

# Rett Sendromunun genetik çehresi

Laurent Villard, PhD

Aix Marseille University, Inserm UMR-S 910, Faculté de Médecine de Marseille, France.

## DNA, genler ve proteinler: gerekli kavramlar

Rett sendromu genetik bir hastalıktır. Genetik hastalıklar, her bir hücre içinde bulunan DNA molekülünün dizisindeki varyasyonların değişmesinden kaynaklanmaktadır. DNA, bir organizma oluşturmak ve onu canlı kılmak için gerekli tüm talimatları içerir. DNA'daki her komut bir gen olarak adlandırılır. Genlerin kendileri "ekzon" olarak adlandırılan birkaç küçük ardışık DNA porsiyonuna ayrılır.

İnsan DNA'sında yaklaşık 30.000 gen vardır. Her gen, tekli amino asitleri protein adı verilen bir amino asit zincirine birleştirmeye yönelik talimatları içerir. Bu proteinler, kaslarımızdan derimize ve eklemlerimizden beynimize kadar tüm vücudumuzu oluşturur.

İnsan DNA'sı 23 çift kromozomdan oluşur ( $23 \times 2 = 46$  kromozom). Erkek ve kadınlarda 1 ile 22 arasındaki kromozom çiftleri bulunur. Cinsiyeti belirleyen kromozomlar erkek ve kadınlarda farklıdır: erkeklerde bir X kromozomu ve bir Y kromozomu (XY) bulunurken, kadınlarda iki X kromozomu (XX) vardır. Kadınlarda, iki X kromozomundan biri, X kromozomu inaktivasyonu adı verilen bir işlemle susturulur/pasif hale gelir (aşağıya bakınız).

DNA mutasyonları, DNA molekülündeki kalıcı değişikliklerdir. Bu farklılıklar ebeveynlerden çocuklara bulaşabilir. Bu mutasyonlar, bir proteini kodlayan bir DNA dizisinde gerçekleştiğinde, bu mutasyonların birkaç sonucu olabilir: 1- Protein içindeki bir aminoasidin başka biri tarafından değiştirilmesi, bu tür varyasyonlara "yanlış varyasyon ("missense variations")" denir; 2- Bir amino asidin, protein sentezinin kesintiye uğramasına neden olan bir talimatla değiştirilmesi, bunlara "anlamsız varyasyonlar ("non-sense variations")" denir; 3- Sırasıyla silme veya ekleme olarak adlandırılan, değişen uzunluktaki DNA segmentlerinin kaybı veya kazancı. Silme veya ekleme durumunda, gendeki sonuç genellikle protein sentezinin kesilmesine neden olan "çerçeve kaydırma" ("frameshift") olarak adlandırılır; 4- sonuç yok (gen talimatının yerine getirilememesi) (bu varyasyonlara "polimorfizm" denir).

## DNA'da varyasyonlar neden oluyor?

Bir hücre bölündüğünde (gelişim sırasında veya yetişkinlerde) DNA'sını çoğaltması gerekir. Bu işlem oldukça karmaşıktır ve tamamen hatasız değildir. Bu hatalar yeni sentezlenen DNA molekülünde çeşitliliklere neden olur. Genetikçiler, her yeni doğanın ebeveynlerinde olmayan yeni rastgele gen varyasyonlarına sahip olduğunu hesapladı ("de novo" varyasyonları). Ayrıca, ebeveynlerinden miras kalan belirli bir gen varyasyon kümesi de taşırlar. Nesiller boyunca, bu süreç DNA molekülünde muazzam miktarda varyasyonlar ortaya çıkardı ve insan DNA'sında yüzlerce, binlerce varyasyon bilinmektedir [1]. Bu varyasyonların birçoğu herhangi bir hastalığa neden olmaz. Bununla birlikte, zaman zaman rastgele bir varyasyon, bir genin kodlama dizisini karşılık gelen proteinin normal işlevini (tamamen veya kısmen) kaybedeceği şekilde değiştirecek bir DNA segmentinde meydana gelir. Bu farklılıklar grubu, Rett sendromu gibi genetik bir hastalığa neden olabilir.

## Varyasyonları Rett sendromuna neden olan genler

Rett sendromunda rol oynayan ana gen MECP2 olarak adlandırılır. Kısaltma, metil CpG bağlayıcı protein 2 anlamına gelir. MECP2 geni, farelerde ilk kez 1992'de İskoçya'daki Adrian Bird laboratuvarı tarafından tanımlandı [2]. Farelerdeki karşılık gelen insan geni bu keşiften dört yıl sonra tanımlandı [3]. Bu çalışma, bu gendeki mutasyonların Huda Zoghbi'nin laboratuvarı

tarafından 1999'da yapılan buluşla hastalığa genetik bir mutasyonun neden olduğu tespit edilmeden çok önce yapıldı [4].

MECP2 geni insanda X kromozomunda bulunur. 486 amino asit proteini kodlayan 4 ekzondan oluşur. MECP2 proteini "transkripsiyonel modülatör" olarak adlandırılır, yani genomumuzdaki yüzlerce genin çalışmasını düzenler. Fonksiyonu beynin normal çalışması için özellikle önemlidir [5].

CDKL5 geni (ayrıca STK9 olarak da bilinir), X kromozomunda bulunur. 2004 yılında eşzamanlı olarak yayınlanan iki çalışmada, Rett sendromu hastalarıyla benzer klinik bulgular paylaşan hastalarda CDKL5 genindeki mutasyonlar tanımlanmıştır [6,7]. CDKL5 geninde mutasyon taşıyan çocukların klinik tabloları klasik Rett sendromuyla kısmen örtüşmektedir [8]. Bazı araştırmacılar CLKF5 mutasyonu olan hastaları "Rett sendromu" olarak sınıhıyorlar. Bazıları ise bu çocukların farklı bir hastalıktan muzdarip olduklarını öne sürüyorlar [9].

FOYG1 geninin değişken bir Rett sendromu formu olarak Rett sendromunun doğuştan etkilenen çocuklarla ilişkilendirilerek 2008'de [10], yayınlandı. CDKL5 veya FOYG1'deki mutasyonlar Rett sendromunun nadir sebepleridir ve bu hastaların klinik fenotipi klasik Rett sendromu hastalarından biraz farklıdır.

"Rett sendromu geni" veya "kızımın Rett sendromlu geni var" cümleleri yanıltıcıdır. "Rett sendromu geni" yoktur. Belirli genlerde ortaya çıktıklarında Rett sendromuna neden olan varyasyonlar vardır. Genin normal kopyaları herhangi bir hastalığa neden olmazlar. MECP2, CDKL5 ve FOYG1 genleri her bireyde bulunur ve bir veya birkaç işlevi yerine getiren bir protein kodlarlar.

### **Rett sendromu hastalarının hehem hemen tamamı neden kızlardır?**

DNA'daki değişiklikler, hücreler bölündüğünde tesadüfen meydana gelir (yukarıya bakın). Sperm hücreleri, erkek bireylerin ömrü boyunca milyarlarca üretilir. Bu, milyarlarca DNA kopyası ve hastalığa neden olan bir değişikliğin oluşması için milyarlarca olasılık anlamına gelir. Dolayısıyla, genetik bir hastalığa neden olan bir değişikliği içermeye riski, sperm hücrelerinde kadın yumurtalara göre çok daha yüksektir. Babalar Y kromozomlarını oğullarına geçirir (X'lerine değil) bu sebeple bir MECP2 varyasyonunu erkek çocuğa iletmez. Bu muhtemelen Rett sendromu vakalarının çoğunun neden kadın olduğunu açıklar. MECP2 varyasyonundan etkilenerek hastalığı taşıyan erkek hastalar mevcuttur. Bununla birlikte, hastalıkları Rett sendromundan oldukça farklıdır ve çok ciddi ölümcül ensefalopatiden hafif zihinsel sakatlığa kadar değişmektedir. Bu vakalar, kadın Rett sendromu vakalarına kıyasla oldukça nadirdir.

### **X-kromozomu inaktivasyonu**

X-kromozomu inaktivasyon olgusu, Rett sendromunda önemli bir rol oynar. X kromozomu inaktivasyonu, iki X kromozomundan birinin susturulduğu her dişi bireyde meydana gelir ve barındırdığı genlerle protein üretimine katkıda bulunmaz. X-kromozomu inaktivasyon süreci, dişi embriyonun gelişimi sırasında erken yaşlarda meydana gelir. Rastgele meydana gelir ve kromozom X1 veya kromozom X2, herhangi bir hücre tarafından susturulabilir. Ortalama olarak her bir dişinin genlerinin %50'si X1 ve %50'si X2 olacaktır. Birini ya da diğer X kromozomunu ifade eden hücrelerin "mozaik"ni taşıyor olacaktır (ancak belirli bir hücrede asla ikisi aynı anda olmaz (bir hücrede aktif iki adet x kromozomu hiçbir zaman olamaz)). Rett sendromunda, MECP2 geninde hastalığa neden olan bir değişim olduğunda, tek bir X kromozomu varyasyonu taşır (bu durumda çocuğun mutasyonunun "heterozigot" olduğu söylenir). Eğer varyasyon eksprese edilen X kromozomunda bulunursa, hücre "hasta" olacaktır (aktif olan X kromozomu bozuktur). Varyasyon inaktif X kromozomunda bulunuyorsa, hücre normal olacaktır. Bu nedenle, Rett sendromu taşıyan kızlar, etkilenmiş ve normal hücrelerin bir mozaikidir.

Sağlıklı kadın popülasyonunda, X-kromozomu inaktivasyon yüzdesi, bir kadından diğerine beklenen 50:50 oranından, 25 yaşın altındaki kadınların% 7'sinde > 90:10'a kadar değişmektedir [12]. Rett sendromlu dişideki "normal" ve "hasta" hücrelerinin yüzdesi klinik durumunun

ciddiyeti üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. X kromozomu inaktivasyon profili, annelerden kızlara aktarılmaz.

### Tekrarlama riski

Rett sendromu vakalarının büyük çoğunluğu “de novo” varyasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu, etkilenen çocuğun ebeveynlerinin hastalığa neden olan çeşitliliğin taşıyıcıları olmadığı anlamına gelir. Bu bağlamda, tekrarlama riski düşüktür ve genel popülasyonun MECP2 hastalığına neden olan bir mutasyona sahip olma riskine eşittir (10.000 kadında 0.43 ila 0.71 [13]). Tekrarlamanın gözlenebileceği oldukça nadir iki durum vardır. İlk durum, varyasyonun bir ebeveynin 1 üreme hücresinden (yumurta veya sperm) fazlasında mevcut olması durumudur (buna "germinal mozaikçilik" ("germinal mosaicism") denir). İkinci örnek, bir annenin MECP2'de hastalığa neden olan bir varyasyon taşıması ve eşzamanlı olarak, varyasyonu taşıyan X kromozomunun deaktive edilmesiyle aynı anda tamamen çarpık bir X-kromozomu inaktivasyonuna (yukarı bakınız) sahip olmasıdır. Bu "hastalığa neden olan" kromozom etkilenmemiş annede susturulur ancak erkekler de dahil olmak üzere etkilenen çocuklara geçilebilir.

Bu son derece nadir görülen iki durum, etkilenen bir çocukta hastalığa neden olan bir değişiklik tespit edildiğinde genetik laboratuvarlar tarafından kolayca yönetilebilir ve gerekirse genetik danışma veya doğum öncesi tanı önerilebilir. Bu iki durumda, ikinci çocuğun benzer gen varyasyonu ile hastalık taşıması riskinin amniyosentezi takiben fetüsü kaybetme riskinden çok daha düşük olduğu belirtilmelidir.

Tüm bireysel durumlar ve deneyimler farklı ve kişiselleştirilmiş danışmanlığa ihtiyaç duyulduğundan, bu konuları tartışmak için bir genetik uzmanıyla danışma gereklidir.

### Gen terapisi

MECP2 geninin fonksiyonu tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle Rett sendromunda hedeflenen tedavinin “iyileştirmek” olarak normal fonksiyonların geri kazanılması zor olabilir. Alternatif bir terapötik strateji MECP2'nin hastalığa neden olan versiyonunun normal bir versiyonla değiştirilmesi olabilir. Bu gen terapisi protokolü, genin normal kopyasını hastanın hücrelerine iletilmesini içerir. Rett sendromu öncelikle beyin hücrelerini etkileyen bir hastalık olduğundan, beyin hücreleri ana hedefler olacaktır. Bu tedavi protokolünü gerçekleştirmek için, bilim insanları bir Truva atı stratejisi gerçekleştirmek için değiştirilmiş adeno-ilişkili virüsler (AAV'ler) adı verilen virüsleri kullanırlar. Virüsler, viral DNA'ları çıkarılarak ve MECP2 kodlama dizisi ile değiştirilerek güvenli hale getirilir. Bu strateji, Rett sendromlu hayvan modellerinde test edilmiştir ve bazı başarılar elde edilmiştir. [14-17]. Ancak, aynı protokolün insanlarda kullanılmadan önce uzun bir yol alınması gerekmektedir.

### Referanslar

- [1] Lek, M., et al. (2016). Nature. 536:285-291.
- [2] Lewis, J. D. et al. (1992). Cell. 69, 905-914.
- [3] D'Esposito, M. et al. (1996). Mamm Genome. 7:533-535.
- [4] Amir, R. E. et al. (1999). Nat. Genet. 23:185-188.
- [5] Shah, R. R. & Bird, A. P. (2017). Genome Med. 9:17.
- [6] Tao, J. et al. (2004). Am. J. Hum. Genet. 75:1149-1154.
- [7] Weaving, L. S. et al. Am. J. Hum. Genet. 75:1079-1093.
- [8] Bahi-Buisson, N. et al. (2008). Brain. 131:2647-2661.
- [9] Fehr, S. et al. (2013). Eur J Hum Genet. 21:266-273.
- [10] Ariani, F. et al. (2008). Am J Hum Genet. 83:89-93.
- [11] Galupa, R. & Heard, E. (2015). Curr Opin Genet Dev. 31:57-66.
- [12] Sharp, A., Robinson, D. & Jacobs, P. (2000). Hum Genet. 107:343-349.
- [13] Bienvenu, T., et al. (2006). Pediatr Neurol. 34:372-375.
- [14] Gadalla, K. K. et al. (2013). Mol Ther. 21:18-30.
- [15] Garg, S. K. et al. (2013). J Neurosci. 33:13612-13620.
- [16] Matagne, V. et al. (2017). Neurobiol Dis. 99:1-11.

[17] Sinnott, S. E. et al. (2017). Mol Ther Methods Clin Dev. 5:106-115.