

BÖLÜM 44

PEDİATRİK NÖROLOJİ PRATIĞİNDE GENETİK TESTLERİN KULLANIMI

Adnan YÜKSEL¹

GİRİŞ

Genetik testler, kromozom, DNA, RNA, protein ve bazı metabolitlerdeki değişiklikleri saptamak amacı ile yapılan analizlerdir. Genetik testler; başlangıçta yalnızca biyokimya testleri olarak kabul edilirken, 1959'da Lejeune'nin Down sendromunun kromozomal sebebini bulması, daha sonra bantlama ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yönteminin uygulamaya girmesi, takiben 1970'den itibaren moleküler genetikte önemli ilerlemelerin olması, restriksiyon enzimlerinin bulunması, insan genlerini klonlama, insan genom projesi, genom düzeyinde bağlantı analizleri ve tüm ekzom ve tüm genom dizi analizlerinin kolayca yapılabile hale gelmesi ile alanını çok büyütülmüştür.^{1,2,3,4} Bugün için genetik testler; diğer testlerden daha az invaziv, daha ucuz, daha doğru, kesin ve spesifik testler haline gelmiştir. Örneğin, miyotonik distrofi de DNA testlerinden önce EMG de miyotoni gösterilerek tanı konulmakta, hafif miyotonilerle, miyotonik distrofileri ayırt etmede ve hipotoni ile belirti veren ciddi konjenital olguların tanısında yetersiz kalabilmekte, kreatin kinaz düzeyleri ve biyopsi dahi bazen yeterli bilgiyi verememekte

idi. Hastalığın DNA üçlü tekrar dizi hastalığı olduğu anlaşıldıktan sonra hastalığın her formuna kesin tanı konulur hale gelmiştir.⁵ Ancak günümüzde her genetik testin başarısı mükemmel değildir. Tüm genetik testlerin halen "altın standart kriterleri" yoktur.^{6,7,8}

Son yıllarda moleküler genetik alanında önemli gelişmeler sonucu genetik testlerin çeşidi çok artmış, bu duruma paralel olarak maliyeti düşmüş, sonuçlanma süreleri kısalmıştır. Genetik testler hastalık tanısının konmasında oldukça doğru ve spesifik testler olup, uzun ve meşakkatli tanı sürecinde maliyeti düşürmekte, prognozu doğru tayin etmekte ve genetik danışmada kolaylık sağlamaktadır. Ancak hastalıklara tanı koymak daima genetik testlere bağımlı değildir. Anamnez, fizik muayene, rutin hematoloji, biyokimya, patoloji, radyoloji ve elektronörofizyolojik testlerin yapılması ile de spesifik tanı konulabilir.^{9,10}

Testlerin faydaları olduğu gibi sınırlamaları ve riskleri de vardır. Bazen de belirsiz ve beklenmedik durumlarla karşılaşılabilmesinin bilinmesi oldukça önem arz etmektedir. Genetik test yapıp yapılmayacağına dair karar kişisel bir karardır. Konuyla ilgili doktor, klinik ge-

¹ Prof. Dr., Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., ayuksel@biruni.edu.tr

- **NCI** – The National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/overview-pdq>)
- **PharmGKB** – PharmacoGenomics Knowledge Base (PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>)

Sonuç olarak, günümüzde her geçen gün yeni bir yöntem yeni bir genetik test geliştirilmektedir. Amaç hastaya en kısa sürede en doğru test ile tanı koymaktır. Elbette tanının erken konması hastalığın prognozunda iyi yönde ilerleme sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. McPerson E. Genetic Diagnosis and Testing in Clinical Practice. *Clin Med Res.* 2006;4(2):123-129.
2. Valente EM, Ferraris A., Dallapiccola B. Genetic testing for paediatric neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1113-26.
3. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet.* 2013;14:415-426.
4. Horton RH, Anneke M. Lucassen Recent developments in genetic/genomic medicine. *Clinical Science.* 2019;133:697-708.
5. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve.* 2005Jul;32(1):1-18.
6. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19:253-268.
7. Van Nimwegen VLE, Lisenka ELM, Vissers LEL, Schieving JH, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med.* 2017;19:1055-1063.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-424.
9. Wright, CF, Fitzgerald, TW, Jones, WD, et al. (2015) Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet.* 2015;385:1305-1314.
10. Raby BA, Kohlmann W, Slavotinec D. Genetic Testing. Uptodate. 2021.
11. Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 349:562.
12. Marteau TM, Croyle RT. The new genetics. Psychological responses to genetic testing. *BMJ.* 1998;316:693.
13. Hall JA, Gertz R, Amato J, Pagliari C. Transparency of genetic testing services for 'health, wellness and lifestyle': analysis of online prepurchase information for UK consumers. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:908-917.
14. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet.* 2016;99:247.
15. Green, R.C., Berg, J.S., Grody, W.W. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15:565-574.
16. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med.* 2002;347:1867-1875.
17. Khoury MJ. Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genet Med.* 2003;5:261-268.
18. Mand C, Gillam L, Delatycki MB. and Duncan RE. Predictive genetic testing in minors for late-onset conditions: a chronological and analytical review of the ethical arguments. *Journal of Medical Ethics.* 2012;38:519-24.
19. Patch C, Anna Middleton A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. *Br Med Bull.* 2018Jun;126(1): 27-36.
20. Middleton A, Marks P, Bruce A, et al. The role of genetic counsellors in genomic healthcare in the United Kingdom: a statement by the Association of Genetic Nurses and Counsellors. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:659-61.
21. McAllister M, Moldovan R, Paneque M, et al. . The need to develop an evidence base for genetic counselling in Europe. *Eur J Hum Genet* 2016;24:504-5.
22. Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med.* 2019;11:68.
23. Bowling KM, Thompson ML, Amaral MD, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Med.* 2017;9(1):43.
24. Boycott KM, Rath A, Chong JX, et al. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet.* 2017;100(5):695-705.
25. Aref-Eshghi E, Rodenhiser DI, Schenkel LC, et al. Genomic DNA methylation signatures enable concurrent diagnosis and clinical genetic variant classification in neurodevelopmental syndromes. *Am J Hum Genet.* 2018;102:156-74.
26. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet.* 2016;135:359-62.
27. Bumgarner R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Curr Protoc Mol Biol.* 2013;101:22.

28. Lalonde E, Rentas S, Lin F, et al. Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. *Front Pediatr.* 2020;8:373.
29. Tandy-Connor, S, Guiltinan, J, Krempely K, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet. Med.* 2018;20:1515–1521,
30. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al: Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312:1880–1887.
31. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al: Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312:1870–1879.
32. Kanzi AM, San JE, Chimukangara B. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Analysis of Family Genetic Inheritance. *Front Genet.* 2020;11:544162.
33. Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet.* 2016;89:275.
34. Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, et al. Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr.* 2017; 171:855.
35. Brenner's Encyclopedia of Genetics. 2nd ed. Maloy S, Hughes K (Eds). Elsevier. 2013.
36. Raby BA and Blank RD. Genetics: Glossary of terms. Uptodate. 2021.