

## Üniversitemiz Araştırcılarının Yeni Keřfi: Ekzom Dizileme ve *cis*-Düzenleyici Haritalama ile Körlüęe Neden Olan Yeni Bir Gen Tanımladılar

Üniversitemiz Çocuk Sağlığı Enstitüsü & Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma Ünitesi Araştırcıları Doç. Dr. R. Köksal Özgöl ve Dr. Didem Yücel Yılmaz tek bir hasta bireyden yola çıkarak körlük nedeni olan yeni bir genin tanımlanmasını başardılar.

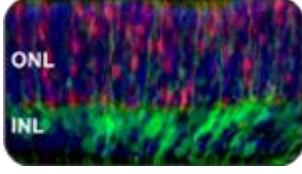
Araştırma sonucu genetik alanının en seşkin dergilerinden birisi olan *The American Journal of Human Genetics (AJHG)* dergisinde “Orijinal Makale” olarak yayınlandı. ([http://www.cell.com/AJHG/abstract/S0002-9297\(11\)00299-0](http://www.cell.com/AJHG/abstract/S0002-9297(11)00299-0))



Dr. Didem Yücel Yılmaz, Doç.Dr. R. Köksal Özgöl, (H.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü & Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Ünitesi)

Bu çalışmada, retinitis pigmentosa (körlükle sonuçlanan bir kalıtsal retina dejenerasyonu hastalığı) tanısı konulan tek bir hastada, ekzom dizileme homozigotluk haritalaması ve yeni bir strateji olan *cis* düzenleyici haritalama “*cis*-regulatory mapping” ile retinada görme fonksiyonunda önemli rolü olan yeni bir gen (*Male Germ Cell-Associated Kinase, MAK*) tanımlandı. Çalışmada kullanılan temel strateji ve metodoloji aday genlerin keşfinde yeni bir yaklaşım olarak *The American Journal of Human Genetics* dergisi tarafından aşağıdaki sunum ile bilim dünyasına duyuruldu.

### Filter by Binding



Retinal degeneration is a genetically heterogeneous phenotype; such heterogeneity can make diagnosis and screening difficult. Exome sequencing is certainly contributing to the identification of causative mutations in Mendelian disorders, but the huge number of variants that result from such analyses needs to be filtered effectively to be useful. In this issue, **Özgül and colleagues** demonstrate the utility of using biological evidence to narrow the list of candidate variants in individuals with retinal degeneration by focusing on genes that contain binding sites for the transcription factor CRX, which is known to regulate gene expression in photoreceptors.

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen çalışma, altyapısı Devlet Planlama Teşkilatı tarafından desteklenerek oluşturulan Hacettepe Üniversitesi Metabolizma Araştırma Laboratuvarında yürütüldü.

Üniversitemiz araştırmacıları, Türk hastada yapılan ekzom dizileme ve filtreleme analizleri sonucunda aday genin tanımlanması ve hastalık nedeni olan mutasyonun gösterilmesinin ardından Radboud Üniversitesi ve Avrupa Retina Hastalıkları konsorsiyumu ile işbirliği yaparak bu yeni genin (*MAK*) farklı populasyonlarda da retinitis pigmentosadan sorumlu olduğu gösterildi. Washington Üniversitesi araştırmacıları araştırmaya fonksiyonel çalışmalar ve yeni tanımlanan *MAK* geninin retinadaki işlevinin aydınlatılması için teknik ve bilimsel katkı sağladılar.

### Retinitis Pigmentosa Genetiğinin Aydınlatılmasında Yeni Bir Strateji

Retinitis pigmentosa (RP) ile ilgili bugüne kadar çok sayıda genetik lokus tanımlanmasına rağmen % 60'dan fazla RP vakasının genetik nedeni henüz bilinmemektedir. Retina dejenerasyonu gibi genetik heterojenite gösteren hastalıklarda moleküler tanı koyulması son derece zordur. Son yıllarda yeni aday genlerin belirlenmesinde kullanılmaya başlanan ve genomda tüm protein kodlayan dizilerin sekanslanmasını hedefleyen ekzom dizileme yöntemi ve filtreleme ile aday gen belirlenmesi bu çalışmada başarı ile uygulanmıştır. Ekzom dizilemede yaşanan büyük zorluk, çok kapsamlı bir verinin ayıklanarak hastalıktan sorumlu patolojik allelin ortaya çıkarılmasıdır. Bu çalışmada araştırmacılar retinada aktif rolü olan bir transkripsiyon faktörünün bağlandığı dizilerden yola çıkarak biyoinformatik araçlarla genomdaki farklı nükleotit değişikliklerini filtreleyerek aday bir gen belirlemeyi başarmışlardır. Sonuç

olarak gözün retina tabakasında eksprese olan yeni bir gen olan MAK (*Male Germ Cell-Associated Kinase*) geni tanımlanmıştır. Bu gendeki mutasyonların MAK protein ürününde kinaz aktivitesi kaybına yol açarak retinada fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda geliştirilen ileri teknoloji ve detaylı veri analizi gerektiren genetik çalışmaların ülkemizde de yapılabilmesi, genetik hastalık sahibi olan fakat ailesinde başka etkilenmiş birey olmadığı için klinik sınıflandırma ve moleküler tanıda zorluk yaşanan hastalarımız için umut vadetmektedir. Yeni genlerin tanımlanması aynı zamanda çok hızlı bir şekilde hastalık patofizyolojisinin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesinin de önünü açmaktadır.

