

MOLEKÜLER GENETİK VE PSİKİYATRİ

3. BÖLÜM

Serdar KARATOPRAK¹

GİRİŞ

Moleküler genetik, genetik materyalin yapısını ve aktivitesini moleküler düzeyde inceleyen, temel olarak DNA ve RNA arasındaki karşılıklı ilişki ve bunlar aracılığı ile proteinlerin temel bileşeni olan polipeptitlerin nasıl sentezlendiği ile ilgilenen genetik dalıdır (1,2). Moleküler genetik testler hastalığın teşhisine, gelecekteki hastalık riskinin öngörülmesine, tedavinin optimizasyonuna, ilaç yan etkisinin önlenmesine ve aile danışmanlığının belirlenmesine katkıda bulunarak yaşamın her evresinde kişileri ve ailelerini etkilemektedir (3,4). Testlerin nihai amacı hastalıktan sorumlu veya etkisi olan kusurlu gen içindeki spesifik mutasyonun ve polimorfizmlerin tespit edilmesidir (5).

Günümüzde moleküler testler tek gen hastalıkları, multifaktöryel hastalıklar ve kromozomal sendromlar da dâhil olmak üzere çok sayıda hastalık için mevcut olup tıbbın ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir. Moleküler testler tek gen hastalıklarında semptomatik veya asemptomatik olan bireylerde genetik değişiklikleri tam olarak tespit edebilmektedir (3). Günümüzde 6000'den fazla tek gen hastalığı bilinmektedir ve bunların çoğu için moleküler genetik testler mevcuttur (6). Multifaktöryel hastalıklarda ise moleküler testlerin odak noktası, polimorfizm gibi hastalığa yatkınlığa neden olabilen genleri tespit etmektir. Moleküler genetik testler için bir diğer önemli ve umut verici alan da farmakogenetiktir. Farmakogenetik çalışmalar, kişilerde ortaya çıkan farklı ilaç etkinliği ve toksisitesi ile ilişkili DNA varyasyonları üze-

rine yapılmakta ve amaç kişiye özgü tedavi seçenekleri geliştirmektir (3). Farmakogenetik testler birçok ilaç için mevcut olup klinik uygulamada kullanılmaktadır (7). Son yıllarda, psikiyatrik bozuklukların moleküler genetik incelemelerinin sayısında da hızlı bir artış olmuştur (5).

Moleküler genetik incelemelerde temel olarak iki önemli sorun bulunmaktadır. Bunlardan ilki yeterli miktarda ve kalitede DNA veya RNA dizisi elde etmek; ikincisi ise incelenecek dizi parçasının diğer parçalardan ayrıştırılmasıdır (8). 1970'lerde, restriksiyon enzimlerinin keşfedilmesi ve insan genlerinin klonlanması bu zorlukların aşılmasını ve insan genom projesinin yapılmasını sağlamıştır (9).

MOLEKÜLER GENETİK TEKNİKLER

Genomda gözlenen mutasyonlar, tek bir nükleotid değişikliğinden tüm kromozom değişikliğine uzanan farklı boyutlarda olabilir. Mikroskobik veya submikroskobik değişiklikler farklı tekniklerle tespit edilmektedir. Genetik materyali hücresel düzeyde inceleyen yöntemler, sitogenetik teknikler olarak adlandırılmaktadır (10). Sitogenetik tekniklerle moleküler teknolojinin birleştirilmesi ile moleküler sitogenetik yöntemler geliştirilmiştir. Moleküler sitogenetik analizler, klasik sitogenetik ile tespit edilemeyen mikrodelsiyon ve kromozomal yeniden düzenlenmeleri tespit edebilmektedir (11). Genomdaki moleküler değişiklikler ise moleküler genetik analiz yöntemleri ile araştırılmaktadır. Bu bölümde moleküler genetik ve moleküler sitogenetik teknikler anlatılacaktır.

¹ Uzman Doktor, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, sdrkrtrprk@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0001-6319-8948

luklarda rutin olarak genetik test kullanımı kısıtlı düzeydedir. Özellikle YND teknolojilerinin; psikiyatrik bozuklukların etiyolojisindeki mutasyonun ya da polimorfizmlerin tespitinde, hastalığın prognozu ile ilgili değişimlerin tespitinde, tedaviye cevabı etkileyen genlerin tespitinde, epigenetik mekanizmaların tespitinde yeni ufuklar açması beklenmektedir. Farmakogenetik çalışmalar da kişiye özel tedavilerin düzenlenmesinde umut verici görünmektedir.

KAYNAKÇA

- Althoff RR. What child mental health professionals should know about genetics. In: Rey JM, Martin A, editors. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2019; Chapter A.13.
- Strachan T, Read A. Human molecular genetics. 4th ed. New York: Garland Science; 2011.
- Novakovic I, Maksimovic N, Pavlovic A, et al. Introduction to Molecular Genetic Diagnostics. J Med Biochem, 2014;33:3-7. Doi: 10.2478/jomb-2013-0039
- Chen B, Gagnon M, Shahangian S, et al. Good laboratory practices for molecular genetic testing for heritable diseases and conditions. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2009;58: 1-37.
- Dar MA, Ahmad WR, Rather YH, et al. Genetic Approaches Investigating Psychiatry. J Psychiatry. 2015;18:1-3. Doi: 10.4172/2378-5756.1000311
- Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, et al. OMIM. org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. Nucleic acids research, 2018;47,1038-1043. Doi: 10.1093/nar/gky1151
- Guidelines [homepage on the Internet]. No date [cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
- Nussbaum RL, Roderick RM, Huntington FW. (2005). Thompson & Thompson Tıbbi Genetik. (Komisyon, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. Clin Med Res. 2006;4:123-129.
- Zamani AG. Göğüs Hastalıklarında Araştırmalara Genetik Yaklaşım: Genetik Yöntemler. Turk Toraks Dergisi. 2013;14:15-19. Doi: 10.5152/ttd.2013.46
- Durak B. Hematolojide FISH. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel moleküler hematoloji kursu.
- Ergene E. Genetik Uygulamalar. Sivas H, editor. Genetik. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, 2009; s.212-230.
- Zamani AG. Genetik tanı yöntemleri. Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi, Kurs kitabı, Antalya, Türkiye. 2007:143-161.
- Okutucu B, Pehlivan S. Reverz-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Uygulama Alanları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2003;12:138-148.
- Bolukbasi E, Aras ES. Third generation DNA sequencing technologies. International Journal of Scientific and Technological Research. 2015;1:14-21.
- Van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y et al. Ten years of next generation sequencing technology. Trends Genet. 2014;30:418-426.
- Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013; 98:236-238. doi:10.1136/archdischild-2013-304340
- Ece A, Aslan ES. Kişiselleştirilmiş Tedavinin Önemi ve Yeni Nesil DNA Dizileme Teknolojilerinin Katkısı. Türkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics. 2016;1:42-45.
- Saraç A, Yüksel B. Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri ve Sağlıkta Uygulama Alanları. Türkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics. 2016;1:1-7.
- Akyol İ, Yıldız MA, Tutar E. Yeni Nesil Nükleotid Dizileme Metodlarının Biyokimyasal Temelleri. KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi. 2017; 20:1-15.
- Yohe S, Thyagarajan B. Review of clinical next-generation sequencing. Arch Pathol Lab Med. 2017;141: 1544-1557.
- Attia TH, Saeed MA. Next generation sequencing technologies: A short review. Next Gener Seq Appl. 2016;1:1-2. Doi: 10.4172/2469-9853.S1-006
- Mardis, ER. DNA sequencing technologies: 2006-2016. Nat protoc. 2017;12:213-218. Doi:10.1038/nprot.2016.182
- Fırtına S. Primer immün yetersizliklerde genetik alt yapının yeni nesil dizileme yöntemi ile belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Anabilim dalı, Doktora tezi, İstanbul; İstanbul Üniversitesi, 2017.
- Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, et al. Clinical sequencing: is WGS the better WES? Hum genet. 2016;135:359-362. Doi: 10.1007/s00439-015-1631-9
- Darcı C, Türkyılmaz O. Yeni Nesil Dizileme Teknolojisine Genel Bakış. Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi. 2018;5: 41-49.
- Koparı A. Genom Çağında Klinik Genetik. Türkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics. 2016;1:24-27.
- Vassy JL, Lautenbach DM, McLaughlin HM, et al. The MedSeq Project: a randomized trial of integrating whole genome sequencing into clinical medicine. Trials. 2014;15:1-12. Doi:10.1186/1745-6215-15-85
- Sarıman M, Ekmekci SS, Abacı N, et al. Yeni nesil dizileme teknolojisi ile transkriptom analizi. Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi. 5(10): 51-59.
- Akkaya Z, Dinçer, P. Tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönem: Kodlamayan RNA'lar ve hastalıklar. Marmara Medical Journal. 2013;26:5-10.
- Güzelgöl F, Aksoy K. Kodlanmayan RNA'ların İşlevi ve Tıpta Kullanım Alanları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2009;18:141-155.
- Karaarslan ZÖ, Serin MS. Hastalıkların tanı ve tedavi stratejilerinde miRNA ve diğer non-protein-coding RNA'lar. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;9:159-172.
- Zuo L, Tan Y, Wang Z, et al. Long non-coding RNAs in psychiatric disorders. Psychiatr Genet. 2016;26:109-116. Doi:10.1097/YPG.0000000000000129.
- Koçak EE, Ertuğrul A. Psikiyatrik Bozukluklar ve Epige-

- netik. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012; 23:130-140.
35. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174:651-660. Doi: 10.1002/ajmg.b.32567
 36. İzmirli M. Epigenetik Mekanizmalar ve Kansere Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi*. 2013;20:48-51.
 37. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders?. *Environ epigenet*. 2016;2:1-15. Doi: 10.1093/eep/dvv012
 38. Bal SH, Budak F. Mikroarray teknolojisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;38:227-233.
 39. Ünal A. Array-cgh ile tespit edilen kopya sayısı değişikliklerinin doğrulanmasında kantitatif PCR yönteminin kullanılması. *Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim dalı, Uzmanlık tezi, Gaziantep; Gaziantep Üniversitesi*, 2017.
 40. Kesim FY. İnsan genomundaki kopya sayısı değişikliklerinin snp array yöntemi kullanılarak incelenmesi ve tespit edilen değişikliklerin validasyonu. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Anabilim dalı, Yüksek Lisans tezi, İstanbul; İstanbul Üniversitesi*, 2014.
 41. Cappuccio G, Vitiello F, Casertano A, et al. New insights in the interpretation of array-CGH: autism spectrum disorder and positive family history for intellectual disability predict the detection of pathogenic variants. *Ital J Pediatr* 2016;42:1-11. Doi: 10.1186/s13052-016-0246-7
 42. Mo Q, Wang S, Seshan VE, et al. Pattern discovery and cancer gene identification in integrated cancer genomic data. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:4245-4250. Doi: 10.1073/pnas.1208949110
 43. Conrad DF, Pinto D, Redon R, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*. 2010;464:704-712. Doi:10.1038/nature08516.
 44. Tuncel T. Mezotelyomalı olgulara özgü genetik değişikliklerin tüm genom çapında Snp array yöntemi kullanılarak araştırılması. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Eskişehir; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*, 2018.
 45. Gümüşlü EU. Non-sendromik (primer) otizm hastalarında CGH-array Çalışması. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı, Yüksek Lisans tezi, Kocaeli; Kocaeli Üniversitesi*, 2018.
 46. Chong WWS, Lo IFM, Lam STS, et al. Performance of chromosomal microarray for patients with intellectual disabilities/developmental delay, autism, and multiple congenital anomalies in a Chinese cohort. *Mol Cytogenet*. 2014;7:1-6. Doi:10.1186/1755-8166-7-34
 47. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*. 2016;17:9-18.
 48. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med*. 2012;366:733-743. Doi:10.1056/NEJMra1114194.
 49. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86:749-764. Doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006
 50. Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014; 134:e903-e918. Doi:10.1542/peds.2014-1839
 51. Genetic Testing Statement [homepage on the Internet]. [updated 2019 Nov 3; cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>
 52. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2. 0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet med*. 2017;19:249-255. Doi:10.1038/gim.2016.190
 53. Francke U, Dijamco C, Kiefer AK, et al. Dealing with the unexpected: consumer responses to direct-access BRCA mutation testing. *PeerJ*. 2013;1, e8. Doi: 10.7717/peerj.8
 54. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:574-581. Doi:10.1002/cpt.1004.
 55. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, et al. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics*. 2018;20:37-47. Doi: 10.2217/pgs-2018-0142
 56. Rosenblatt JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;241:484-491. Doi:10.1016/j.jad.2018.08.056
 57. 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. Doi:10.1038/gim.2015.30.