

Otizm

Karmaşık Bir Genetik Hastalık mı?

Otizm tanısı konmuş kişilerde sorunun kaynağı genlerle açıklanabilirse, hastalığın ailenin sonraki çocuklarında tekrarlama riskinin belirlenmesi ve tedavi olanaklarının geliştirilmesi de mümkün olabilecektir.

Otizm üç yaşın altında ortaya çıkan, iletişim ve sosyal becerilerde bozuklukların ve yinelenici hareketlerin eşlik ettiği, ömür boyu süren bir gelişme bozukluğudur. Aslında günümüz-

de de sıkça kullanıldığı gibi, otizm ve ilişkili hastalıklar "otizm spektrumu bozuklukları" olarak adlandırılan geniş bir başlık altında incelenir. Toplumda görülme sıklığı %1'den fazladır, yani hayli yüksektir.



Anahtar Kavramlar

Alel Belirli bir lokustaki genetik bilginin alternatif çeşitleri

Fenotip Bir genotipin morfolojik, klinik, biyokimyasal veya moleküler özellik olarak gözlemlenebilir ifadesi

Genotip Bir kişinin genetik yapısı, yani tüm lokuslarındaki alellerin tümü. Lokus üzerinde genlerin oturduğu varsayılan kromozom kesimi.

Mutasyon Genetik bilginin bozulmaksızın depolanmasındaki başlıca değişiklikler. DNA'da ortaya çıkan değişiklikler.

Nükleotid Nükleik asit bazları, şeker ve fosfat gruplarından oluşan bileşiğe verilen ad

Polimorfizm Herhangi bir lokustaki alternatif alelin sıklığının toplumda % 1'den daha fazla görülmesi

Sendrom Anne karnındaki gelişim esnasında birçok hatadan kaynaklanan, ama beraber görülmeye eğilimli olan anomali örnekleri. Klinik genetikte, sendrom = benzer etiyoloji (patojenik olarak birbirine bağlı anomali örnekleri).

Tek gen hastalığı Tek bir lokustaki aleller tarafından belirlenen bozukluklar

İlk olarak 1943'te Amerikalı çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından tanımlanan otizmin nedenlerini bulmak için o dönemden beri yapılan çalışmalar, başka birçok hastalıkta olduğu gibi otizmde de genetik altyapının önemli olduğunu gösteriyor. Hastaların büyük çoğunluğunda genetik nedenlerin etkili olduğu bildirilmiş olmakla birlikte vakaların ancak % 10'u ile % 20'sinde söz konusu genetik sorun saptanabiliyor. Otizmli vakalarda sorunun kaynağı genlerle açıklanabilirse sonraki çocuklarda hatta yakın akrabalarda tekrarlama riskinin belirlenmesi ve tedavi olanaklarının geliştirilmesi de mümkün olabilecek.

Genetik ve çevresel faktörler etkileşerek otizmin ortaya çıkmasında rol oynuyor. Çevresel etkenleri kontrol etme olanağı olduğuna göre, sorunun en önemli kaynağı kalıtsal gibi görünüyor. Ancak sorunun kalıtsal yönü karmaşık, çünkü hastalığın oluşumunda pek çok genin rolü var.

Otizmin genetik bir hastalık olabileceğini gösteren kanıtlar

. Otizmli hastaların kardeşlerinde otizm görülme olasılığı daha fazla.

. Tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı (%60-%90) çift yumurta ikizlerinden (%0-%20) daha fazla.

. Otizmin erkeklerde görülme sıklığı kızlarda olduğundan 3-4 kat fazla.

. Otizm tanısı konmuş bir çocuğun kardeşinin otizmli olma olasılığı %10-%20.

. Klinik bulguları arasında otizm de olan, genetik kökenli birçok hastalık tarif edilmiş.

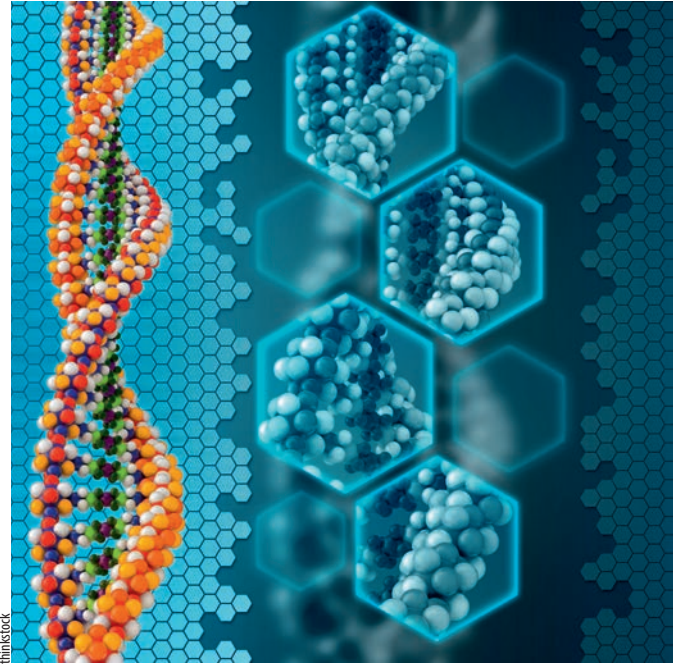
Kesin tanı konulmasının ardından, otizmin o kişideki genetik alt yapısını ortaya koymak için öncelikle genetik çalışmaların yapılması ve hastaların genetik danışma için tıbbi genetik konusunda uzman hekimlere yönlendirilmesi gerekir.

Otizm tanısı konulan çocuklar iki grupta sınıflandırılabilir: Vakaların büyük bir kısmını oluşturan ve otizmden başka bulgusu olmayanlar (otizmli vakaların yaklaşık % 90-% 95'i) ve otizm dışında başka bir ya da birden çok bulgusu olanlar (kompleks/sendromik vakalar, otizmli bireylerin yaklaşık % 5-% 10'unu oluştururlar).

Otizme neden olan genetik bozukluklar ise ışık mikroskopunda kromozom analizi ile tespit edilebilen anormallikler (vakaların %5'inden fazlası), kopya sayısı farklılıkları (vakaların %10-%35'i) ve tek gen mutasyonları (vakaların %5'inden daha azı) olarak gruplandırılır.

Otizm dışında başka bir bulgusu olmayan vakalara genetik yaklaşım

Otizm, birden fazla gene ve bu genleri etkileyen çevresel faktörlere bağlı olduğu için, hayli karmaşık bir genetik bozukluk olarak biliniyor. Bu gruptaki otizmli hastaların genel özellikleri şöyledir: Herhangi bir fiziksel anormallikleri yoktur, erkeklerde



çok daha sık görülür, annenin bir sonraki gebeliğinden doğacak çocukta da aynı hastalığın ortaya çıkma olasılığı fazladır, vakaların yaklaşık beşte birinde ailenin önceki kuşaklarında da otizmli bir birey vardır.

Otizmden sorumlu genleri saptamak amacıyla kullanılan yöntemler

İnsan genomunu Dünya olarak düşünürsek, hastalığa yol açan DNA bölgesini bulmak herhangi bir şehirde bir adres bulmaktan farklı değildir. Böyle büyük bir coğrafyada kaybolmadan hedefe ulaşmak için bir çeşit DNA dedektifiği yapmamız gerekir.

Tek bir genin yol açtığı hastalıklarda yapılandırılarak farklı olarak, bu tür hastalıklardan sorumlu genleri saptayabilmek için yaygın olarak genom boyu bağlantı analizleri ve genom boyu ilişki analizleri gibi yöntemler kullanılır.

Genom boyu bağlantı analizleri: Bir fenotipin kromozomdaki konumunu bulabilmek için, genomda rastgele yerleşmiş olan ve polimorfik özellik gösteren işaretçilerden faydalanılır. Birbirine çok yakın yerleşmiş genler mayoz bölünme sonrasında parça değişimine uğramaksızın kuşaklar boyu ve daima bir arada aktarılır. Bu bulgudan hareketle, konumu bulunmak istenen fenotipin kuşaklar boyu birlikte aktarıldığı bölgelerin işaretçiler ile saptanması işlemine "bağlantı analizi" denir. Analiz eğer aday gen bölgelerine yönelik olarak, sınırlı sayıda işaretçi ile yapılacak olursa "aday gen yaklaşımı" olarak, tüm genomdaki işaretçiler kullanılarak yapılacak olursa "genom boyu bağlantı analizi" olarak adlandırılır. Otizmin genetik altyapısının çeşitliliği nedeniyle, aile ağaçları kullanılarak yapılan bağlantı analizleri ile tüm hastalar için geçerli bir sorumlu bölge maalesef henüz tespit edilememiştir.

Genom boyu ilişki analizleri: Bu analizde, işaretçi alel ile ilgili fenotipten sorumlu gen arasında çok yakın ilişki olduğu varsayılır. Bu durumda işaretçinin belli bir aleli ile fenotip arasında ilişki bulunmaya çalışılır. Burada kromozomların kuşaklar boyu takip edilme şansı yoktur. Bir işaretçi alelinin, otizmlili vakalarda kontrol bireylerine göre daha yüksek oranda bulunması olasılığının hesaplanması işlemidir. Bu işlem aday genler içindeki işaretçiler ile yapıldığı zaman “aday gen içi ilişkilendirme analizi” olarak, tüm genomda birbirine çok yakın yerleşmiş işaretçiler kullanılarak yapıldığında ise “genom boyu ilişkilendirme analizi” olarak adlandırılır.

Buraya kadar açıklanan yöntemlerde, otizm ve benzeri hastalıklarla ilişkisi olan ve bireyden bireye hayli değişen “bölgeler” (polimorfizmler) kullanılır. Bireyden bireye farklılık gösteren ve kopya sayıları farklı olan DNA bölgeleri, bireyler arasındaki farklılığı belirleyebilir. Tek yumurta ikizleri hariç tüm insanların genomları birbirinden farklıdır. Bu farklılıklar organizmanın birçok özelliğine (örneğin boy, görünüş, zekâ, davranış) katkıda bulunur.

Kopya sayısı farklılıkları

Bölgelerdeki yapısal farklılık 1 kilo-bazdan (1 kilobaz 1000 nükleotid demektir) fazla ise “kopya sayısı farklılığı” adını alır. Ailevi otizm vakalarının %3’ünde, ailevi olmayan otizm vakalarının da %10’unda yeni oluşan kopya sayısı farklılıkları görülür.



Tek nükleotid polimorfizmleri

Tüm genom boyunca her 300 nükleotidden biri bireyden bireye farklılık gösterir. Haploid genomun (Diploid genom = $2n = 46$) 3×10^9 olduğu düşünülürse, genom boyunca 10×10^6 nükleotid farklılığı var demektir. Günümüzde tek nükleotid polimorfizmleri ile oluşturulan çipler kullanılarak, genom boyu ilişki analizleri yapılabiliyor. Ancak otizm ile ilintili az sayıda tek nükleotid polimorfizmi tespit edilebilmiş ve maalesef bu tek nükleotid polimorfizmleri başka çalışmalarla teyit edilememiş.

Otizmden sorumlu genlerin tespitinde, bu iki yöntem dışında beyin gelişimi, beyin yapısı, nörotransmitterler ve nöromodulatorlarla ilişkili olduğu bilinen genlerin seçilip araştırılmasını içeren, aday gen yaklaşımı da kullanılabilir. Nörotransmitter, sinir hücresinin ucundan salgılanan ve bir sonraki sinir hücresinin özgün bir almacına bağlanan, sinir atımlarının iletilmesine yardımcı olan, genellikle nitrojen içeren düşük moleküler ağırlıklı bir bileşiktir. Nöromodulator ise ana sinapsta ileti aşırımını ayarlayan, presinaptik ucun ve zarın uyarılabilirliğini değiştirerek presinaptik ucun ve postsinaptik zarın cevap verme ihtimalini değiştiren maddedir.

Bugüne kadar, otizm tanısı konmuş hastalarda hedef olabilecek birçok gen araştırılmış, bunlardan ancak 100 kadarı otizmle ilişkilendirilebilmiş. Bu hedef genler, otizme yol açabilecek mekanizmalar düşünülerek (örneğin sinaptik proteinleri kodlayan genler), bu mekanizmalarda görev alan genlerin araştırılmasıyla ortaya konabilmiş. Ayrıca genomda sıklıkla gerçekleşen yapısal değişiklikler (örneğin kayıplar ve tekrarlanan bölgeler) otizmden başka hastalıklara da yol açabilir. Bu bölgeler daha detaylı incelenerek sorumlu gen saptanabilir. Kopya sayısı varyasyonlarının “sık olarak” tespit edildiği kromozom bölgeleri, otizmin sebebi olarak belirlenebilecek aday bölgeler olarak belirtiliyor.

Kompleks / Sendromik vakalara genetik yaklaşım

Bu gruptaki otizmlili hastaların genel özellikleri şöyle sıralanabilir: Dış görünüşte hastalığa özgü klinik bir bulgu olabilir, erkeklerde kızlardan çok daha sık görülür, sonraki gebeliklerden doğacak bebeklerde hastalığın görülme olasılığı, hangi genetik hastalık tespit edilmişse o hastalığın tekrarlama riski ile ilişkilidir, ama ortalama % 4-% 6 civarındadır ve vakaların yaklaşık onda birinde, ailenin önceki kuşaklarında da otizmlili bir birey vardır.

Kromozomal hastalıklar

Vakaların yaklaşık %5-%12’sinde kromozomal anormallikler bulunabilir. Down sendromu (normalde biri anneden biri babadan gelen iki kromozomumuz olmasına rağmen, bu hasta grubunda 21. kromozomdan üç tane vardır), Turner sendromu (dişilerde normalde iki tane olan X kromozomunun bir tane olması), 15q11-q13 bölgesinin tekrar etmesi ve 2q37, 16p11, 22q11, 13.3, Xp22.3 bölgelerinin olmaması, bu grupta en sık tespit edilen hastalıklara örnek olarak verilebilir.

Tek gen hastalıkları

Bu hastalıklarda da otizme işaret eden bulgular görülebilir. Frajil X sendromu, Rett sendromu, Tuberoz Sklerozis bu gruptaki hastalıkların sık görülenleridir. Eğer otizmlili çocuklarda bu tür bir hastalık var ise ailenin sonraki çocuklarında, akrabalarında ve onların çocuklarında da görülme riski belirlenebilir. Hatta bu tür hastalıklarda implantasyon (döllenmiş yumurtanın ute-

rusa yerleştirilmesi) öncesi ve doğum öncesi genetik testler yapılarak çocuk doğmadan tanı konulabilir ve hastalığının gidişatı hakkında aileye bilgi verilebilir.

Gelişen teknoloji etkisini genetik alanında da gösterdi. Tüm ekzom dizileme (genomun amino asit dizilerini kodlayan bölgelerinin özel moleküler tekniklerle analiz edilmesi) ve tüm genom dizileme çalışmaları ile transkriptom analizi yapılması (genomik DNA'nın ürettiği tüm RNA'nın analiz edilmesi) yakın gelecekte rutin bir uygulama haline gelecek gibi görünüyor. Özellikle tüm ekzom dizileme teknolojisindeki gelişmeler, hastaların hayli uygun bir maliyet ile genetik hastalıkların %80 - %90'ından sorumlu ekzonik bölgelerinin analiz edilmesine olanak sağladı ve otizm ile ilişkili birçok gen tanımlandı. Örnek vermek gerekirse bu yöntem ile tedavi edilebilme potansiyeli olan yeni bir otizm geni olan BCKDK tanımlanmış. Bu yöntem ile son zamanlarda yapılan diğer çalışmalarda, hasta-anne-baba ve hastalıktan etkilenmemiş bir kardeş var ise o da dahil olmak üzere, dört bireye birden aynı test yapılarak hasta bireyin hastalığından sorumlu olabilecek genetik bozukluklar (aynı testin yapıldığı normal bireylerin verileriyle de karşılaştırılarak) ayırt edilmeye çalışılıyor.

ne seriyor. Tüm bu gelişmelere rağmen, bazı kromozomal ve moleküler testlerle saptanabilen hastalıklar dışında, henüz otizm hastalığını açıklayabilecek tek bir gen bulunamadı. Ancak yapılan araştırmalar otizmin daha önce de bahsettiğimiz tek nükleotid polimorfizmi, kopya sayısı farklılığı, bazı hedef genlerdeki mutasyonlar, epigenetik etkileşimler (yani genin nükleotid dizisi değişmediği halde işlevinin değiştiği ve mitoz ve/veya mayoz bölünme ile sonraki nesillere aktarılabilen değişiklikler) ve çevresel katkı sonucunda ortaya çıktığını gösteriyor. Sayılan etkenlerin her biri otizmin oluşumuna katkıda bulunuyor, ancak otizm tablosuna yol açan genetik mekanizmaları gen analiz sistemlerindeki teknolojik gelişmelerle daha iyi anlayabileceğiz.

Otizimde de birçok hastalıkta olduğu gibi erken tanı hayli önemli. Anne çocuğunda gördüğü bazı belirtilerin bir hastalığı işaret ettiğinden şüphelendiğinde, bu yaklaşık % 80 oranında doğru çıkıyor. Bu nedenle çocuklarda fark edilen belirtiler mutlaka bir hekime danışılmalı. Otizm bozukluğunun tedavisi gerekli eğitimin verilmesi, sosyal beceriler ve iletişim becerilerinin kazandırılmasına yöneliktir. Otizm tamamen ortadan kaldırılabilir bir hastalık değildir. Temel tedavi, özellikle de anne ve baba tarafından, tutarlı ve sürekli olarak eğitimin sürdürülmesidir. Bir çocuğa uygulanan bir yöntem bir diğeri için geçerli olmayabilir.

Otizimli bir çocuğun hastalığının kalıtsal olduğu belirlenecek olursa, sonraki çocuğun da aynı kalıtsal sorunu taşıyıp taşımayacağını söylemek mümkündür. Fakat herhangi bir sebep olmadan gebe bir kadının çocuğunda otizm hastalığının olup olmayacağını anlamak için test yaptırmaya kalkması ya da bu tip testlerin rastgele yapılması amaca uygun olmadığı gibi etik açıdan da uygun olmayabilir. Sonuç olarak, otizmli bireylerin olduğu ailelerin, hekimlerinin de içinde bulunduğu geniş bir çalışma grubuyla bağlantıda olması, hem ailenin hem de hastanın yararına olacaktır.

Kaynaklar

- Çağlayan, A. O., "Genetic Causes of Syndromic and Non-Syndromic Autism", *Developmental Medicine and Child Neurology*, Cilt 52, Sayı 2, s. 130-138, 2010.
- Losh, M., Sullivan, P. F., Trembath, D. ve Piven, J., "Current developments in the genetics of autism: From phenotype to genome", *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, Cilt 67, Sayı 9, s. 829-837, 2008.
- Schaefer, B. G., Mendelsohn, N. J., "Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders", *Genetics in Medicine*, Cilt 10, Sayı 1, s. 4-12, 2008.
- Mefford, H. C., Batshaw, M. L. ve Hoffman, E. P., "Genomics, intellectual disability, and autism", *The New England Journal of Medicine*, Cilt 366, s. 733-743, 2012.
- Gurrieri, F., "Working up autism: the practical role of medical genetics", *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 160C, s. 104-110, 2012.
- Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R. ve ark., "De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism", *Nature*, Cilt 485, s. 237-241, 2012.
- Neale, B. M., Kou, Y., Liu, L. ve ark., "Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders", *Nature*, Cilt 485, s. 242-245, 2012.
- O'Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S. ve ark., "Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations", *Nature*, Cilt 485, s. 246-250, 2012.
- Novarino, G., El-Fishawy, P., Kayserili, H. ve ark., "Mutations in BCKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy", *Science (Baskıda)* (DOI: 10.1126/science.1224631)



Dr. Ahmet Okay Çağlayan 2001'de Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2007'de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan tıbbi genetik uzmanlığını aldı. İlgi alanları özellikle biyoteknoloji, kardiyovasküler ve nöroendokrin hastalıkların genetiği. 2008'de Perugia Üniversitesi'nde (İtalya) biyoteknoloji, genetik yöntemler ve hastalık konularında dersler verdi. Yale Üniversitesi Nörobiyoloji ve Genetik Programı'nda öğretim üyesi ve araştırmacı olarak görev yapıyor. Özellikle nörojenetik hastalıklar ile ilgili uluslararası araştırmalarına devam ediyor.



De novo olarak adlandırılan, annede ve babada olmayıp sadece hastada ortaya çıkan yeni genetik bozukluklar da bulundu. Bu tür çalışmalar otizme yol açabilen genleri ortaya koymakla birlikte otizmin genetik alt yapısının karmaşıklığını da gözler önün-