

# Heterojen Bir Hastalık Grubu: Spinocerebellar Ataksiler, Genetik Yapıları ve Moleküler Tanıları / *A Heterogeneous Group of Disorders: Spinocerebellar Ataxias, Their Genetic Bases and Molecular Diagnoses*

Nazan Saner, A. Nazlı Başak

Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Suna ve İnan Kırac Vakfı,  
Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarı, İSTANBUL

## ABSTRACT

### **A Heterogeneous Group of Disorders: Spinocerebellar Ataxias Genetic Bases and Molecular Diagnoses**

**Scientific background:** Spinocerebellar ataxias (SCAs) are a clinically and genetically heterogeneous group of neurodegenerative disorders that are inherited in an autosomal dominant manner. Population studies in certain geographical areas throughout the world indicate that the prevalence of SCA is 3/100 000. SCAs which are characterized by loss of balance and coordination, are progressive and late-onset disorders. Since the clinical symptoms of SCA subtypes significantly overlap, and since there is a high clinical variation even in each SCA subtype, the diagnosis of SCA patients, based on only clinical features, becomes difficult and complex. In this respect, the identification of the genetic etiology of SCAs is significant for understanding and classifying this group of disorders, and for definite diagnosis of patients. Today, molecular diagnosis of 12 autosomal dominant cerebellar ataxias with defined gene and mutations can be performed. The increase in the number of new ataxia genes suggests the guidance of well-defined clinical signs, neuropathological findings, family history, age of onset and population-specific SCA prevalence in molecular diagnosis.

**Conclusion:** Although there has been no established therapy to prevent

the progression of SCA yet, molecular analysis is required for the confirmation of clinical diagnosis, the rough prediction of clinical course and the family planning. Boğaziçi University experience reveals the importance of clinician-bench scientist cooperation and an intense dialogue for correct and definite SCA diagnosis.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Spinocerebellar ataksiler (SCA'lar) otozomal dominant geçiş gösteren, genetik ve klinik olarak heterojen yapıya sahip bir nörodejeneratif hastalık grubudur. Belli coğrafi bölgelerde yapılan toplum çalışmaları SCA alt-tiplerinin görülme sıklığının dünya genelinde 3/100 000 olduğunu gösterir. Temelde denge ve koordinasyon kaybı ile tanımlanan SCA'lar progresif, geç-başlangıçlı hastalıklardır. SCA alt-tiplerinin klinik bulguları büyük oranda örtüştüğü ve her bir SCA alt-tipi içerisinde bile klinik çeşitlilik gözlemlendiği için, sadece klinik özelliklere dayanarak SCA tanısı koymak güçtür. Bu bağlamda, SCA'ların genetik etyolojilerinin belirlenmesi, bu hastalık grubunun tanımlanması ve sınıflandırılması, hastalara kesin tanı konulabilmesi için önem kazanır. Günümüzde geni ve mutasyonu tanımlanmış olan 12 otozomal dominant serebellar ataksinin moleküler tanısı yapılabilmektedir. Yukarıdaki sayıya gün geçtikçe yeni ataksi genlerinin eklenmesi

**Keywords:** spinocerebellar ataxias, genetic classification, clinical and molecular diagnoses

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

A. Nazlı Başak  
Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Suna ve İnan Kırac Vakfı,  
Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarı 34342, Bebek, İstanbul  
Tel: 0212 359 66 79 Faks: 0212 359 72 98  
basak@boun.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 30.04.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2006

**Anahtar kelimeler:** spinocerebellar ataksiler, genetik sınıflandırma, klinik ve moleküler tanı

moleküler tanı için, klinik özelliklerin, nöropatolojik bulguların, aile öyküsünün, hastalık başlangıç yaşının ve toplumlara özgü SCA dağılımının önemine işaret eder.

**Yorum:** SCA'ların seyrini durduracak tedavi yöntemleri henüz geliştirilememiş olsa da, moleküler analiz klinik tanının doğrulanması, klinik sürecin kabaca tahmin edilmesi, aile planlamasının yapılabilmesi için gereklidir. Boğaziçi Üniversitesi'ndeki deneyimimiz, klinisyen-biyolog işbirliğinin doğru ve kesin SCA tanısı koymadaki önemini göstermektedir.

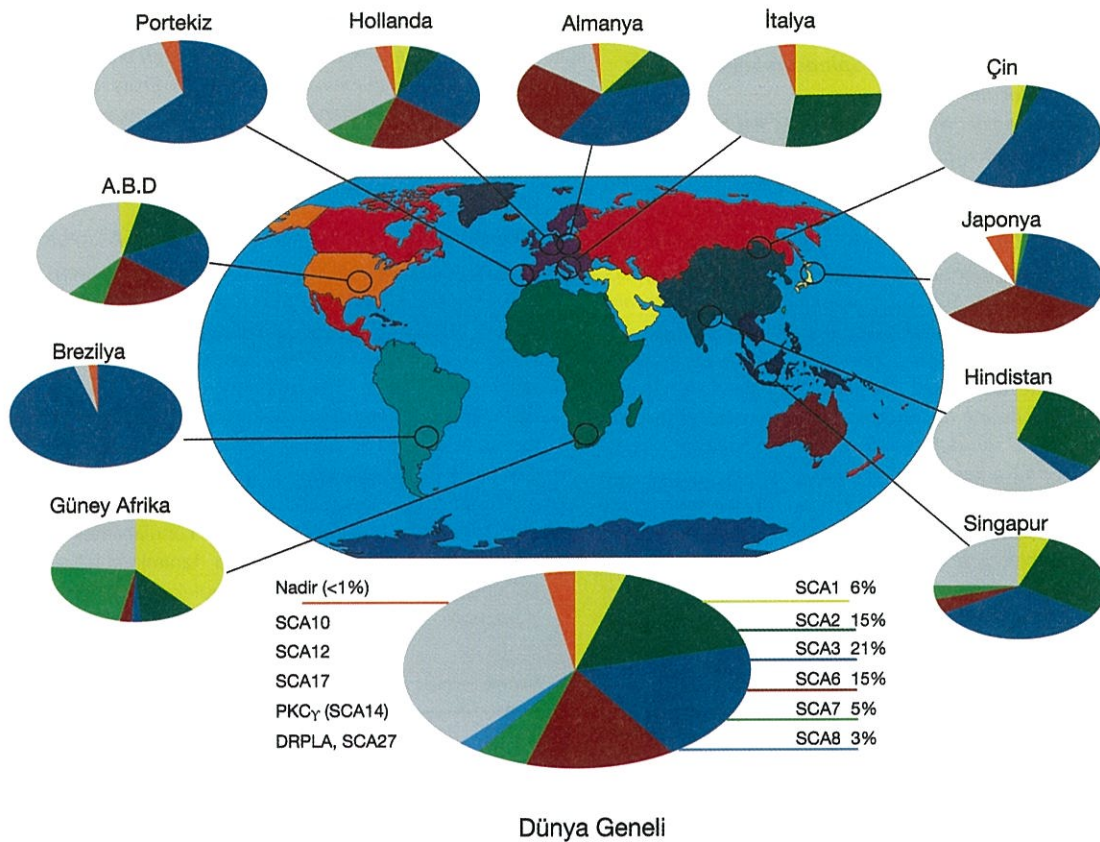
## GİRİŞ

### 1. Spinocerebellar Ataksiler

Spinocerebellar ataksiler (SCA'lar) otozomal dominant geçiş gösteren, genetik ve klinik olarak heterojen yapıya sahip bir nörodejeneratif hastalık grubudur.<sup>1</sup> 19. yüzyılın sonundan modern genetik devrimine kadar nörologlar kalıtsal ataksileri hastalık başlangıç yaşındaki farklılığa, hastalığın seyir hızına, kalıtım şekline ve klinik bulgulara dayanarak anlamaya ve sınıflandırmaya çalıştı.<sup>2</sup> 1982 yılında Anita Harding'in kalıtım şekli ve klinik özellikleri temel alarak yaptığı sınıflandırma büyük oranda kabul gördü.<sup>1</sup>

ADCAI (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias): ekstraserebellar belirtiler gösteren serebellar ataksiler; ADCAII: retinitis pigmentosa ile seyreden serebellar ataksiler; ADCAIII: saf serebellar ataksiler.<sup>3</sup> Genetik etiolojilerinin tanımlanmasıyla birlikte otozomal dominant serebellar ataksiler güncel terminolojide spinocerebellar ataksiler olarak adlandırılmaya başlandı.

**Yaygınlığı:** Belli coğrafi bölgelerde yapılan toplum çalışmaları, SCA alt-tiplerinin görülme sıklığının dünya genelinde 3/100 000 olduğunu gösterir. Çalışmaların sınırlı, ve moleküler tanısı konulamamış SCA hasta sayısının yüksek olmasından dolayı, bu oran gerçek rakamı yansıtmayabilir. Bugün klinik olarak SCA tanısı konmuş hastaların sadece %60-80'inin genetik yapısı tanımlanabilmiştir. SCA'lar çok heterojen bir hastalık grubu olduğundan, SCA alt-tiplerinin görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterir.<sup>3</sup> Örneğin, SCA10 henüz Meksika ve Brezilya dışında görülmemiş olmasına rağmen, bu iki ülkede en yaygın görülen ikinci SCA alt-tipidir.<sup>4</sup> Yeni SCA alt-tiplerinin de tanımlanmasıyla, gelecekte SCA'ların Resim 1'de<sup>5</sup> görülen oranları değişebilir.



Şekil 1. Değişik ülkelerde ve dünya genelinde SCA alt-tiplerinin Dağılımı.<sup>5</sup>

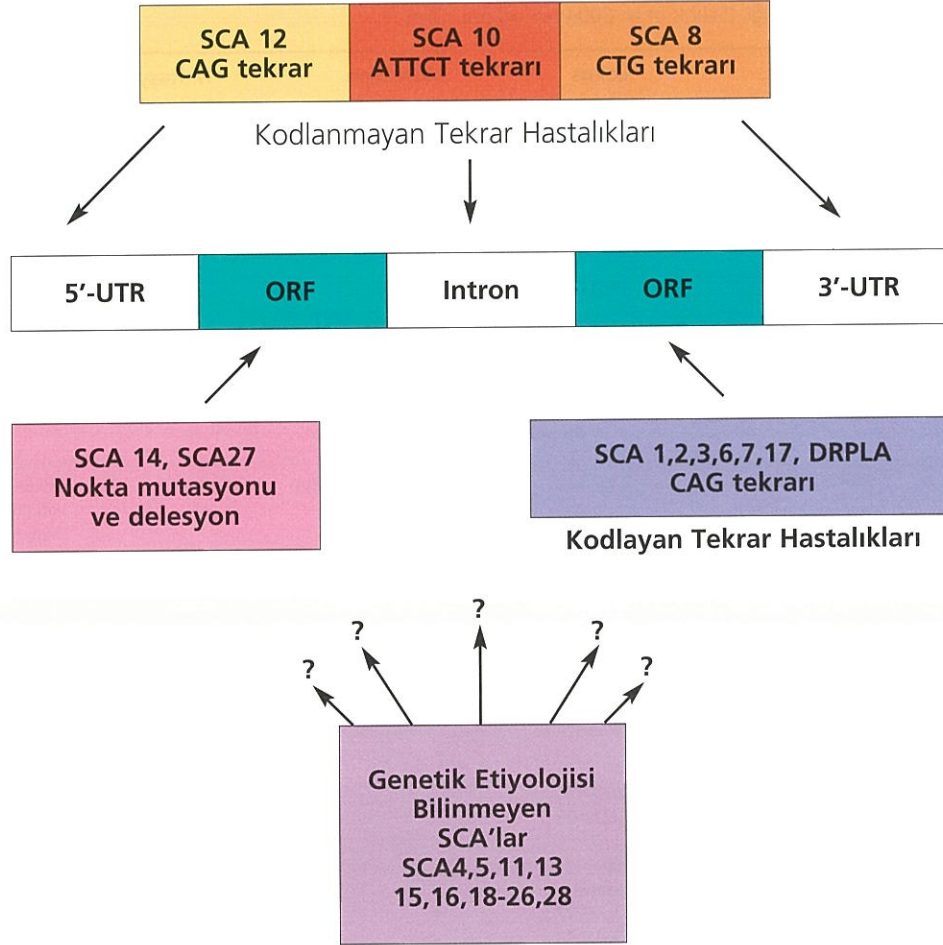
**Tablo 1.** Spinocerebellar Ataksilerin Genetiği. (Schöls et al. 2004'ten adapte edildi.)<sup>3</sup>

Hastalık adı	Gen	Protein	Lokus	Mutasyon	Mutasyon bölgesi	Yorum
SCA1	SCA1	ataksin-1	6p23	CAG tekrar artışı	ekson	
SCA2	SCA2	ataksin-2	12q24	CAG tekrar artışı	ekson	
SCA3	SCA3/MJD	ataksin-3	14q24.3-q31	CAG tekrar artışı	ekson	Machado-Joseph hastalığı ile alelik
SCA4	-	-	16q22.1	-	-	A.B.D., Japonya ve Almanya'daki aileler
SCA5	-	-	11p11-q11	-	-	A.B.D (Lincoln Ailesi) ve Almanya'daki aileler
SCA6	CACNA1A	kalsiyum kanalı -1A alt-ünitesi	19p13	CAG tekrar artışı	ekson	
SCA7	SCA7	ataksin-7	3p21.1-p12	CAG tekrar artışı	ekson	
SCA8	SCA8		13q21	CTG tekrar artışı	3' UTR	Genetik tanı sakıncalı
SCA9						
<b>Bu numara halen boş</b>						
SCA10	SCA10	ataksin-10	22q13	ATTCT tekrar artışı	intron	Bütün aileler Meksika ve Brezilya kökenli
SCA11	-	-	15q14-q21.3	-	-	İngiliz bir aile
SCA12	PPP2R2B		5q31-33	CAG tekrar artışı	5' UTR	
SCA13	-	-	19q13.3-q13.4	-	-	Fransız bir aile
SCA14	PRKCG	Protein Kinaz CA	19q13.4-qter	Nokta, delesyon	ekson	
SCA15	-	-	3p24.2-pter	-	-	Avustralyalı bir aile
SCA16	-	-	8q22.1-q24.1	-	-	Japon bir aile
SCA17	TBP	TATA'ya bağlanan protein	6q27	CAG tekrar artışı	ekson	
SCA18	-	-	7q22-q32	-	-	İrlandalı-Amerikan bir aile
SCA19	-	-	1p21-q21	-	-	Hollandalı bir aile, SCA22 ile alelik olabilir
SCA20	-	-	11	-	-	
SCA21	-	-	7p21-15	-	-	Fransız bir aile
SCA22	-	-	1p21-q23	-	-	Çinli bir aile, SCA19 ile alelik olabilir
SCA23	-	-	20p	-	-	Hollandalı bir aile
SCA24	-	-	Rezerve	-	-	
SCA25	-	-	12p13.31	-	-	Fransız bir aile
SCA26	-	-	19p13.3	-	-	Norveçli bir aile
SCA27	FGF14	Fibroblast Büyüme Faktörü 14	13q34	Nokta, delesyon	ekson	Alman bir aile Hollandalı bir aile İtalyan bir aile
SCA28	-	-	18p11-q11	-	-	
DRPLA	DRPLA	atrofin-1	12p13.31	CAG tekrar artışı	ekson	

**Fenotipi:** SCA'lar yavaş seyreden, geç-başlangıçlı bir hastalık grubudur, ve temelde denge ve koordinasyon kaybı ile tanımlanırlar. Başlangıç yaşı farklı SCA alt-tiplerine göre değişse de, hastalık genelde 30-40'lı yaşlarda görülür, ve ölüm hastalık başlangıcından 10-20 sene sonra gerçekleşir.<sup>6</sup> SCA'ların nörolojik bulguları arasında sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, nistagmus, oftalmopleji ve pigmental retinopati gibi okulomotor bozukluklar; parkinsonizm, distoni, tremor, diskinezi, miyoklonus ve kore gibi hareket bozuklukları, piramidal bulgular, kognitif bozukluk, nöbetler ve periferik nöropati yer alır.<sup>1</sup> Değişik SCA alt-tipleri beyin farklı bölgelerini etkilediğinden Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI), klinik bulgulara destek olarak, SCA tanısı konulmasında yardımcı olur. Fakat hastalığın erken dönemlerinde çekilen MRI normal görünebileceğinden, MRI'nin tanı aracı olarak

kullanılmaması gerekir. SCA hastalarında beyin MRI'si ile gözlenebilen nörodejenerasyon şekli spinal atrofi, olivo-pontoserebellar atrofi ve kortikal serebellar atrofidir.<sup>3</sup>

**Genetik Olarak Sınıflandırılması:** Günümüzde Dentatorubropallidoluzyan Atrofi (DRPLA), SCA1-8, 10-19, 21-23 ve 25-28 alt-tiplerinin her biri özgün bir genomik lokusa haritalanmış ve kronolojilerine göre HUGO (Human Genome Organization, [www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/](http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/)) tarafından numaralandırılmıştır. Fakat bunlardan sadece DRPLA, SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 27 alt-tiplerinin genleri bellidir. Diğer hastalıklar kısıtlı ailelerde geniş bir aralığa haritalanabilmiştir. İlgili lokusların daraltılması ve potansiyel genlerin belirlenebilmesi için geniş aileler bulunarak bağlantı çalışmalarının yapılması gereklidir (Tablo 1).



Şekil 2. Spinocerebellar Ataksilerin Türleri. (Schöls et al. 2004'ten adapte edildi.)<sup>3</sup>

SCA'lar mutasyonun tipine ve gen içerisindeki yerine göre sınıflandırılabilirler. Pentanükleotid tekrar artışı sonucu ortaya çıkan SCA10; nokta mutasyonları ve delesyonlar sonucu ortaya çıkan SCA14 ve SCA27 dışında mutasyonu belli olan bütün SCA'lar trinükleotid tekrarı hastalıklarıdır. Tekrar artışı hastalıkları, tekrarların gen içerisindeki yerine göre kodlayan ve kodlamayan tekrar hastalıkları olarak iki büyük gruba ayrılırlar.<sup>7</sup> SCA1, 2, 3, 6, 7 ve 17 tipleri birinci grupta, SCA8, SCA10 ve SCA12 tipleri ise ikinci grupta yer alır (Resim 2).

### A. Kodlayan Bölgelerdeki CAG Tekrar Artışı Sonucu Ortaya Çıkan SCA'lar:

SCA hastalarının %62'sinin genetik etiyojisini bu grupta yer alan hastalıklar açıklar (Resim 1). DRPLA, SCA1, 2, 3, 6, 7 ve 17, ilgili genlerin ekson bölgelerindeki CAG tekrar artışı sonucunda ortaya çıkar. CAG dizisi glutamin amino asidini kodladığı için, bu hastalıklar aynı

zamanda poliglutamin hastalıkları olarak da adlandırılırlar. Patolojik ve normal tekrar sayısı aralıkları hastalıklara özgüdür.<sup>6</sup> Bu grupta görülen tekrar artışlarının sayısı kodlamayan tekrar hastalıklarına göre daha küçüktür.<sup>8</sup> Antisipasyon, nesilden nesile geçişte CAG tekrar sayısının artması ile ters orantılı olarak, hastalık başlangıç yaşının düşmesi ve hastalık fenotipinin ağırlaşması şeklinde görülür.<sup>3</sup> Poliglutamin hastalıklarında kuşaklar-arası genetik instabilite babadan geçişte daha siktir. Toksik işlev kazanma mekanizması bu hastalıkların patogenezleri için önerilen bir modeldir. Artış gösteren poliglutamin dizisi proteine hücre için toksik yeni işlevler kazandırır. Bu durum zamanla, nöronun işlev bozukluğuna ve ölümüne yol açar. Kodlayan tekrar hastalıklardan sorumlu genler beyinle birlikte pek çok dokuda anlatım gösterebilir de, patolojileri anlaşılmasınca nedenlerle belirli bir grup nöronla sınırlıdır.<sup>6,8</sup>

## B. Kodlamayan Bölgelerdeki Tekrar Artışı Sonucu Ortaya Çıkan SCA'lar:

Bu grupta yer alan SCA'ların genelde görülme sıklığı çok ender de olsa, bazı toplumlarda bu oran yüksektir. SCA8, SCA10 ve SCA12, sırasıyla 3\_ kodlamayan bölgedeki CTG tekrar artışı, introndaki ATTCT tekrar artışı ve 5\_ kodlamayan bölgedeki CAG tekrar artışı sonucu ortaya çıkar. Bu hastalıklarda tekrar artışı ile hastalık başlangıç yaşı arasında bir orantı kurulamamaktadır.<sup>3</sup> Bu gruptaki tekrar artışlarının boyu ve çeşitliliği kodlayan tekrar hastalıklarına göre daha büyüktür. Kodlamayan tekrar hastalıkları, kendilerine özgü patolojik mekanizmalarını da belirleyen tekrarın dizisi ve gen içerisindeki pozisyonu açısından farklılık gösterebilirler de,<sup>8</sup> genelde gen anlamı bozukluklarına yol açarlar.

## C. Kodlayan Bölgelerdeki Nokta Mutasyonu ve Delesyon Sonucu Ortaya Çıkan SCA'lar:

Yakın zamana kadar mutasyonu bilinen tüm SCA'ların tri- ya da pentanükleotid tekrar artışı sonucu ortaya çıktığı düşünülüyordu. Ancak son yapılan çalışmalar bize nokta mutasyonu ve delesyonun da epizodik olmayan otozomal dominant serebellar ataksilere (SCA14 ve SCA27) yol açabileceğini gösterdi.<sup>9-11</sup> Bu iki hastalığın temelindeki moleküler patogenezin tanımlanması, nörobilimcilere dominant geçişli spinoserebellar hastalıkların karmaşık mekanizmalarının aydınlatılması için yeni bir bakış açısı sundu.<sup>12</sup>

## 2. SCA Tanısı: Klinik ve Moleküler Tanı

Geç-başlangıçlı ataksi, ve otozomal dominant geçiş ile tanımlanan SCA'lar, klinik ve genetik olarak çok heterojen bir nörodejeneratif hastalık grubu olduğundan, SCA tanısı koyabilmek için, hastanın geç-başlangıçlı ataksisi olması, aile öyküsünün bulunması, klinik ve nöropatolojik bulguların tanımlanması ve doğrulayıcı genetik testinin yapılması gereklidir.<sup>13</sup>

**Klinik Tanı:** Klinik olarak ataksi tanısı, koordine hareketlerin (özellikle yürüyüşün) bozulması, dizartri ve nistagmus gibi tipik bulgulara dayanır.<sup>5</sup> Ancak

ataksi tanısının genetik ya da semptomatik nedenlerinin olup olmadığı, hastalığın belirlenebilmesi için araştırılması gereken bir konudur. Ataksi görülen hastalarda SCA tanısı konulmadan önce alkolizm, vitamin eksiklikleri, multipl skleroz, damar hastalıkları, birincil ya da metastatik tümör, ya da gizli over, meme veya akciğer kanserlerine bağlı paraneoplastik hastalıklar, çeşitli toksik maddeler ve hipotiroidizm gibi semptomatik nedenlerin ekarte edilmesi gerekir.<sup>5,14</sup> Ataksi dışında gözlenen diğer klinik bulguların da SCA tanısını desteklemesi önemlidir. Son yıllarda beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesi de SCA tanısının konulabilmesine katkı sağlamıştır. SCA'lar serebellum ile, afferent ve efferent bağlantılarında meydana gelen dejenerasyon ile tanımlanırlar.<sup>3</sup> Ayrıca Tablo 2'de de görüldüğü gibi, SCA alt-tiplerine özgü klinik özelliklerin ve beyinde nörodejenerasyon şekillerinin bulunması, ayırıcı tanı için önemlidir. Jüvenil formları dışında, SCA'ların genelde 30-40'lı yaşlarda görülmesi de, hastalık başlangıç yaşının tanı koymadaki önemini gösterir. Her ne kadar sporadik olgularda çeşitli nedenlerden genetik geçişe rastlansa da, hastalarda pozitif aile öyküsü bulunması SCA tanısını destekleyen bir durumdur.

**Moleküler Tanı:** Uzun bir süre klinik bulgular temelinde sınıflandırılmaya çalışılan otozomal dominant geçişli serebellar ataksiler için moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte yeni bir dönem başladı.<sup>15</sup> SCA'ların genetik olarak temellendirilmesiyle bu hastalıklar için genotip-fenotip ilişkisi kurulmaya çalışıldı; ancak SCA'ların geniş klinik spektrumu, SCA alt-tiplerinin klinik bulgularının büyük oranda örtüşmesi, ve her bir SCA alt-tipi içerisinde bile klinik çeşitlilik gözlenmesi bu ilişkinin kurulmasını zorlaştırdı.<sup>1</sup> Bu bağlamda, DNA'ya dayalı moleküler tanı önem kazandı. Her ne kadar moleküler tanı, ayırıcı ve kesin tanı için kaçınılmaz olsa da, son yıllarda SCA'ya yol açan çok sayıda gen ve mutasyonun bulunması SCA araştırmacılarını yeniden zorlamaya başladı. Bu da, moleküler tanıya rehber olabilmesi için, klinik tanının yanı sıra, toplumlara özgü SCA dağılımının belirlenmesini gündeme getirdi.<sup>3</sup>

**Tablo 2.** Genleri Bilinen SCA Alt-tiplerinin Klinik Bulguları.<sup>3</sup>

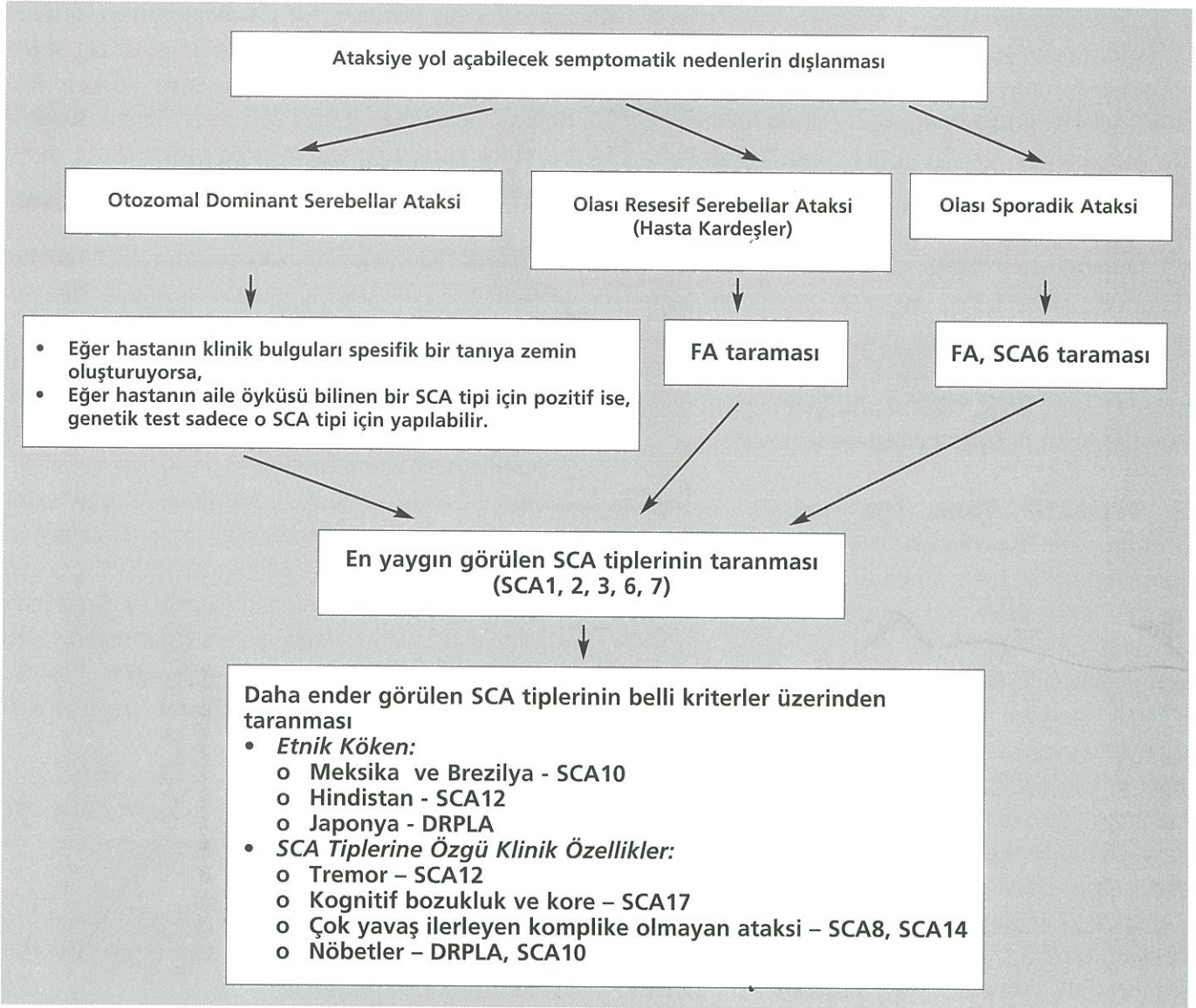
Hastalık adı	Ortalama Başlangıç yaşı	Karakteristik belirtiler	CT / MRI bulguları
SCA1	37 (4-74)	ataksi, dizartri, nistagmus, sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, oftalmopleji, spastisite, PNP, kognitif bozukluk, PMCT ve CMCT'de artış	OPCA
SCA2	32 (1-65)	ataksi, dizartri, sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, hiporefleksi, yalpalama, demans, (nadiren) parkinsonizm	OPCA, spinal atrofi, kortikal atrofi
SCA3	36 (5-70)	ataksi, dizartri, nistagmus, göz kapağı retraksiyonu, diplopi, faciolingual fasikülasyon, distoni, parkinsonizm, restless legs, sıcaklık ayırt etme; başlangıç <35 yaş – ataksi + spastisite, başlangıç >45 yaş – ataksi + PNP	OPCA (hafif) 4. Ventrikülde genişleme
SCA6	52 (30-71)	"saf" ataksi, dizartri, nistagmus, normal yaşam süresi, (genellikle) diplopi, (nadiren ve hafif) PNP, piramidal bulgular	CA
SCA7	35 (0-70)	ataksi, dizartri, pigmental retinopatiye bağlı görme kaybı, sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, piramidal bulgular	OPCA
SCA8	40 (1-73)	ataksi, dizartri, nistagmus, tremor	CA
SCA10	36 (26-45)	ataksi, dizartri, nistagmus, epilepsi	CA
SCA12	35 (8-55)	ataksi, nistagmus, tremor, bradikinezi, hiperrefleksi	CA+serebral atrofi
SCA14	27 (12-42)	(yavaş ilerleyen) ataksi ± baş tremoru ya da (erken başlangıçlı) miyoklonus	CA (vermis)
SCA17	33 (6-48)	ataksi, dizartri, demansla birlikte nistagmus, sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, ya da epilepsi, hiperrefleksi, akinezi, distoni, kore, psikoz, mutizm	CA, bazen genel atrofi
SCA27	34 (27-40)	ataksi, dizartri, nistagmus, tremor, psikiyatrik epizodlar	CA
DRPLA	30 (0-62)	ataksi, başlangıç <20 yaş – miyoklonus, epilepsi başlangıç >20 yaş – koreoatetoz, demans, psikoz	OPCA, serebral beyaz-madde lezyonları

**CA:** Serebellar Ataksi, **OPCA:** Olivopontoserebellar Ataksi, **PMCT:** Periferik Motor İleti Zamanı **CMCT:** Merkezi Motor İleti Zamanı  
**PNP:** Periferik Nöropati

SCA'lar otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalık grubu olmalarına rağmen, sporadik olgulara ve otozomal resesif geçiş gösteren hastalara SCA şüphesi ile yaklaşılmalarının çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Birçok hasta için klinisyenlerden, ya da aile bireylerinden ayrıntılı aile öyküsü elde edilememektedir. Antisipasyon nedeniyle çocuğun ebeveyninden önce hastalık fenotipini göstermesi, ya da ebeveynin, klinik özellikleri göstermeden ölmesi otozomal dominant geçişin görünür olmasını engellemektedir. Babalık sorunu, evlat edinme, yeni mutasyon ve düşük penetrans sporadik olguların ortaya çıkmasına yol açan nedenler arasındadır.<sup>5, 14, 15</sup>

112 sporadik ataksi olgusunun yer aldığı bir çalışmada, bu hasta grubunun %29 oranında Multipl Sistem Atrofi (MSA) taşıdığı ortaya çıkmıştır.<sup>14</sup> MSA, klinik olarak ataksi, parkinsonizm, otonom yetersizliğe bağlı üriner inkontinans ve

ortostatik hipotansiyon kombinasyonu ve hızlı seyir ile tanımlanan sporadik bir nörodejeneratif hastalıktır. MSA'yı diğer ataksilerden ayırt eden nöropatolojik bulgu ise glial sitoplazmik inklüzyonlardır.<sup>16</sup> Aynı hasta grubunda SCA6 (6%), FA (4%), SCA3 (2%) ve SCA2 (1%) de tanımlanmıştır.<sup>(14)</sup> Bir başka çalışmada incelenen 124 sporadik ataksi olgusunda %16 oranında MSA gözlenmiştir. Klinik olarak MSA tanısı konulan hastalarda mutasyon bulunamamıştır. MSA hastaları dışarıda bırakıldığında, genetik geçişli ataksi hastalarının oranı %23'e yükselmektedir. On hasta FA, dokuz hasta SCA6, üç hasta SCA8, bir hasta SCA2 tanısı almıştır. Son olguda, 65 yaşına kadar sağlıklı olan babanın intermedya aleli çocuğa geçerken artış gösterdiği için, çocuk patolojik SCA2 aleli taşımaktadır.<sup>16</sup> Bu durum de novo mutasyon denilen, ailede görülmeyen, ancak hasta bireyin DNA'sında ilk kez rastlanan yeni mutasyonu tarif



Şekil 3. Moleküler Tanıda İzlenmesi Önerilen Yol.<sup>3,5</sup>

eder.<sup>17</sup> Yine aynı çalışmada hastalık başlangıç yaşı 40 ve öncesi olan hastalarda FA'ya neden olan GAA tekrar artışı, hastalık başlangıç yaşı 40 ve sonrası olan hastalarda ise SCA6'ya neden olan CAG tekrar artışı en sık rastlanan mutasyonlardır. Her ne kadar tipik FA klinik bulguları taşıyan hastalar bu hasta grubuna dahil edilmemiş olsa da, sonuç FA fenotipinin sanılandan daha çeşitli olduğunu göstermektedir. SCA6'da ise klinik belirtilerin geç başlangıçlı olması, bu hastalarda aile öykülerinin negatif, ya da belirsiz olmasına neden olur.<sup>16</sup> Sporadik olguları inceleyen her iki çalışma da bu hasta grubunda öncelikle FA ve SCA6 taraması yapılmasının önemini gösterir.

Bu bilgilerin ışığı altında, moleküler tanıda izlenmesi

önerilen yol Resim 3'de şematik olarak gösterilmiştir.<sup>3,5</sup>

**Moleküler Tanının Önemi:** Moleküler tanı her ne kadar hastaya uygulanacak tedaviyi değiştirmese de, klinisyenler ve hastalar çeşitli nedenlerden dolayı bu tanıya gereksinim duyarlar.

1. Hasta birey, yakınlarına kesin tanı konulmuş olsa bile, kendi hastalığını doğrulamak için bu tanıyı isteyebilir.
2. Ailedeki hasta bireylere henüz kesin bir tanı konulmadığında, bireyler
  - hastalığa geri dönüşü olabilen bir neden aramanın yükünden kurtulmak,
  - hastalığın tanımlanmış olmasının verdiği

- psikolojik rahatlık,
- hasta destek ağlarına daha rahat girmek,
  - klinik süreci kabaca tahmin edebilmek,
  - gelecek kuşağa hastalığı geçirme riskini öğrenmek, için bu tanıya ihtiyaç duyabilir.<sup>15</sup>

### Moleküler Tanı Türleri:

**1. Doğrulayıcı Tanı:** Eğer hasta, klinik ve nöropatolojik bulguları taşıyorsa, ve fenotipi bilinen SCA alt-tipleriyle uyum gösteriyorsa, kesin tanı konulabilmesi için doğrulayıcı tanı yapılır. Hastalığın belirtileri görüldüğü taktirde, bu tanı bilgilendirilmiş olur dahilinde her yaşta hastaya yapılabilir.

**2. Prediktif Tanı:** Eğer hastalık belirtileri göstermeyen bir bireyin ailesinde, DNA analizi sonucunda SCA tanısı konmuş yakınları varsa, ve bu nedenle birey %50 risk taşıyorsa, ileride hasta olup olmayacağını öğrenmek için bu tanıyı genetik danışmanlık aldıktan sonra kendi rızasıyla yaptırabilir. Genetik danışmanlık, bireyin ve ailesinin sağlıklı karar verebilmesi için hastalığın doğası, kalıtımı ve etkileri üzerine bilgilendirmeler içerir. Prediktif tanı hastalık başlangıç yaşı, ağırlığı, belirtileri, ya da seyri hakkında kesin sonuç vermez, ve sadece bu amaçla yapılması sakıncalıdır. Prediktif tanı 18 yaşından küçüklerde yapılmaz; tanı sonucunu öğrenme, ya da öğrenmeme hakkını ortadan kaldırdığı, aile içinde ve sosyal yaşamda dışlanma olasılığını arttırdığı için, hastalık belirtilerini göstermeyen çocuklarda prediktif tanı yapılması sakıncalıdır.

**3. Doğum Öncesi Tanı:** Eğer ailede DNA analizi sonucunda SCA tanısı konmuş hasta bireyler varsa,

koryon villüs biyopsisi, ya da amniosentez ile elde edilen hücrelerden çıkartılan fetal DNA'da bu analiz yapılır. Genelde geç-başlangıçlı olan SCA'lar için doğum öncesi tanı talebi çok azdır. Birçok merkez bu tanıyı konu tüm ayrıntılarıyla tartışıldıktan sonra ebeveynlerin kararı doğrultusunda gerçekleştirir.<sup>5</sup>

**Yöntem:** Mutasyonları tanımlanmış SCA'lar tek gene bağlı hastalıklar olduğu için moleküler genetik test, DNA analizini ve direkt mutasyon taramasını içerir.<sup>18</sup> Hastadan alınan kandan DNA izolasyonu yapılır. Klinisyen ve moleküler biyolog diyalogu sonucunda, şüphe duyulan SCA alt-tiplerinin genleri polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) ile çoğaltılır. DRPLA, SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12 ve 17 gibi tekrar artışı sonucu ortaya çıkan hastalıklarda genin her iki alelindeki tekrar sayısını öğrenmek için PCR ürünü poliakrilamid gel elektroforezinde, ya da GeneScan yazılımı kullanılarak daha gelişmiş bir sistem olan kapiler elektroforezde analiz edilir. Her hastalık geninde normal ve patolojik tekrar sayısı aralığı birbirinden farklıdır (Tablo 3).

- Eğer her iki alel için belirlenen tekrar sayıları ilgili genin normal sınırları içinde yer alıyorsa, testin sonucu negatiftir.<sup>15</sup>
- Eğer alellerden biri normal, diğeri ise artışa uğrayarak patolojik sınırlar içinde yer alıyorsa, testin sonucu pozitifdir.
- Eğer artış gösteren alelin tekrar sayısı patolojik aralık sınırındaysa, sonuç vermek için ileri bir araştırmaya ihtiyaç duyulur. Bunun nedenleri arasında tekrar sayılarının belirlenmesindeki 1-2 tekrar hata payı ve sınırdaki tekrar sayılarının

**Tablo 3.** Tekrar Artışı Sonucu Ortaya Çıkan SCA'larda Moleküler Tanı.<sup>5</sup>

Hastalık adı	Tekrar Dizisi	Normal Tekrar Sayısı Uzunlukları	İntermediya Tekrar sayısı Uzunlukları	Patolojik Tekrar Sayısı Uzunlukları
SCA1	CAG	6-44	36-38	39-91
SCA2	CAG	≤30	--	≥(32)33->500
SCA3	CAG	≤47	48-51	53-86
SCA6	CAG	≤18	19	≥(19)20-33
SCA7	CAG	4-35	28-35	≥36->450
SCA8	CTG	15-50	(50-70)	(71)80->800
SCA10	ATTCT	10-22	--	280->4500
SCA12	CAG	7-31(45)	--	55-78
SCA17	CAG	25-44	--	45-63
DRPLA	CAG	≤35	--	48-93



- hastalığa yol açmayabileceği gösterilebilir:
- Eğer ailede aynı tekrar sayısına sahip hasta bireyler varsa, sonuç daha güvenle verilir.
  - Hatta eğer ailede yeterli sayıda hasta birey varsa, bağlantı çalışmaları yapılarak sonuç doğrulanabilir.
  - Eğer hastalık geninde normal sınırlar içerisinde tek bir alele rastlanıyorsa, hastanın ilgili gen için homozigot ve negatif olduğu sonucuna varılabilir. Ancak bu durum diğer alelin çok yüksek tekrar sayısına sahip olmasından ve dolayısıyla PCR ile çoğalamamasından da kaynaklanabilir. Bu da hastanın yanlış-negatif sonuç almasına yol açabilir.<sup>15</sup> Klinik ve nörolojik bulgularına rağmen moleküler tanısı negatif çıkan hastalarda bu karmaşayı ortadan kaldırmak için genomik hibridizasyona dayalı Southern blot analizi yapılabilir.<sup>19</sup>

SCA14 ve SCA27 gibi nokta mutasyonu ve delesyon sonucu ortaya çıkan hastalıklarda, PCR ile çoğaltılan ilgili genler dizilenerek direkt mutasyon taraması yapılır.

### 3. Tedavi Yöntemlerinin Gelişimi

Genetik çalışmalar, SCA'lara neden olan gen ve mutasyonların bulunmasında ve SCA'ların genetik olarak sınıflandırılmasında çok etkili olmuştur. Ancak, özellikle poliglutamin hastalıklarının patolojilerinin anlaşılmasında önemli gelişmeler kaydedilse de, SCA'ların seyrini durduracak, ataksiye yol açan nöron ölümünü engelleyecek, ya da en azından hastalık başlangıç yaşını geciktirecek bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Buna rağmen mikroarray anlatımı ve proteom analizleri gibi yeni teknolojiler sadece etkilenen yolların tanımlanmasında değil, aynı zamanda ilaç dizaynı için gerekli hedeflerin belirlenmesinde de umut vaat etmektedir.<sup>3,15</sup> Bunun yanı sıra, yeni ilaçlar, RNAi ve kök hücre transplantasyonu, SCA hayvan modellerinde, özellikle de transgenik modellerde (*C. elegans*, *Drosophila*, fare) denenilen yeni stratejilerdir.<sup>1</sup>

Düşük penetrans gösteren ve aynı tekrar sayısına

sahip alellerinde bile klinik bulguları heterojen olan hastalıklarda, gelecek beş yıl içerisinde modifiye genlerin ya da epigenetik faktörlerin bulunması hedeflenmektedir. Multipleks reaksiyonların, ve tek bir deneyde birden fazla genin DNA yapısı hakkında bilgi verecek mikroarraylerin geliştirilmesi, hastalık tipinin daha doğru bir şekilde belirlenmesi ve hastalık başlangıç yaşının, belirtilerinin, heterojenesinin ve hastalık seyrinin tahmin edilmesinde umut vaat etmektedir.<sup>19</sup> Tüm bu gelişmeler, SCA'lara yönelik tedavi yöntemlerinin uzak olmadığına işaret etmektedir.

SCA hastalarında genetik tanı, en azından hastalığa özgü klinik belirtilere yönelik tedavilerin geliştirilerek, hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi için çok önemlidir.<sup>3</sup> Bu bağlamda hasta bakımı, semptomatik ilaçların kullanımını, fizik tedavi ve rehabilitasyonu, konuşma terapilerini, günlük yaşam aktiviteleri ve yürüyüşü kolaylaştıracak uygun desteklerin kullanımını, evde, işte, okulda, kamusal alanda hastanın güvenlik tedbirlerinin alınmasını, besin desteğini, genetik ve psikolojik danışmanlığı, hasta destek gruplarına başvuruyu kapsar.<sup>2,20</sup>

### 4. Boğaziçi Üniversitesi Deneyimi

1998 yılında Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde Trinükleotid Tekrarı Hastalıklarının Moleküler Tanısı olarak başlayan çalışma uzun bir süre Huntington Hastalığı (HD), Spinobulbar Müsküler Atrofi (SBMA), DRPLA, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 ve FA tanısını kapsamaktaydı. Yeni SCA gen ve mutasyonlarının bulunmasıyla SCA8, SCA12, SCA14 ve SCA17 tanıları çalışmaya dahil edildi.<sup>21,22,23,24,25</sup>

Boğaziçi Üniversitesinde bu çalışma kapsamındaki sekiz yıllık deneyimiz bize klinisyen-moleküler biyolog işbirliğinin doğru ve kesin SCA tanısındaki önemini gösterdi. İyi tanımlanmış klinik özellikler, doğru nöropatolojik bulgular, detaylı aile öyküsü, doğru tespit edilmiş hastalık başlangıç yaşı kombinasyonu, genelde genetik tanıyı kolaylaştıran

ve kesin sonuca ulaştıran önemli bilgilerdir. Hastanın yaşı, kökeni, aile ağacı ve anne-baba akraba evliliğinin olup olmadığı gibi bilgilerin klinisyen tarafından öğrenilip biyologla paylaşılması, hem hastalığı tanımlamak, hem diğeri aile bireylerinin taşıdığı hastalık riskini öğrenmek, hem de toplumumuzdaki SCA dağılımını tanımlamak açısından önemlidir. Son olarak, moleküler tanı yapılmadan önce bireyin klinisyen ve moleküler biyolog tarafından ortak olarak, hastalığın doğası, kalıtımı ve etkileri üzerine bilgilendirilmesi ve bu konuda rızasının alınması da çalışmanın etik bir çerçevede ilerleyebilmesi açısından çok önemlidir.

Türkiye'nin birçok merkezinden gelen hasta örnekleri ile yürüttüğümüz SCA çalışması, nöroloji uzmanlarıyla, yukarıda çizdiğimiz çerçevede yapacağımız işbirliği ile, daha sağlam bir temelde ve verimli bir şekilde devam edecektir.

**Teşekkür:** Boğaziçi Üniversitesi Araştırma Fonu ve Suna ve İnan Kırac Vakfına çalışmamıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

- Manto MU. The Wide Spectrum of Spinocerebellar Ataxias (SCAs). *Cerebellum*. 2005;4(1):2-6.
- Gomez CM, Subramony SH. Dominantly Inherited Ataxias. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2003;10(3):210-222.
- Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias: Clinical Features, Genetics, and Pathogenesis. *THE LANCET Neurology*. 2004;3:291-304.
- Lin X, Ashizawa T. Recent Progress in Spinocerebellar Ataxia Type-10 (SCA10). *Cerebellum*. 2005;4(1):37-42.
- Bird TD, 2006; Hereditary Ataxia Overview. <http://www.geneclinics.org/profiles/ataxias/details.html>.
- Lima MAC, Pimentel MMG. Dynamic Mutation and Human Disorders: The Spinocerebellar Ataxias. *International Journal of Molecular Medicine*. 2004;13:299-302.
- Usdin K, Grabczyk E. DNA Repeat Expansions and Human Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2000;57:914-931.
- Cummings CJ, Zoghbi HY. Trinucleotide Repeats: Mechanisms and Pathophysiology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2000;1:281-328.
- Chen DH, Brkanac Z, Verlinde CLMJ, Tan XJ, Bylenok L, Nochlin D, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Fernandez M, Cimino PJ, Bird TD, Raskind WH. Missense Mutations in the Regulatory Domain of PKC $\epsilon$ : A New Mechanism for Dominant Nonepisodic Cerebellar Ataxia. *American Journal of Human Genetics*. 2003;72:839-849.
- Brusse E, de Koning I, Maat-Kievit A, Oostra BA, Heutink P, van Swieten JC. Spinocerebellar Ataxia Associated with a Mutation in the Fibroblast Growth Factor 14 Gene (SCA27): A New Phenotype. *Movement Disorders*. 2006;21(3):396-401.
- Dalski A, Atici J, Kreuz FR, Hellenbroich Y, Schwinger E, Zühlke C. Mutation Analysis in the Fibroblast Growth Factor 14 Gene: Frameshift Mutation and Polymorphisms in Patients with Inherited Ataxias. *European Journal of Human Genetics*. 2005;13:118-120.
- van de Warrenburg BPC, Verbeek DS, Piersma SJ, Hennekam FAM, Pearson PL, Knoers NVAM, Kremer HPH, Sinke RJ. Identification of a Novel SCA14 Mutation in a Dutch Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Family. *Neurology*. 2003;61:1760-1765.
- Lau KK, Lam K, Shiu KL, Au KM, Tsoi TH, Chan AYW, Li HL, Sheng B. Clinical Features of Hereditary Spinocerebellar Ataxia Diagnosed by Molecular Genetic Analysis. *Hong Kong Medical Journal*. 2004;10(4):255-259.
- Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T. The Aetiology of Sporadic Adult-Onset Ataxia. *Brain*. 2002;125:961-968.
- Margolis RL. Dominant Spinocerebellar Ataxias: A Molecular Approach to Classification, Diagnosis, Pathogenesis and the Future. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2003;3(6):701-718.
- Schöls L, Szymanski S, Peters S, Przuntek H, Epplen JT, Hardt C, Riess O. Genetic Background of Apparently Idiopathic Sporadic Cerebellar Ataxia. *Human Genetics*. 2000;107:132-137.
- Stine G.J. *The New Human Genetics*. Dubuque, Iowa, Wm. C. Brown Publishers; 1989: 322.
- Pulst SM. Neurogenetics: Single Gene Disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2003;74:1608-1614.
- Tan EC, Lai PS. Molecular Diagnosis of Neurogenetic Disorders Involving Trinucleotide Repeat Expansions. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2005;5(1):101-109.
- Perlman SL. Symptomatic and Disease-Modifying Therapy for the Progressive Ataxias. *The Neurologist*. 2004;10:275-289.
- Ersoy N. Molecular Analysis of the CAG Repeat Length at the IT 15 Locus in the Turkish Population and Molecular Diagnosis of CAG/Polyglutamine Repeat Diseases. MSc Thesis. Boğaziçi University. 1999.
- Ersoy N. Molecular Analysis of Polyglutamine Diseases and Investigation of the Interaction Between Huntingtin and Nuclear Receptor Corepressor. PhD Thesis. Boğaziçi University. 2005.
- Saner N. Spinocerebellar Ataxias 8, 12 and 14 in Turkey: Molecular Bases and Genetic Analyses. MSc Thesis. Boğaziçi University. 2006.
- Pirkevi SC. The Molecular Pathology of Friedreich Ataxia: DNA Analysis and Diagnosis in Turkish Patients. MSc Thesis. Boğaziçi University. 2005.
- Ersoy N, Pirkevi C, Saner N, Başak AN. Trinükleotid Tekrarı Hastalıkları ve Nörodejenerasyonun Moleküler Temeli. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*. 2004;7(1):34-62.