1. BASKI

TANIDAN TEDAVİYE

NÖROGENETİK



EDİTÖRLER
HACER DURMUŞ
NERSES BEBEK
SİBEL UĞUR İŞERİ
ESRA BATTALOĞLU

2024

TANIDAN TEDAVİYE

NÖROGENETİK

EDİTÖRLER

Hacer Durmuş
Nerses Bebek
Sibel Uğur İşeri
Esra Battaloğlu

Türk Nöroloji Derneği
Ankara - 2024

TANIDAN TEDAVİYE

NÖROGENETİK

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabidir. İzinsiz kullanılamaz.

Creative Commons Attribution - Non Commercial 4.0 (CC BY - NC 4.0) ticari olmayan amaçlar için, makalelerin dağıtımlarına veya kopyalanmalarına, ortak bir çalışma içinde kullanılmalarına, makalenin değiştirilmemesi ve kaynak gösterilmesi koşuluyla izin verir.

Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Ankara - 2024

E-ISBN: 978-625-97439-0-5

DOI: 10.55697/978-625-97439-0-5

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 37

YAYINCI:

BAYÇINAR

Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Örnek Mah., Dr. Suphi Ezgi Sok., Saray Apt., No: 11-13, D: 6, 34704 Ataşehir, İstanbul

Tel: +90 216 317 41 14

E-posta (e-mail): info@baycinartibbiyayincilik.com

Yayıncı Sertifika No: 52284

Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

İçindekiler

ÖNSÖZ 9

BÖLÜM I - TEMEL GENETİK KAVRAMLAR 11

Temel Genetik Kavramlar 13

BÖLÜM II - GENETİK HASTALIKLARIN TANISINDA KULLANILAN TEKNİKLER: YORUMLAR VE ALGORİTMALAR 25

Genetik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Teknikler: Yorumlar ve Algoritmalar 27

BÖLÜM III - NÖROGENETİK HASTALIKLARDA TEDAVİ TEMELLERİ VE FARMOKOGENETİK 51

Gen Tedavisi: Araç ve Yöntemleri 53

Genom Düzenleme Araçları ile Tedavi 65

Küçük Moleküllerle Tedavi 73

Lizozomal Enzim Replasman ve Substrat Azaltma Tedavileri 85

Farmakogenetik 101

Nörodejeneratif ve Nöromusküler Hastalıklarda Gen Tedavisi 109

Gen Tedavisinde Etik ve Yasal Süreçler 119

BÖLÜM IV - GENETİK DANIŞMANLIK VE TIBBİ GENETİK ETİK 129

Genetik Danışma Tarihçesi ve Tanımı 131

Genetik Danışmanlık ve Risk Değerlendirme 137

Nörogenetik Hastalıklarda Genetik Danışma Uygulamaları 145

Genomik Tıp ve Biyoetik 149

Özel Nitelikli Kişisel Veriler ve Nörogenomik Büyük Veri 165

BÖLÜM V - NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR VE KORTİKAL MALFORMASYONLAR 171

Otizm Spektrum Bozukluğu 173

Zihinsel Gelişimsel Bozukluk 195

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu 205

Özgül Öğrenme Bozukluğu 223

Kortikal Gelişimsel Malformasyonlar ve Genetik 235

BÖLÜM VI - KALITSAL DEMANS NEDENLERİ 257

Alzheimer Hastalığında Genetik 259

Frontotemporal Demans ve Nadir Demanslarda Genetik 267

NÖROGENETİK HASTALIKLARDA TEDAVİ TEMELLERİ VE FARMOKOGENETİK

BÖLÜM III

Bölüm Editörleri

Prof. Dr. Ferda Emriye Perçin
Gazi Üniv. Tıbbi Genetik

Doç. Dr. Büşranur Çavdarlı
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

1. GEN TEDAVİSİ ARAÇ VE YÖNTEMLERİ
2. GENOM DÜZENLEME ARAÇLARI İLE TEDAVİ
3. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE TEDAVİ
4. REPLASMAN VE KİSİTLAMA TEDAVİLERİ
    a. Lizozomal Hastalıklar ve Tedavi
    b. Lizozomal Enzim Replasman ve Substrat Azaltma Tedavileri
5. FARMAKOGENETİK
6. NÖROGENETİK HASTALIKLARDA GEN TEDAVİ UYGULAMALARI
7. GEN TEDAVİSİNDE ETİK VE YASAL SÜREÇLER

5 Farmakogenetik

ASLI TOYLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş

Günümüzde nörolojik hastalıklarda kullanılan ilaç moleküllerinin ve bunun yanında genomik bilginin genişlemesi farmakogenetik uygulamalara olan ilgiyi artırmıştır (1). Moleküler nörofarmakoloji alanı kapsamında hastalıkların patofizyolojisini aydınlatacak genetik değişiklikler incelenmekte, saptanan genomik değişimlerin oluşturduğu klinik tabloların iyileştirilmesinde kullanılabilecek olası ilaç hedefleri yanında mevcut/potansiyel ilaçlara verilen yanıt üzerinde genetik özelliklerin düzenleyici etkileri araştırılmaktadır (2).

Klinik yaklaşımda farmakokinetik-farmakodinamik ve terapötik ilaç düzeyi izlemi uygulamaları devam etmekle birlikte farmakogenetik yaklaşımlar çeşitli ek katkılar da sunabilirler (3). İlaç moleküllerinin emilimi-dağılımı ve metabolizması süreçlerinde düzenleyici role sahip genlerdeki değişimler bireylerde yaşam boyu etkiye sahip olacaktır ve potansiyel olarak çok sayıda ilaç molekülü için belirleyici olabilir (4). Bu değişimler bireylerin kalıtımsal özelliklerini de içerdiğinden, diğer aile üyeleri açısından da bilgilendirici niteliktedir. Farmakogenetik uygulamalar bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından, genomik özellikleri kullanarak tedavi süreçlerinde uygun, etkin ve düşük yan etkili ilaçların seçilmesine de olanak tanıyabilmektedir (5).

Temel Farmakogenetik Kavramlar

Farmakokinetik açıdan ilaç molekülleri insan vücudunda 4 ana süreçten geçmektedir: Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım. Bu süreçlerde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki değişikliklere bağlı olarak bireyler arasında farklılıklar gözlenebilmektedir. Emilim, dağılım ve atılım süreçlerinde başlıca hücre zarında yerleşik transport proteinleri rol almaktadırlar. İlaçların metabolizmaları ise büyük oranda hepatositlerdeki sitokrom P450 enzim ailesi üyesi proteinler tarafından gerçekleştirilir (6).

İlaçlara verilen bireysel yanıt farklılıkları öncelikle gözlemlere dayalı fenotipik farklılıklar olarak tanımlanmıştır (7). Biyokimyasal analiz yöntemlerinin 1900'lerin sonundaki gelişimine bağlı olarak farmakokinetik/dinamik özellikler daha hassas incelenebilmiş ve "metabolizasyon hızı" kavramı ortaya çıkmıştır. Çeşitli ilaç moleküllerinin metabolize edilmesi ile ortaya çıkan aktif moleküllerin veya toksik metabolitlerin miktarındaki bireylere özgü değişimlerin saptanabilmesi sonucunda metabolizma hızı farklılıklarına göre bireyler fenotipik olarak sınıflanabilmiştir (8). Diğer yandan ilaç moleküllerinin emilim, metabolizma ve atılım süreçlerinde rol alan yeni proteinler tanımlanmaya başlanmış ve bu proteinlerin fonksiyonları ortaya çıkarılmıştır. Sonuç olarak metabolizma hızı özellikleri, belirli metabolizör enzimlerin görece yavaş veya hızlı çalışmalarına dayanarak fenotipik olarak sınıflanmıştır ve günümüzde "metabolizör fenotip" kavramı ile tanımlanmaktadır.

İnsan vücudunda ilaç moleküllerinin geçirdiği süreçleri düzenleyen proteinler tanımlanırken bu proteinleri kodlayan genlerin DNA dizileri de incelenmeye başlanmıştır. Özellikle insan genom projesi çalışmalarıyla elde edilen bilgiler, ilaç metabolize eden genlerin DNA dizilerinin, ilaç metabolizması hızı farklılıkları ile karşılaştırılmasını mümkün kılmıştır. Metabolizma hızı özellikleri kullanılarak bireyler arasındaki fenotipik farklılıklar sınıflanabilmiş, söz konusu bireylerin sahip oldukları DNA dizi özellikleri belirlenerek de genotipik farklılıklar sınıflanabilmiştir. Yapılan çalışmalarda, metabolik bir enzimi kodlayan DNA dizisindeki bazı varyantların, kodlanan enzim yapısını veya ortamdaki enzim