

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF, beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır.
- Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir.
- Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesiftir.
- KF geni 7. kromozomun q22-31 bölgesindedir.
- KF geninden 1.480 amino asitlik KFTR olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir.
- KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır.
- KF geninde en sık görülen mutasyon F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesiyonu) olup, bu mutasyon kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkla görülürken güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür.

Hastalığın Görülme Sıklığı ve Taşıyıcılık Oranı

Andersen tarafından 1938 yılında pankreasın kistik fibrozisi olarak adlandırılan, günümüzdeki yaygın kullanımı ile, kistik fibrosis (KF), beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır [1]. Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesif olup, görülme sıklığı 1/2.000-3.500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir [2]. Örneğin İngiltere'de insidans 1/2.500 ve taşıyıcılık oranı 1/25 iken Asya ve Afrikalı'larda hastalık daha nadir görülmektedir [3]. Bazı popülasyonlarda KF'in yüksek olması, heterozigot avantajı ile açıklanabilmektedir. KF için heterozigot bireylerin, kolera ve tifo gibi hastalıklarda ortaya çıkan diyare ile daha az klor kaybettikleri için yaşamlarını sürdürebilecek bir avantaja sahip oldukları düşünülmektedir [4-6]. KF'in değişik ırklardaki görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranı Tablo 1'de verilmiştir.

KF Geninin Klonlanması

Klinik olarak iyi tanımlanmış KF alleleri ile yapılan bağlantı analiz çalışmaları sonucunda 1989 yılında hastalıktan sorumlu olan gen tanımlandı (7q31.3) [7,8] (Şekil 1).

Tablo 1. KF'in değişik popülasyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranı

	Görülme sıklığı	Taşıyıcılık oranı
Beyazlar	1/3.330	1/29
Hispanikler	1/9.000	1/46
Afrikalı Amerikalılar	1/15.000	1/60
Asyalı Amerikalılar	1/32.100	1/90

KF Geni ve KF Transmembran Regulator Proteini

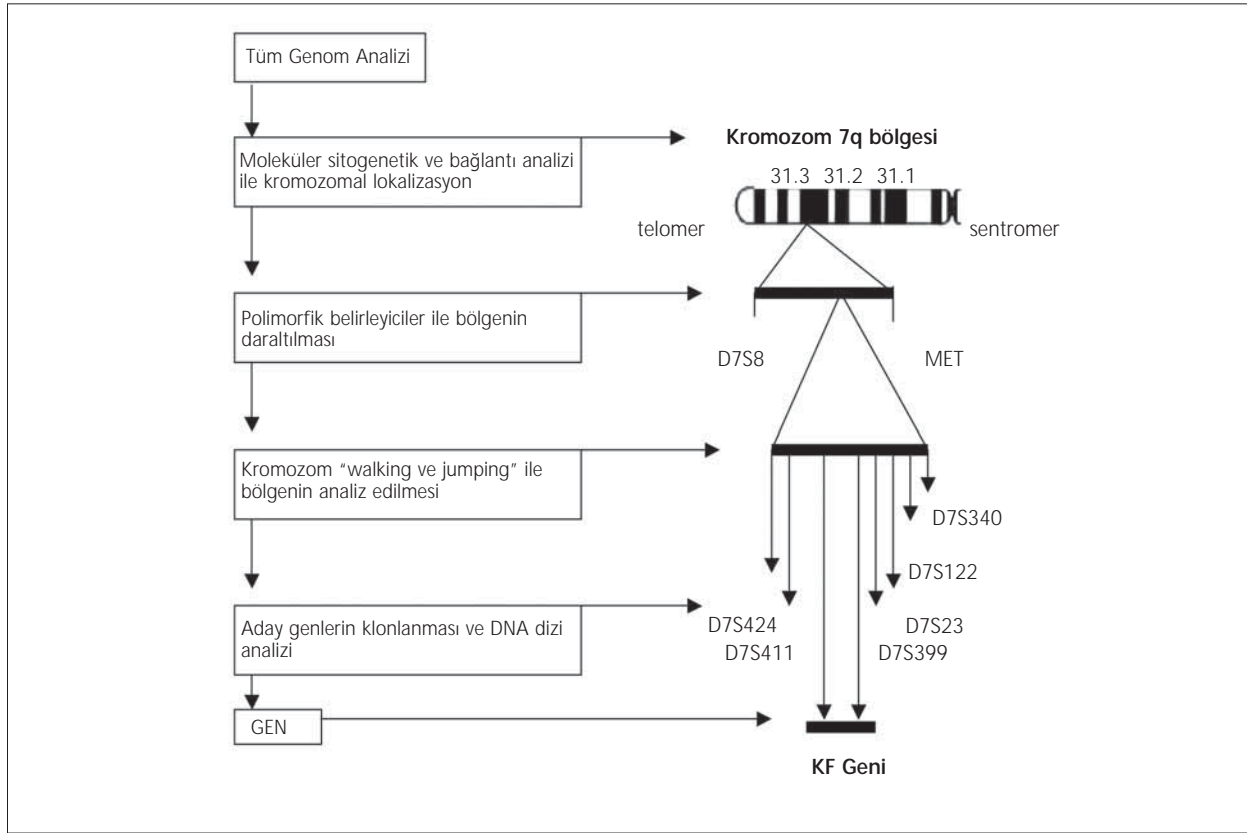
KF geninden 1.480 amino asitlik Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir [9]. KFTR proteini, havayolu epiteli, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır.

KFTR proteini; iki transmembran domain, iki nükleotid bağlama domaini (NBD) ve bir düzenleyici R domaini olmak üzere beş domain içermektedir (Şekil 2). KFTR proteini epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden birisidir [10]. Solunum yolu epitel hücre membranlarında klor kanalı olarak işlev yapmakta ve diğer iyonların transportunu düzenlemektedir. KFTR proteininin nükleotid bağlama bölgesine bağlanan ATP'nin hidrolizi ile, R domaini fosforlanmakta böylelikle kanalın açılıp kapanması sağlanmaktadır (Şekil 2). KFTR proteininin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipik ifadesinde farklılıklar görülmektedir (Tablo 2) [11,12].

KFTR proteini birçok hücrede bulunmasına rağmen KFTR proteinin bozuk olduğu durumlarda en çok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Akciğerlerde, bozuk KFTR proteini apikal membranlardan klor transportunun bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca Na⁺ kanallarından (ENaC) ve bazolateral Na⁺/K⁺ ATPaz pompalarından epitel hücrelerine Na⁺ emilimini arttırmaktadır [13]. İyon transportundaki bu değişiklikler, su emiliminde bir artışa neden olurken, solunum yolunun yüzeyinde sıvı azalmasına ve mukosilyer klirensin azalmasına neden olmaktadır.

KFTR Mutasyonları

KFTR geninde günümüze kadar 1604 mutasyon tanımlanmıştır (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). Bu mutasyonların tipleri Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 1. 7.kromozom q22-31 bölgesinin pozisyonel klonlanması ile KF geninin tanımlanması

Tablo 2. KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi

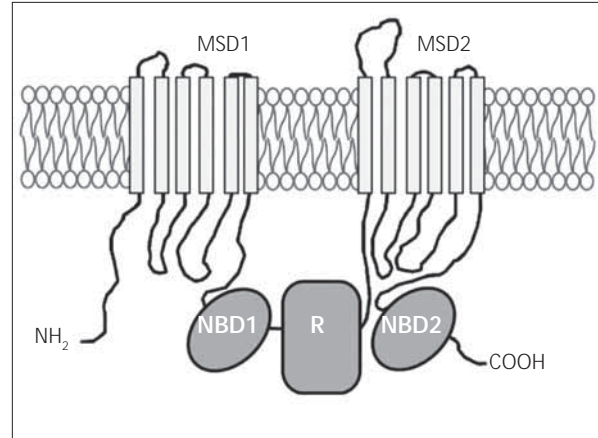
KFTR Aktivitesi	Kistik Fibrozisin Fenotipik İfadesi
≤%1	Klasik KF hastalığı
≤%4.5	İlerleyici akciğer hastalığı
≤%5	Ter testi bulgularında değişiklik
≤ %10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu)
%10-49	Bilinen bir anomali yok
%50-100	Bilinen bir anomali yok (asemptomatik taşıyıcılar)

KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır.

I. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına neden olduklarından kısa KFTR protein sentezine neden olurlar. Tam olmayan KFTR proteininin klor kanal aktivitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur [14].

II. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içindeki trafiğinin bozulmasına neden olurlar. KFTR proteini membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalları oluşmamaktadır.

III. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin hücre içindeki trafiğinin aksamasına neden olurlar. KFTR proteinleri hücrenin apikal yüzeyine ulaşabilmektedir.



Şekil 2. KFTR proteini: 222-243. amino asitler arası 1. transmembran domaini, 433-584. amino asitler arası NBD1, 590-831. amino asitler arası R domaini, 1135-1155. amino asitler arası transmembran domain 2, 1219-1382. amino asitler arası NBD2

Tablo 3. KFTR geninde tanımlanan mutasyon tipleri

Mutasyon Tipi	Sayısı	Sıklığı %
Yanlış anlamlı mutasyon	667	41.58
Çerçeve kayması	258	16.08
"Splicing"	203	12.66
Anlamsız mutasyon	153	9.54
Küçük delesyon	32	2.00
Büyük delesyon	45	2.81
Promotor	8	0.50
Nükleotid değişiklikleri	236	14.71

Tablo 4. Bazı Avrupa ülkelerinde sıklığı %1'den fazla olan mutasyonların oranları

	Avusturya	Belçika	Cek Cumh.	Danimarka	Estonya	Fransa	Almanya	İtalya	İspanya	Hollanda	Türkiye	İngiltere
F508del	63.7	75.5	71.6	87.2	54.0	66.8	73.2	51.1	54.4	74.4	34.8	75.3
N1303K		2.9	3.0	1.0		1.4	1.2	4.8	2.5		6.4	
G542X	2.1	2.7	2.2			3.1	1.2	4.8	7.7	1.3	2.8	1.7
W1282X		1.5						1.2				
394delTT				1.9	15.0							
G551D	1.1						1.3					3.1
1677delTA											2.8	

Tablo 5. Toplumumuzdaki KFTR mutasyon oranları

Mutasyonlar	Sıklığı %
delF508	25.22
1677delTA	5.22
N1303K	4.25
2789+5G-A	3.05
G85E	3.82
G542X	2.62
2183AA-G	2.07
R334W	1.4
W1282X	1.0
Diğerleri	≤ 1

IV. Grup mutasyonlar: KFTR proteini hücrenin apikal yüzeyine ulaşmakta fakat kanal aktivitesi tam değildir.

V. Grup mutasyonlar: Azalmış KFTR kanal aktivitesine neden olmaktadır.

KFTR geninde en sık görülen mutasyon F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesyonu) dir. Bu mutasyon kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkla görülürken güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür [15]. Bazı Avrupa ülkelerine ait mutasyon sıklıkları Tablo 4'te verilmiştir [16].

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Tanı laboratuvarlarında INNO-LiPA, CFTR17 ve CFTR19 kitleri kullanılarak 36 KFTR mutasyonunun taranması ile yapılan bir çalışma sonucunda toplumumuzda sık görülen mutasyonların oranları Tablo 5'te verilmiştir [17,18]. Bu 36 mutasyonun taraması sonucunda mutasyon saptanamayan alleller için doğum öncesi tanı işleminde KFTR geninde bulunan polimorfik belirleyiciler (IVS6a-GATT, TUB18: intron 18 3601-65 A/C, TUB20: intron 20 4006-200 A/C) ile indirekt tanı analizi yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child.* 1946 1;72:62-80.
- Romeo G, Devoto M, Galletta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Hum Genet* 1989; 84: 1-5.

- Beaudet AL, Kazazian HH Jr. Statement from the National Institutes of Health Workshop on Population Screening for the Cystic Fibrosis Gene. *New Eng J Med* 1990; 323: 70-1.
- Jorde LB, Lathrop GM. A test of the heterozygote-advantage hypothesis in cystic fibrosis carriers. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 808-15.
- Rodman DM, Zamudio S. The cystic fibrosis heterozygote-advantage in surviving cholera? *Med Hypotheses* 1991; 36: 253-8.
- Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, et al. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994; 266: 107-9.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Riordan JR, Januzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
- Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256: 530-2.
- Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* 2003;115: 837-50.
- Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice* 1997; 32: 115-8.
- Clain J, Lehmann-Che J, Dugueperoux I, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mutat* 2005; 25: 360-71.
- Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na(+) channel (ENaC) requires CFTR Cl(-) channel function. *Nature* 1999; 402: 301-4.
- Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 471-85.
- Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575-606.
- European Working Group on CF Genetics. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990; 85: 436-45.
- Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 17 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Heredity* 1995; 45: 175-7.
- Dayangac D, Erdem H, Yılmaz E, et al. Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2004; 19: 1094-100.