase of genetic modifiers in neurodegenerative diseases. *MBC Med Genomics* 2013; 6: 1-14. doi: 10.1186/1755-8794-6-52
- Lehner B. Genotype to phenotype: lessons from model organisms for human genetics. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 168-78. doi: 10.1038/nrg3404
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of the spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995; 80: 155-65. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
- Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000; 15: 228-37. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9
- Erdem H, Pehlivan S, Topaloğlu H, Özgüç M. Deletion analysis in Turkish patients with spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 1999; 21: 86-9. doi: 10.1016/S0387-7604(98)00063-1
- Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1177 - 83. doi: 10.1093/hmg/8.7.1177
- Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980; 1: 919-22. doi: 10.1016/S0140-6736(80)90847-8
- Lefebvre S, Burt P, Liu Q, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997; 16: 265 - 9. doi:10.1038/ng0797-265
- Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Curr Opin Genet Dev* 2013; 23: 330-8. doi: 10.1016/j.gde.2013.03.003
- Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 2008; 320 (5875): 524-7. doi: 10.1126/science.1155085
- Bernal S, Also-Rallo E, Martínez-Hernández R, et al. Plastin 3 expression in discordant spinal muscular atrophy (SMA) sibs. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 413-9. doi: 10.1016/j.nmd.2011.03.009
- Stratigopoulos G, Lanzano P, Deng L, et al. Association of plastin 3 expression with disease severity in spinal muscular atrophy only in postpubertal females. *Arch Neurol* 2010; 67 : 1252-6. doi: 10.1001/archneurol.2010.239
- Yanyan C, Yujin Q, Jinli B, Yuwei J, Hong W, Fang S. Correlation of PLS3 expression with disease severity in children with spinal muscular atrophy. *J Hum Genet* 2014; 59: 24-7. doi: 10.1038/jhg.2013.111
- Yener İ H, Topaloğlu H, Erdem Özdamar S, Dayangaç Erden D. The investigation of modifier genes on spinal muscular atrophy phenotype. XIII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 27-30 Ekim, 2013, Kuşadası. Kongre Kitapçığı, 2013:270. PS-06 11.
- Ahmad S, Wang Y, Shaik GM, Burghes AH, Gangwani L. The zinc finger protein ZPR1 is a potential modifier of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2745-58. doi: 10.1093/hmg/dds102
- Gangwani L, Flavell RA, Davis RJ. ZPR1 is essential for survival and is required for localization of the survival motor neurons (SMN) protein to Cajal bodies. *Mol Cell Biol* 2005; 25 : 2744-56. doi: 10.1128/MCB.25.7.2744-2756.2005
- Ackermann B, Kröber S, Torres-Benito L, et al. Plastin 3 ameliorates spinal muscular atrophy via delayed axon pruning and improves neuromuscular junction functionality. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 1328-47. doi: 10.1093/hmg/dds540
- Livhen A, Lengevitz P, Zewer D, et al. Criteria for the diagnosis of FMF. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
- Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
- Infivers veri tabanı, <http://fmf.igh.cnrs.fr/infivers/>. Erişim: 26.07.2013.
- Peynircioğlu P, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Derg* 2006; 37 : 223-9.
- Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene* 2012; 491: 260-3. doi: 10.1016/j.gene.2011.10.005
- Touitou I, Picot MC, Domingo C, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 163-9. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<163::AID-ANR20>3.0.CO;2-Z
- Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci. *Arthritis Rheum* 2003; 48 : 1149-55. doi: 10.1002/art.10944
- Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5: 1-6. doi:10.1186/1471-2350-5-4

34. Migita K, Agematsu K, Masumoto J, et al. The contribution of SAA1 polymorphisms to Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One*. 2013; 8: 1-7. doi: 10.1371/journal.pone.0055227
35. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1139-42.
36. Welsh MJ, Ramsey Bw, Accurso F. Cystic fibrosis. In: Scriver C, Vogelstein B, Beaudet AL, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGrawhill, 2001: 5121-88.
37. CFTR mutasyon veri tabanı <http://www.genet.sickkids.on.ca> . Erişim: 26.07.2013.
38. Kilinç MO, Ninis VN, Dağlı E, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2002; 113: 250-7. doi: 10.1002/ajmg.10721
39. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29: 777-807. doi: 10.1146/annurev.ge.29.120195.004021
40. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 471-85. doi: 10.1046/j.1469-1809.2003.00028
41. Knowles MR. Gene modifiers of lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 416-21. doi: 10.1097/01.mcp.0000245707.59138.40
42. Weiler CA, Drumm ML. Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. *Front Pharmacol* 2013; 4: 1-16. doi: 10.3389/fphar.2013.00040
43. Accurso FJ, Sontag MK. Gene modifiers in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008; 118: 839-41. doi: 10.1172/JCI35138
44. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pul Med* 2008; 14: 559-66. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283121cdc
45. Knowles MR, Drumm M. The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: 1-13. doi: 10.1101/cshperspect.a009548
46. Yarden J, Radojkovic D, De Boeck K, et al. Polymorphisms in the mannose binding lectin gene affect the cystic fibrosis pulmonary phenotype. *J Med Genet* 2004; 41: 629-33. doi: 10.1136/jmg.2003.017947
47. Dorfman R, Sandford A, Taylor C, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008; 118: 1040-9. doi: 10.1172/JCI33754.
48. Garred P, Pressler T, Lanng S, et al. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in an MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 201-7. doi: 10.1002/ppul.10064.
49. Brazova J, Sismova K, Vavrova V, et al. Polymorphisms of TGF-beta1 in cystic fibrosis patients. *Clin Immunol* 2006; 121: 350-7. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.015
50. Arkwright PD, Laurie S, Super M, et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55: 459-62. doi: 10.1136/thorax.55.6.459
51. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1443-53. doi: 10.1056/NEJMoa051469
52. Gu Y, Harley IT, Henderson LB, et al. IFRD1 polymorphisms in cystic fibrosis with potential link to altered neutrophil function. *Nature* 2009; 458 (7241): 1039-42. doi: 10.1038/nature07811
53. Hillian AD, Londono D, Dunn JM, et al. Modulation of cystic fibrosis lung disease by variants in interleukin-8. *Genes Immun* 2008; 9 : 501-8. doi: 10.1038/gene.2008.42
54. Gisler FM, von Kanel T, Kraemer R, Schaller A, Gallati S. Identification of SNPs in the cystic fibrosis interactome influencing pulmonary progression in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 397-403. doi: 10.1038/ejhg.2012.181
55. Darrah R, McKone E, O'Connor C, et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity. *Physiol Genomics* 2010; 41: 71-7. doi: 10.1152/physiolgenomics.00185.2009
56. Drumm ML, Ziady AG, Davis PB. Genetic variation and clinical heterogeneity in cystic fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2012; 7: 267-82. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-120900