

Nefrotik Sendrom ve Genetik

Nephrotic Syndrome and Genetics

^{1a} Bora GÜLHAN^a,
^{1b} Fatih ÖZALTIN^{a,b}

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi BD,
Ankara, TÜRKİYE
^bHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefrojenetik Laboratuvarı,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:

Fatih ÖZALTIN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi BD,
Ankara, TÜRKİYE
fozaltin@hacettepe.edu.tr

ÖZET Nefrotik sendrom çocukluk çağında sık görülen bir böbrek hastalığı tablosudur ve ağır proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem varlığı ile tanımlanır. Bu klinik tablonun gelişimindeki temel mekanizma glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısal ya da fonksiyonel bozukluğudur. Glomerüler filtrasyon bariyeri; endotel hücreleri, glomerüler bazal membran ve podositlerden oluşur. Hastaların çoğunun steroidde yanıtı iyi iken %10-20'sinde steroidde direnç vardır. Özellikle steroidde dirençli nefrotik sendrom hastalarının kronik böbrek hastalığına ilerleme riski artmıştır. Son 20 yılda, nefrotik sendromun genetik nedenlerini araştıran çalışmalarda büyük bir artış olmuştur. Nefrotik sendrom tanısı alan 0-3 ay arası bebeklerin %60'ında ve 4-12 ay arası bebeklerin %50'sinde hastalıktan sorumlu genetik bir neden tanımlanmıştır. Hastalığa yol açan genetik nedenin tanımlanması önemlidir, çünkü bu sayede böbrek nakli sonrası hastalık tekrarlama riski ve immünosupresif ilaç tedavisine yanıt tahmin edilebilir. Genetik inceleme ile kişiye özgü tedaviler planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom; genetik, tıbbi; glomerüler bazal membran

ABSTRACT Nephrotic syndrome, a common presentation of pediatric kidney disease, is defined as massive proteinuria, hypoalbuminemia and edema. Dysfunction of the glomerular filtration barrier that is composed of endothelial cells, glomerular basement membrane and podocytes, is the main underlying mechanism. While most children have steroid sensitive nephrotic syndrome, approximately 10-20% of the patients have a steroid resistance. In particular, children with steroid resistant nephrotic syndrome are at increased risk of chronic kidney disease. In the past 20 years, there has been an explosion of research regarding genetic causes of nephrotic syndrome. A genetic abnormality can be found in approximately 60% of infants presenting in the first 3 months of life and 50% of the infants presenting between 4-12 months. Identification of the underlying genetic cause is important because it allows prediction of posttransplant disease recurrence and response to immunosuppressive treatment. Personalized treatment would also be possible by identification of underlying genetic abnormality.

Keywords: Nephrotic syndrome; genetics, medical; glomerular basement membrane

Nefrotik sendrom (NS), çocukluk çağının en sık görülen glomerüler hastalık tablosudur. Çocuk nefroloji kliniklerinde, böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalilerinden sonra ikinci sıklıkta rastlanır. Klinik olarak ağır proteinüri (>40 mg/m²/saat veya spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mg), ödem ve hipoalbuminemi ile karakterizedir. Farklı coğrafi bölgelerde değişimle birlikte insidansının, 1,5-6,9/100.000 çocuk ve prevalansının 16/100.000 çocuk olduğu bildirilmiştir. Kortikosteroidler temel tedavi seçeneğidir. Hastalık başlangıcında verilen steroid tedavisine yanıtına göre steroidde duyarlı ("sensitive") nefrotik sendrom (SSNS) (%80-90) ve steroidde dirençli ("resistant") nefrotik sendrom (SRNS) (%10-20) olarak iki grupta incelenir.¹ Özellikle SRNS hastalarının tedavisi zordur, çünkü bu hastaların %20-40'ı 10 yılda son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerler.² Bu yazıda SSNS ve SRNS hastalarında genetik nedenlerin rolü özetlenmiştir.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Gülhan B, Özaltın F. Nefrotik sendrom ve genetik. Sever FL, editör. Çocuklarda Nefrotik Sendrom. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.28-38.

GLOMERÜLER FİLTASYON YAPISI

Nefrotik sendrom; glomerüler kapiller duvarın seçici geçirgenliğinin bozulması sonucunda proteinlerin idrarla kaybedilmesinden kaynaklanan klinik bir tablodur. Bu nedenle glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısının anlaşılması NS gelişimini anlamak için ön şarttır.

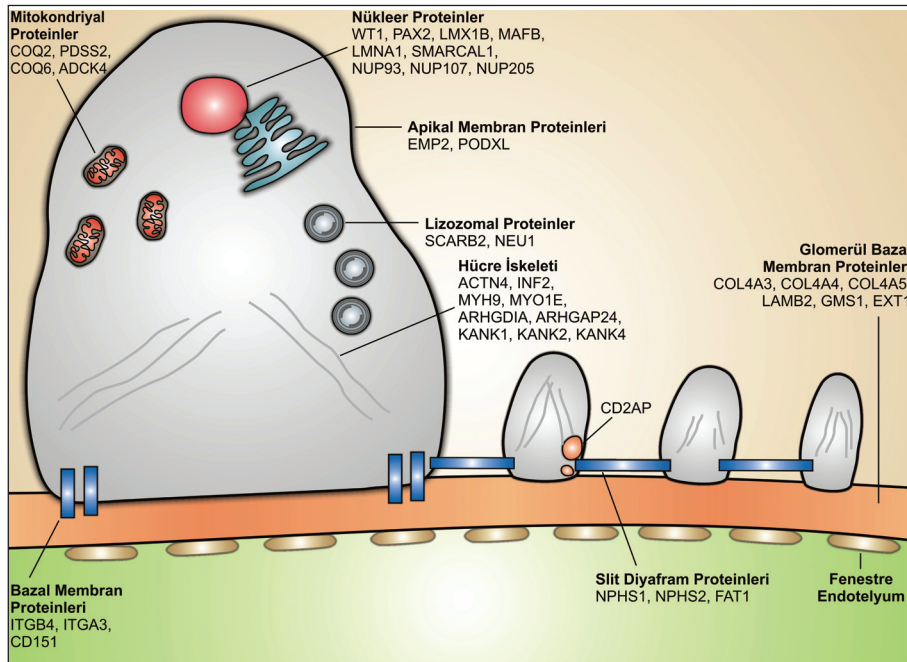
Glomerül; mezangiyal, endotelial, podosit (visseral epitelyal) ve pariyetal epitelyal hücrelerden oluşur. Ayrıca bu yapı mezangiyum, glomerüler bazal membran (GBM) ve Bowman bazal membran adı verilen 3 tip matriks tarafından desteklenir. Böbreğin filtrasyon aparatı ise 3 temel bileşenden oluşur: fenestre endotel hücre tabakası, GBM ve visseral epitel (podosit) tabakası (Şekil 1). Bu yapının korunmasında çok önemli bir yere sahip olan podositler yüksek oranda özelleşmiş ve terminal olarak farklılaşmış hücrelerdir. Podositler; belirgin bir çekirdeği, iyi gelişmiş Golgi hücre sistemi, bol miktarda endoplazmik retikulumu ve mitokondrisi olan hücrelerdir. Hücre ana yapısındaki bol miktarda organel varlığı bu hücrenin anabolik ve katabolik aktivitesinin yoğun olduğuna işaret eder. Bu hücrelerin glomerüler kapiller yumağı saran, “ayaksı çıkıntı” adı verilen sitoplazmik uzantıları vardır. Hücre yapısından farklı olarak ayaksı çıkıntılarda çok az sayıda organel vardır. Ancak ayaksı çıkıntılarda membranın hemen altında mikrofilamanlar yoğun olarak bulunur. Farklı podositlerin ayaksı çıkıntılarını iç içe geçmiş bir şekilde endotel tabakasını sarar. İki ayaksı çıkıntı arasında 25-40 nm ge-

nişliğinde boşluklar (slit) bulunur. Bu boşluklar slit diyafram (SD) adı verilen nefrin ve nefrinle ilişkili moleküller tarafından oluşturulan membran ile kapatılmıştır. Nefrin ve diğer yapısal proteinlerle, aktin temelli hücre iskeleti arasında aracı proteinler (CD2-ilişkili protein (CD2AP), zonula okludens-1, β -katenin, Nck ve p130Cas gibi) ile sağlanan aktif ve dinamik bir ilişki vardır. Glomerüler filtrasyon bariyerinin en önemli ve kritik iki kısmı SD ve podositlerdir. Bu iki yapı glomerüler antiproteinürik mekanizmanın kalbini oluşturur (Şekil 1).³

STEROİD REZİSTAN NEFROTİK SENDROM (SRNS)

Patojenik varyantlarının SRNS'ye yol açtığı gösterilen ilk gen nefrin proteinini kodlayan *NPHS1* genidir.² Bu gendeki mutasyonların Fin tipi konjenital nefrotik sendroma (KNS) yol açtığı ilk kez 1998 yılında gösterilmiştir.⁴ *NPHS1* geninin tanımlanmasından sonra proteinüri ile seyreden böbrek hastalıklarında dikkatler podosit biyolojisi üzerinde yoğunlaşmış ve son 20 yılda gen keşiflerinde bir ivme yaşanarak mutasyonları SRNS ve/veya fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS) yol açtığı gösterilen 50'den fazla gen tanımlanmıştır.² Tüm bu gelişmeler, podosit biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde SRNS gen varyasyonlarının saptanma oranı hakkında farklı rakamlar bildi-



ŞEKİL 1: Böbreğin filtrasyon mekanizmasında yer alan yapılar.

rilmiştir. Uluslararası PodoNet kayıt sisteminde yaşları 0-20 yıl arasında değişen 227 hastada mutasyon saptanma oranı %11 olarak belirtilmiştir.⁵ Trautman ve ark. 1174 SRNS hastasında mutasyon saptama oranını %23.6 olarak bildirmiştir.⁶ Bir diğer çalışmada 25 yaşından önce SRNS tanısı alan hastaların %29.5'inde, 18 yaşından önce tanı alan hastaların %31.2'sinde mutasyon saptanmıştır.⁷ SRNS'de hastalık başlangıç yaşı küçüldükçe mutasyon saptanma oranı artar. Santin ve ark. KNS (hastalık başlangıç yaşı 0-3 ay) hastalarının tamamında, infantil NS (hastalık başlangıç yaşı 4-12 ay) hastalarının %57'sinde, çocukluk çağı NS hastalarının %24-36'sında, adolesan başlangıçlı NS hastalarının %25'inde ve erişkin başlangıçlı SRNS hastalarının ise %14'ünde mutasyon saptandığını rapor etmiştir.⁸

SLİT DİYAFRAM PROTEİNLERİ

Nefrin

Glomerüler SD'nin en önemli yapısal proteini olan nefrini kodlayan 19q13.1 kromozom bölgesinde bulunan *NPFS1* genindeki mutasyonlar KNS hastalarının %40-60'ının nedenidir. Bu mutasyon sonucunda antenatal dönemden itibaren nefrotik düzeyde proteinüri oluşur. Hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri dışında prematürite, genişlemiş plasenta, maternal alfa-fetoprotein düzeyinde yükselme görülür. Etkilenen bebekler birkaç yıl içinde SDBH'ya ilerler. Bu gendeki mutasyonlar otozomal resesif olarak kalıtılır ve Finlandiya'da sık görülür. Buradaki insidansı 1/8200 canlı doğumdur. Fin toplumunda hastaların %90'ında başlıca iki mutasyon görülür. Bu mutasyonlardan daha sık görüleni Fin major (p.L41fsX90), daha az görüleni Fin minör (p.R1109X) olarak isimlendirilir. Her iki mutasyon da erken stop kodon oluşturarak translasyonu durdurur. Bunun sonucunda nefrin proteini oluşamaz. Daha sonraki çalışmalarda Fin major ve Fin minör dışı *NPFS1* mutasyonlarının Fin popülasyonu dışında diğer etnik gruplarda KNS'in en sık nedeni olduğu ortaya konmuştur. Ülkemizden konu ile ilgili yapılan çalışmada en sık mutasyonun c.3478C>T (p.Arg1160Ter) olduğu bildirilmiştir.^{9,10} "Missense" mutasyonlar sonucunda nefrin mutasyonunun katlanmasında problem görülür ve bu durum intraselüler nefrin transportunda hatalara yol açarak SD'de nefrin yokluğuna neden olur. Bu nedenle "missense" mutasyonlar da ağır bir kliniğe yol açabilir. Farelerde yapılan çalışmalarda nefrin proteininin santral sinir sistemi, pankreatik beta hücreleri ve testiste de bulunduğu saptanmıştır. Ancak nefrin mutasyonu olan hastalarda ekstrarenal bulgular beklenmez. Fin tipi KNS'de böbrek fetal hayatta normal gelişimine başlar. 16-22 gestasyon haftasında glomerüllerde ışık mikroskopisinde

görülebilen değişiklikler ve tübüllerde genişleme gözlenir. Elektron mikroskopisinde glomerüllerde ayaklı çıkıntılarda silinme olur. Doğumda nefrin mutasyonu taşıyan böbrekler aynı yaşta sağlıklı böbreklere göre iki kat büyüktür. Glomerüllerde mezangiyal matriks artışı ve mezangiyal hiperselülarite gözlenir. Zamanla Bowman kapsülünde fibrotik kalınlaşma ve glomerüler skleroz görülür. İlk 1-2 yıl içinde de interstisyel fibrozis ve skleroze glomerül etrafında lenfosit infiltrasyonu ortaya çıkar.¹¹

Podosin

NPFS2 geni tarafından kodlanan podosin, SD'de nefrinin yerleşmesi için gerekli olan bir transmembran proteindir.⁹ Bu nedenle podosin mutasyonlarında nefrin ifadesi de bozulur. Podosin gen mutasyonları KNS'li hastaların %10.6'sında ve daha büyük FSGS'li çocukların %10-40'ında altta yatan nedendir.⁹ Homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlarında 6 yaşından önce SRNS gelişir. Bu hastalarda böbrek biyopsisinde FSGS gözlenir. Şu ana kadar 120'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Avrupa popülasyonunda p.R138Q mutasyonu sık görülür. Türk toplumunda doğu ve güneydoğu Anadolu bölgesinde en sık görülen mutasyon p.P118L'dir Aynı zamanda p.R229Q gibi polimorfizmler de tanımlanmıştır. Bu polimorfizmde *in vitro* ortamda nefrinin podosine bağlanması bozulmaktadır.⁹ Bu varyasyon Avrupa, Güney Asya, Afrika ve Latin popülasyonlarında yüksek allel sıklığına sahiptir. Ancak p.R229Q polimorfizmi buna eşlik eden ikinci varyasyona bağlı patojenik özellik de kazanabilmektedir. p.R229Q, *NPFS2* geninin 7 ve 8. ekzonlarında başka bir resesif varyasyonla trans pozisyonunda olduğunda (yani aynı allel üzerinde olmadığında) patojenite kazanmakta ve nefrotik sendromun başlangıç yaşını ileriye çekmektedir (ortanca 17 aydan sonra). Ayrıca bu hastalarda FSGS ilerleyişi yavaş olup SDBY'ne ulaşma 2-3.dekate sarkmaktadır. Bu nedenle özellikle p.R229Q'nun sık görüldüğü toplumlarda bu varyasyonun polimorfizm mi yoksa mutasyon mu olduğunun saptanması önem arzeder.¹²

Transient Reseptör Potansiyel Katyon Kanal Tip 6 (TRPC6)

TRPC6, podosit ayaklı çıkıntılarında nefrin ve podosin ile etkileşen selektif olmayan kalsiyum kanalıdır. Bu gendeki mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılır ve 30-40'lı yaşlarda SRNS'ye neden olur. Ancak erken çocukluk çağında SRNS'ye yol açtığı da bildirilmiştir. Bu gendeki mutasyonlar SRNS'nin nadir bir nedenidir ve ailesel hastalığın %2-4'ünden, sporadik vakaların da %2'sinden sorumludur. Birçok *TRPC6* mutasyonu podositlere artmış kalsiyum girişine neden olur.¹³

CD2 İlişkili Protein (CD2AP)

CD2AP, T hücre adezyon proteini CD2 ligandı olarak tanımlanan bir adaptör proteindir. CD2AP podositte, SD ile aktin hücre iskeleti arasında köprü görevi görür. Farelerde yapılan çalışmalarda *CD2AP*'nin heterozigot mutasyonlarının NS'ye yol açtığı gösterilmiştir. İnsanlarda görülen SRNS'de nadir bir nedendir.¹⁴

Fosfolipaz C Epsilon 1 (PLCε1)

PLCε1, birçok G-protein ilişkili reseptör için bir sinyal proteindir. PLCε1, inozitol-3-fosfat ve diaçil gliserol oluşumu için fosfatidil inozitolün hidrolizini katalize eder. Fosfolipaz C epsilon 1 (PLCε1) adaptör proteini IQGAP1 ile SD'deki nefrin ile bağlantı kurmaktadır. Bu bağlantı normal glomerül gelişimi için gereklidir. İzole diffüz mezangiyal sklerozun (DMS) %28-33'ünün nedenidir. Bu gendeki mutasyonlar sporadik ve ailesel FSGS'ye de yol açabilir. Literatürde kortikosteroid veya siklosporine yanıt veren *PLCε1* mutasyonları da bildirilmiştir. Diğer taraftan herhangi bir klinik bulgusu olmayan ancak *PLCε1* mutasyonuna sahip bireyler de tanımlanmıştır. Bu nedenle hastalığa yol açan modifiye edici genlerin olduğu düşünülmüştür.¹⁵

NÜKLEER TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ

Wilms' Tümör 1

Wilms' tümör süpresör geni (*WT1*) 11p13 kromozom bölgesinde lokalizedir. Bu gen nükleer WT1 proteinini kodlar. Bu protein birçok hedef genin transkripsiyon faktörüdür. Aynı zamanda böbrek ve genital sistemin embriyonik gelişiminde de rol oynar. Olgunlaşmış böbrekte podositlerde ifade edilir ve nefrin gibi SD proteinlerin de ifadesini kontrol ettiği düşünülmektedir. Bu gen toplam olarak 10 ekzon içerir, ilk 6 ekzon prolin/glutamin'den zengin transkripsiyonel düzenleyici bölgeyi kodlar. Ekzon 7-10 ise DNA bağlayıcı bölgede dört çinko içeren kısmı kodlar.^{16,17}

Birçok *WT1* mutasyonu gelişimi etkiler veya tümör gelişimine neden olur. Mutasyonlara bağlı gelişimsel hastalıklar; Denys-Drash sendromu (DDS), Frasier sendromu (FS) ve WAGR sendromudur (Wilms' tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyon). Bu gende yer alan ekzon 8 ve 9'daki "missense" mutasyonlar DDS'ye, intron 9'daki "splice site" mutasyonlar ise FS'ye yol açar. Bunlar dışında bir gen kopyasının tamamındaki yapısal delesyonlar ise WAGR sendromuna neden olur. DDS hastalarında; DMS, erkek psödohermafroditizmi ve Wilms' tümörü görülür. Erkek psödohermafroditizmi klinik olarak önemli bir bulgu olmasına rağmen kız psödohermafrodi-

tizmi tanısı zordur ve gecikebilir. Bu nedenle *WT1* mutasyonu olan ve dış genital yapısı kız görünümünde olan bireylerde karyotip analizi yapılmalıdır. Böbrek tümörü ve nefropati aynı anda gelişebileceği gibi nefropati daha önceden de gelişebilir veya hastalığın tek bulgusu olarak görülebilir. Nefropati ile böbrek yetmezliği genelde aynı anda başlar ve sıklıkla 4 yaşından önce SDBY gelişir. Karakteristik böbrek patolojisi DMS'dir ancak az sayıda hastada FSGS de gelişebilir. Böbrek hastalığı genelde tedaviye dirençlidir ve böbrek nakli tek tedavi şeklidir. Nativ böbreklerde Wilms' tümörü gelişme olasılığına karşı bilateral nefrektomi de önerilmektedir. Frasier sendromunun temel özellikleri; erkek psödohermafroditizmi, çizgi şeklinde gonadlar, 46,XY karyotipi, gonadoblastom ve böbrek biyopsisinde FSGS gelişimidir. Kızlarda genitoüriner sistem genelde normaldir ancak 46,XY hastalarda gonadal disgenезis görülebilir. Frasier sendromunda Wilms' tümörü gelişme riski düşüktür. Ancak gonadal disgenезise bağlı gonadoblastom gelişme riski yüksektir. Bu nedenle erken gonadektomi önerilmektedir. Bu sendromda DDS'ye göre proteinüri daha geç dönemde ortaya çıkar ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulma daha geç görülür.^{18,19}

SMARCAL1

SMARCAL1 geni; DNA-nükleozom iletişimde rol oynayan kromatinin yeniden şekillenmesini sağlayan helikazı kodlayan bir gendir. Özellikle podositlerde yoğun olarak ifade edilir. Bu gendeki mutasyonlar Schimke immün-ossöz displaziye yol açar. Bu sendromda spondiloeipifizyal displazi, FSGS'ye ikincil ilerleyici renal disfonksiyon ve T hücre immün yetmezliği gözlenir. Bu temel bulgulara ek olarak serebral iskemi, migren benzeri baş ağrıları, hiperpigmente maküller, korneal opasiteler, mikrodonti, entellektüel gerilik, tekrarlayan enfeksiyonlar, erken ateroskleroz, hipotiroidizm, serebellar atrofi, testiküler atrofi görülebilecek diğer bulgulardır. Enfeksiyöz komplikasyonları atatabilen hastalar 5-15 yaş arasında SBDY'ye ilerler.^{20,21}

LIM Homeobox Transkripsiyon Faktörü (LMX1B)

LIM Homeobox Transkripsiyon Faktörü (LMX1B) proteini gelişim sırasında podositlerde ifade edilir ve farklılaşmış podositlerin idamesi, *COL4A3*, *COL4A4*, *NPHS2* ve *CD2AP* gibi genlerin transkripsiyonel düzenlenmesinde görev alır. Bu gendeki mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılan "tırnak-patella" sendromuna yol açar. Bu sendromda distrofik tırnaklar, patella hipoplazisi/yokluğu, dirsek displazisi ve SRNS görülür. Ekstrarenal bulgular ve tırnak-patella sendromu özelliklerinin olmadığı izole FSGS vakaları da tanımlanmıştır.²²

ADEZYON VE GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN PROTEİNLERİ

Matür glomerüler bazal membran (GBM); tip IV kollajen ($\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ izoformları), laminin 521 ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$), entaktin/nidojen ve agrinden oluşur. Glomerüler bazal membranın bütünlüğünün sağlanması için podositlerin GBM'ye sıkıca bağlanması gereklidir. Podositlerde yer alan temel adezyon reseptörü ise integrin $\alpha 3\beta 1$ 'dir. Bu reseptör GBM'de yer alan laminin-521'i podositin aktin iskeletine bağlar. Bu proteinleri kodlayan genlerde mutasyon olduğunda SRNS görülür. Özellikle laminin $\beta 2$ 'yi kodlayan *LAMB2* geninde fonksiyon kaybettirici mutasyonlar Pierson sendromuna yol açar. Bu sendrom otozomal resesif olarak kalıtılır. Böbrek biyopsisinde DMS görülür. Fenotipik olarak mikrosefali, mikrokori ve nörogelişimsel yetersizlik görülebilecek diğer bulgulardır. Mikrokori dışında lens, kornea ve retina anormallikleri de görülebilir. Bu göz anormallikleri körlüğe yol açabilir. Hastaların %2-5.5'inde izole KNS de görülebilir. Ayrıca hastaların bir kısmında hayatın ilk 10 yılı içinde geç başlangıçlı SRNS (FSGS) gözlenebilir. Özellikle "trunke" edici protein oluşturan mutasyonlar ve "splice site" mutasyonları Pierson sendromunun tüm bileşenlerinin görüldüğü bir klinik tabloya yol açarken, "missense" mutasyonlar ve küçük delesyonlar nörolojik bulguların eşlik etmediği ve renal bulguların daha ileri yaşlarda başladığı bir klinik tabloya neden olur.⁹

İntegrin- $\alpha 3$ proteinini kodlayan *ITGA3* mutasyonları KNS dışında interstisyel akciğer hastalığı ve epidermolizis bülloza gelişimine yol açar. Diğer bir podosit integrin proteinini kodlayan *ITGB4* mutasyonları ise KNS, pilor atrezisi ve epidermoliz bülloza gelişimine neden olur.⁹

Bu mutasyonlar dışında GBM yapısında yer alan tip IV kollajen proteinini kodlayan genlerdeki (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*) homozigot, heterozigot ve hemizigot mutasyonlar Alport sendromuna yol açar ve klinikte SRNS ile seyredir. *COL4A3-5* mutasyonları SRNS/FSGS ile başlayan ailelerin %10'undan sorumludur.⁹

AKTİN HÜCRE İSKELETİ

Podositlerin özel şeklini koruması için çok gelişmiş ve iyi organize olmuş bir aktin hücre iskeletine ihtiyaç vardır. Podositlerdeki aktin hücre iskeletini düzenleyen proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar da SRNS klinik tablosuna yol açar.⁹

Bu hücre iskeletini oluşturan yapılardan birisi alfa-aktinin4'dür (*ACTN4*). Bu protein hücre içinde yaygın dağılıma sahip olan, aktin hücre iskeletinde çapraz bağlama yapan ve podosit ayakları çıkıntılarında da yer alan bir proteindir. Bu

proteini kodlayan *ACTN4* genindeki mutasyonlar erişkin başlangıçlı SRNS ve FSGS'ye yol açar ve otozomal dominant olarak kalıtılır.⁹

Aktin düzenleyici proteinlerden birisi "inverted formin-2"dir. Bu protein aktin polimerizasyonunu hızlandırır. Otozomal dominant FSGS ailelerinin %9-17'sinden *INF2* mutasyonları sorumludur. Sporadik FSGS'lerin nadir bir nedenidir. Etkilenen hastalar adölesan dönemde ve erken erişkin dönemde FSGS geliştirirler. Bu protein adaptör protein IQGAP1 aracılığı ile nefrin ve PLC ϵ 1 ile etkileşir. Hasta bireylerde bu etkileşimin bozulması da patogeneze önemli bir rol oynar. *INF2* mutasyonları Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve FSGS birlikteliğinden de sorumludur.⁹

Aktin hücre iskeletinden sorumlu bir diğer protein de "nonmuscle myosin 1E"dir (*MYO1E*). Bu molekül podosit ayakları çıkıntılarında ifade edilen aktin bağlayıcı proteindir. *MYO1E* mutasyonları otozomal resesif SRNS (FSGS)'ye yol açar. Etkilenen hastalar yaşamın ilk 10 yılında FSGS geliştirirler. Böbrek biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemesinde GBM'nin fokal kalınlaşması ve çoklu tabakalanmalar görülür ki bu özellik Alport sendromlu hastaların elektron mikroskopik incelemesine benzemektedir.⁹

MİTOKONDRIYAL PROTEİNLER

Podositler metabolik olarak oldukça aktif olan hücrelerdir. Bu nedenle bu hücrelerde çok sayıda mitokondri mevcuttur. Mitokondriler hücrenin enerji santralidir ve hücrenin adenosin trifosfat (ATP) gereksinimini karşılar. Ayrıca enerji gereksinimini karşılaması dışında hücre döngüsünün kontrolü, hücreyel farklılaşma, apoptozis ve ısı üretimi gibi diğer hücreyel fonksiyonların düzenlenmesinde de görev alır. Mitokondrilerdeki redoks reaksiyonları oksidatif fosforilasyon sırasında solunum zincirinde gerçekleşir. Bu zincir beş protein kompleksinden oluşur (kompleks 1-5). Bu protein komplekslerinin temelde iki görevi vardır: 1) Elektronları redüklenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve flavin adenin dinükleotitten (FADH₂) oksijen moleküllerine taşımak, 2) ATP üretmek. Mitokondriyal solunum zincirinde koenzim Q10'un (CoQ10, ubikinon) temel bir görevi vardır. Koenzim Q10; kompleks 1 ve 2'den kompleks 3'e ve flavoprotein dehidrogenazdan kompleks 3'e elektronları taşır. Koenzim Q10'un rolü sadece biyoenerji ile ilgili değildir. Bu rolü dışında aynı zamanda en potent lipofilik antioksidandır, mitokondriyal dehidrogenaz ve pirimidin nükleozid biyosentezinde kofaktör olarak görev almaktadır.²³

Koenzim Q10 eksikliği birçok organda fonksiyon bozukluğuna yol açar. Temel olarak 5 fenotip tanımlanmıştır: 1) ensefalomiyopati, 2) serebellar ataksi, 3) infantil multi-

sistemik form, 4) izole miyopati, 5) nefropati. Koenzim Q10 ve renal hastalık arasındaki ilişki ilk kez 2000 yılında ortaya konulmuştur. Sonraki dönemde proteinüri ve/veya böbrek yetmezliği yapan tüm CoQ10 eksiklikleri “COQ nefropati” olarak adlandırılmıştır. Bu COQ nefropatileri *COQ2*, *COQ6*, *COQ9*, *PDSS2* ve *ADCK4* genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir.²³

Primer CoQ10 eksikliğine yol açtığı gösterilen ilk moleküler neden parahidroksibenzoat poliprenil transferazı kodlayan *COQ2* genindeki homozigot mutasyondur.²⁴ 2000 yılında Rötig ve ark. aynı aileden çoklu organ tutulumu olan 3 kardeş tanımlamışlardır. Bu aileden bir erkek ve bir kız kardeşin sırasıyla 8 ve 9 yaşında SDBH’ya ilerlediği ve böbrek nakli oldukları, erkek kardeşte böbrek tutulumu dışında ilerleyici ataksi, yaygın amiotrofi, retinitis pigmentosa, bilateral sensörinöral işitme kaybı ve hipertrofik kardiyomiyopati olduğu belirtilmiştir. Kız kardeşte ise sensörinöral işitme kaybı, nistagmus, ataksi ve hafif mental retardasyon bildirilmiştir. En büyük kız kardeşte ise daha ağır bir hastalık seyri olduğu ve 8 yaşında hızlı nörolojik bozulma sonrasında kaybedildiği rapor edilmiştir. Bu ailede CoQ10 eksikliği saptanması üzerine hastalara CoQ10 tedavisi (5 mg/kg/gün) verilmiş ve nörolojik bulgularda gerileme saptanmıştır.²⁵ Yine *COQ2* mutasyonuna bağlı olarak CoQ10 eksikliği olan kız çocuğuna renal bulgular başlar başlamaz CoQ10 tedavisi verilmesi sonrasında proteinüride ciddi azalma meydana gelmiş ve böbrek fonksiyonları korunabilmiştir.²⁶ Ülkemizden bildirilen iki aileden toplam dört *COQ2* mutasyonu olan vakaların özelliklerine bakıldığında indeks vakalarda kliniğin süt çocukluğu döneminde kusma, nefrotik düzeyde proteinüri ve neonatal diyabet ile ortaya çıktığı görülmektedir. Her iki vakaya CoQ10 eksikliği tanısı konulmuş ancak vakalar kısa sürede kaybedilmiştir. Bu vakaların benzer bulguları olan kardeşlerine de CoQ10 tedavisi başlanmıştır. Bu tedavi ile hastaların proteinürileri azalmıştır. Ancak izlemde üç aylıkken fokal klonik nöbetleri başlayan hastalarda ensefalopati gelişmiştir ve bu ensefalopati ekzojen CoQ10 tedavisinden fayda görmemiştir.²⁷

Koenzim Q 10 eksikliğine yol açan bir diğer neden de *COQ6* genindeki otozomal resesif mutasyonlardır. Bu gen endojen koenzim Q10 üretimi için gerekli olan monooksjenaz-6’yı kodlar. Bu bireylerdeki temel klinik problem SDBH’ya yol açan erken ve ilerleyici SRNS ve sensörinöral işitme kaybıdır. Literatürde bu hastalarda CoQ10 tedavisinin proteinüriyi azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını koruduğunu belirten raporlar vardır.²³

Rahman ve ark. 2001 yılında beslenmede azalma, ağlamada zayıflık, hipotermi ve nöbet bulguları ile seyreden bir hasta tanımlamışlardır. Bunların yanı sıra laktik asidoz,

tübülopati ve hafif sol ventrikül hipertrofisi olan hastaya CoQ10 tedavisi başlanmıştır. İlaça dirençli nöbetleri ve distonisi devam eden hasta 2 yaşında tekrarlayan enfeksiyonlar nedeni ile kaybedilmiştir. Daha sonraki dönemde bu hastada *COQ9*’da homozigot “nonsense” mutasyon tanımlanmıştır.^{28,29}

Konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında SRNS’ye yol açan bir COQ nefropatisi de *PDSS2* mutasyonlarıdır. Böbrek tutulumu dışında ilaca dirençli nöbete yol açtığı da bildirilen bu vakalarda CoQ10 replasmanının bulguları düzeltmediği rapor edilmiştir.²³

Koenzim Q10 eksikliğine bağlı nefropatilerde son yıllarda heyecan verici gelişmeler olduğu bir diğer konu da *ADCK4* ilişkili glomerülopatidir. *ADCK4* genindeki mutasyonlarda endojen CoQ10 biyosentezi azalmaktadır. *ADCK4* ilişkili glomerülopatinin SRNS ve/veya kronik böbrek hastalığı tanısı ile izlenen adolesan hastalarda önemli bir neden olduğu ortaya konulmuştur.³⁰ Merkezi-mizden yapılan bir çalışmada da proteinüri (nefrotik/nefrotik olmayan) veya kronik böbrek hastalığı tanıları ile izlenen, ancak bilinen genlerde mutasyon saptanmamış yaşları 10-18 arasında değişen 146 hastaya *ADCK4* mutasyon taraması yapılmıştır. Sonuç olarak 11 aileden toplam 28 hasta birey tanımlanmıştır. Bu 28 hastanın 8’ini daha önceden bir yakınması olmayan ve aile bireylerinin taranması sonucunda *ADCK4* mutasyonu taşıdığı saptanan hastalar oluşturmaktadır. Genetik tanı konulduktan sonra bu hastalara CoQ10 tedavisi (20-30 mg/kg/gün, 2-3 dozda) başlanmış, tedavi başlanmasından ortanca 11.5 ay sonra glomerüler filtrasyon hızı korunarak proteinüride anlamlı azalma olduğu gösterilerek CoQ10 tedavisinin böbrek koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür.³¹ Daha sonra aile taraması ile *ADCK4* mutasyonu taşıdığı saptanan söz konusu asemptomatik aile bireylerinde CoQ10 tedavisinin etkisinin uzun dönemde de (ortalama 25.3±5.8 ay) devam ettiği gösterilmiştir.³²

Mitokondrideki oksidatif fosforilasyonda görev alan CoQ10 dışında mitokondriyal DNA’yı (mtDNA) etkileyen mutasyonlarda da NS görülebilmektedir. İnsan mitokondriyal DNA’sı çift sarmallı, sirküler bir moleküldür. Bu DNA’daki genler mitokondriyal transkripsiyon mekanizmasının proteinlerini ve transfer RNA’yı kodlar. Geri kalan genler ise solunum zincirinde yer alan enzim komplekslerini kodlar. Mitokondriyal genomda nokta mutasyonları, küçük ve büyük delesyonlar ve duplikasyonlar görülebilir. Bu genlerdeki mutasyonlarda mitokondriyal kalıtım paternini izleyen hastalıklar ortaya çıkar. Bu hastalıklarda genellikle tübül hücreleri tutulur ve proksimal/distal tübülopati görü-

lürken nadiren FSGS, IgA nefropatisi ve ekstrakapiller glomerülonefrit gibi glomerüler hastalıklar da görülebilir.³³

Maternal kalıtmı diyabet ve sağırılık en sık görülen mitokondriyal hastalıklardan birisidir. Hastalarda diyabet ve sağırılık dışında kardiyomiyopati (hipertrofik veya dilate), kalpte iletim anormallikleri, proksimal miyopati, pigmente makülopati gibi fundus anormallikleri görülebilir. En sık rastlanan mutasyon mt.3243A>G nokta mutasyonudur. Bu hastalarda interstisyel nefrit, polikistik böbrekler ve FSGS tanımlanmıştır. Hastalığa bağlı FSGS’de nefrotik olmayan proteinüri ve yavaş ilerleyen böbrek hastalığı görülür. Ancak NS gelişen hastalar da bildirilmiştir.³³ Bir diğer mitokondriyal hastalık da MELAS sendromudur. Bu sendromda mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve “stroke” benzeri epizotlar ortaya çıkar. Hastaların %80’inde mt.3243A>G mutasyonu vardır. En sık görülen renal anormallik FSGS olsa da tübüler patolojiler ve interstisyel nefrit gibi hastalıklar da ortaya çıkabilir.³³

Diğer bir mitokondriyal hastalık da Kearns-Sayre hastalığıdır. Hastalar kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji, ptozis, anormal kalp iletim defektleri, diyabet, sağırılık, pigmente retinopati ve serebellar atrofi ile karşımıza çıkabilir. Böbrekte genellikle tübüler anormallikler görülse de glomerüler hastalıklar ve NS gelişimi bildirilmiştir.³³

SRNS’İN DİĞER MONOGENİK NEDENLERİ

Yukarıda bahsedilen nedenler dışında SRNS’ye yol açan başka genetik bozukluklar da vardır. Galloway-Mowat sendromu; klinik olarak heterojen olan, mikrosefali, yapısal beyin anomalileri, KNS’ye ve gelişimsel geriliğe yol açan bir sendromdur. Yakın zamanda bu klinik tabloya *WDR73* mutasyonlarının neden olduğu saptanmıştır. *WDR73* pozitiflerde ve beyin dokusunda bulunur. Bu gendeki mutasyonlar mikrotübül düzenlenmesinde defektlere yol açar.⁹ Yakın dönemde yapılan çalışmalarda 33 Galloway-Mowat sendromu hastasında KEOPS (“Kinase, Endopeptidase and Other Proteins of small Size”) kompleksinin dört alt ünitesini kodlayan *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* veya *LAGE3* genlerindeki resesif mutasyonlarda da hastalığın geliştiği bildirilmiştir.³⁴ Ayrıca tRNA düzenleyici bir geni kodlayan *WDR4* mutasyonlarında da Galloway-Mowat sendromu ortaya çıkabilir.³⁵

Kubilin proteinini kodlayan *CUBN* genindeki mutasyonlar, B12 vitamini eksikliğine yol açarak hereditör megaloblastik anemiye neden olur. Kubilin proteini proksimal tübül hücrelerinde albümin geri emiliminden de sorumludur. Etkilenen hastalarda B12 vitamini ile tedavi edilebilen SRNS ortaya çıkmaktadır.⁹

Lizozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar da SRNS’ye yol açmaktadır. Bunlardan *SCARB2* lizozomal membran proteinini kodlar ve bu gende mutasyonu olan bireylerde miyoklonus ve böbrek yetmezliği gelişir. Aynı zamanda *PTPRO* (merkezimizde tanımlanmıştır), *DGKE* (merkezimizde tanımlanmıştır) ve *NEIL1* mutasyonları da çocukluk çağında başlayan SRNS’ye yol açan diğer bozukluklardır.⁹

Laminin- $\alpha 5$ ’i kodlayan *LAMA5* genindeki mutasyonların tedaviye kısmen yanıt veren NS tablosuna yol açtığı ortaya konulmuştur.³⁶ Ayrıca aktin hücre iskeletinin düzenlenmesinde ve SD’nin düzeni ve fonksiyonel bütünlüğünde görev alan *KIRREL1*’i kodlayan gende mutasyon olması durumunda SRNS geliştiği bildirilmiştir.³⁷

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nükleoporin genlerindeki mutasyonların da SRNS’ye yol açtığı gösterilmiştir. Nükleoproteinler evrim boyunca yüksek oranda korunmuş ökaryotik proteinlerdir. Bu proteinler nükleer por komplekslerini oluşturur. Bu kompleksler hücre çekirdeğinin etrafında yer alır ve nükleus ile sitoplazma arasında protein transportundan sorumludur. Bu proteinleri kodlayan *NUP93*, *NUP107*, *NUP205* genlerindeki mutasyonlarda SRNS geliştiği bildirilmiştir.³⁸ Böbreğin erken embriyonik döneminde önemli bir rolü olan transkripsiyon faktörü *PAX2* (“Paired Box gene 2”)’dir. Bu gendeki heterozigot mutasyonlar renal koloboma sendromuna (renal hipodisplazi, optik sinir anormallikleri ve sağırılık) yol açmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, *PAX2* mutasyonunun böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalileri ile birlikte FSGS’ye neden olduğunu ortaya koymuştur.³⁹ Nefrotik sendrom gelişiminde rol oynayan bir diğer yolak da sfingolipid yolağıdır. Bu yolakta yer alan sfingozin-1-fosfat-liyazı kodlayan *SGPL1* genindeki resesif mutasyonlar SRNS ve adrenal yetmezliğe yol açmaktadır.⁴⁰ Steroid dirençli nefrotik sendromdaki genler Tablo 1’de özetlenmiştir.

STEROİDE DUYARLI NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom hastalarının büyük çoğunluğunun steroide yanıtı oldukça iyidir. SRNS hastalarından farklı olarak SSNS hastalarının genetik nedenlerinin üzerinde görece olarak daha az durulmuştur. Ancak SSNS’li hastaların yaklaşık %3’ünün yakın akrabalarında SSNS tanısı almış bir birey vardır. Ayrıca bazı coğrafi bölgelerde SSNS hastalarının daha sık görülmesi SSNS hastalarında genetiğin önemini vurgulayan bir diğer özelliktir.⁴¹ Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda steroid tedavisine yanıt veren ve minimal değişim histolojisine sahip çocuk hastalarda *KANK1*, *KANK2*, *EXT* veya *FOXP3* genlerinde mutasyon olduğu saptanmış-

TABLO 1: Steroide dirençli nefrotik sendromda genler.⁹

TABLO 1: Steroide dirençli nefrotik sendromda genler. ⁹			
Slit diyafram ilişkili			
CD2AP	CD2-iliskili protein	OR/OD	
NPHS1	Nefrin	OR	
NPHS2	Podosin	OR	
PLCε1	Fosfolipaz C ε1	OR	
TRPC6	"Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6"	OD	
Aktin hücre iskeleti			
ACTN4	A-Aktinin 4	OD	
ANLN	Anillin	OD	
ARHGAP24	"Rho-GTPase activating protein 24"	OR	
ARHGDI1A	RhoGDP dissociation inhibitor α"	OR	
INF2	"Inverted formin 2"	OD	Charcot-Marie-Tooth
MYO1E	"Nonmuscle myosin 1e"	OR	
Mitokondriyal proteinler			
ADCK4	"aarF domain containing kinase 4"	OR	
COQ2	Koenzim Q2 4-hidroksibenzoat poliprenil transferaz	OR	Nöbet, ensefalopati
COQ6	Koenzim Q6 monooksijenaz	OR	Sensörinöral işitme kaybı
MTTTL1	tRNA-LEU	Bilinmiyor	Mental retardasyon, diyabetes mellitus, MELAS sendromu
PDSS2	Prenil difosfat sentaz subunit 2	OR	Ensefalomiyopati, Leigh sendromu
Adezyon ve glomerüle bazal membran proteinleri			
COL4A3	α3 tip 4 kollajen	OR	Sensörinöral işitme kaybı
COL4A4	α4 tip 4 kollajen	OR	Sensörinöral işitme kaybı
COL4A5	α5 tip 5 kollajen	X'e bağımlı	Sensörinöral işitme kaybı
ITGA3	İntegrin α3	OR	İnterstisyel akciğer hastalığı, epidermolizis büllöza
ITGB4	İntegrin β4	OR	Epidermolizis büllöza
LAMB2	Laminin β2	OR	Pierson sendromu
Nükleer transkripsiyon faktörleri			
LMX1B	"LIM homeobox transcription factor 1β"	OD	Nail-Patella sendromu
NXF5	"Nuclear RNA export factor 5"	X'e bağımlı	Kardiyak iletim bozukluğu
SMARCL1	SMARCA-like protein	OR	Schimke immün-osseöz displazi
WT1	Wilms tümör 1	OD	Denys-Drash sendromu, Frasier sendromu
Diğerleri			
CFH	Kompleman faktör H	OR	Atipik hemolitik üremik sendrom
CUBN	Kubilin	OR	Megaloblastik anemi
DGKE	Diçilgliserol kinaz ε	OR	Atipik hemolitik üremik sendrom
MEFV	Pirin	OR	Ailevi akdeniz ateşi
NEIL1	Nei endonükleaz VII-like 1	OR	
PMM2	Fosfomannomutaz 2	OR	Glikozilasyon defektleri
PTPRO	GLEPP2	OR	
SCARB2	Lizozomal integral membran protein tip 2	OR	Miyoklonus, Böbrek hasarı
WDR73	WD repeat domain 73	OR	Galloway-Mowat sendromu
ZMPSTE24	Çinko metalloproteinaz STE24	OR	Mandibuloakral displazi

tır⁴²⁻⁴⁵. SSNS tanısı ile izlenen bir Türk ailede *epitelyal membran protein 2* geninde (*EMP2*) fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyon da tanımlanmıştır.⁴² Yine SSNS hastalarında

ve steroid tedavisine kısmi yanıt veren ailelerde homozigotluk haritalaması ve tüm ekzom dizileme yöntemleri ile araştırılan 17 ailede 6 gende (*MAGI2*, *TNS2*, *DLC1*, *CDK20*,

TABLO 2: SSNS'nin monojenik nedenleri.³²

Gen	Lokus	Mutasyon tipi	Protein lokalizasyonu	SRNS ile ilişkisi	Ekstrarenal bulgular
EMP2	16p13	Missense/Trunke	Podosit	E	-
EXT1	8q23	Missense	GBM	H	Çoklu ekzostozlar
FOXP3	Xp11	Missense	İmmün hücreler	E	İmmün yetmezlik, poliendokrinopati, enteropati
KANK1	9p24	Missense	Podosit	E	-
KANK2	19p13	Missense	Podosit	E	-
NPHS1	19q12	Missense	Podosit, SD	E	-
PLC1ε1	10q23	Trunke	Podosit, SD	E	-
MAGI2	7q21	Trunke	Podosit	E	Nörolojik bozukluk
TNS2	12q13	Missense	Podosit	E	Astım, hipertansiyon, kısa boy
DLC1	8p22	Missense/Trunke	Podosit	E	Hipertansiyon, nöbet, görmede bozukluklar
CDK20	9q22	Missense	Podosit	H	-
ITSN1	21q22	Missense	Podosit	E	-
ITSN2	2p23	Missense	Podosit	N	-

ITSN1) resesif mutasyon saptanmıştır.⁴⁵ Monogenik SSNS'nin diğer nedenleri Tablo 2'de sunulmuştur.

GENETİK İNCELEMAYA YÖNELİK ÖNERİLER

Son yıllarda NS'de genetik inceleme ile ilgili birçok gelişme olsa da hangi hastaya genetik inceleme yapılması gerektiği konusu oldukça önemlidir. Genetik testin hastalara getirdiği birçok fayda vardır. KNS'de genetik testler biyopsinin önüne geçmiştir ve bu hastalarda biyopsiye olan gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır. Bu NS'nin diğer herediter nedenleri için de geçerli olabilir. Genetik testler ile hastalığın prognozu kısmen belirlenebilir. Ayrıca hastalık nedeninin ortaya konulması ile son dönem böbrek hastasının böbrek nakline hazırlanması ve FSGS tekrarı için alınacak önlemler ve tedaviler (örn. plazma değişimi gibi) değişebilir. Hastalığın altında yatan neden saptanırsa gereksiz immünoşüpresif tedavilerin önüne geçilebilir. Örneğin böbrek biyopsisi FSGS ile uyumlu bir hastada *COL4A* genlerinin birinde mutasyon saptanması durumunda hastaya Alport sendromu/ince bazal membran hastalığı tanısı konulabilir ve bu durumda immünoşüpresif tedavi kesilebilir. Yine SRNS ve/veya nedeni bilinmeyen kronik böbrek hastalığı tanısı alan adolesan hastada *ADCK4* mutasyonu saptanması durumunda hastaya CoQ10 tedavisi başlanabilir. Bu durumlar aslında kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına güzel birer örnektir. Ancak genetik test sonucunda birçok varyasyon saptanmaktadır. Saptanan bu varyasyonların dikkatli incelenmesi, polimorfizmlerden ayrılması ve klinik tablo ile korelasyonunun yapılması gerekir. Mevcut bilgilere göre SSNS tanısı ile izlenen hastaya rutin genetik inceleme yapılması önerilmemektedir. Literatür bilgilerine göre SRNS'li hastalarda genetik inceleme yapılma endikasyonları Tablo 3'te verilmiştir.²

TABLO 3: Nefrotik sendromlu hastalarda genetik inceleme endikasyonları.

-SRNS/böbrek hastalığı aile öyküsü olan hastalar
-Konjenital/infantil NS hastaları
-İmmünoşüpresif tedaviye yanıt alınamayan hastalar
-Böbrek biyopsisinde FSGS/DMS olan hastalar
-Ekstrarenal bulgusu olan hastalar
-Glomerüler filtrasyon hızında azalma veya böbrek yetmezliğine ilerleyen hastalar

NEFROTİK SENDROMDA GENETİK İNCELEME YÖNTEMLERİ

Steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'de kullanılan çeşitli genetik test yöntemleri vardır. Bunlar arasında her bir genin her bir ekzonunun tek tek dizilendiği Sanger yöntemi altın standart yöntemdir. Bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Ancak nefrolojide hastalık yapıcı çok sayıda gen olması bu yöntemin maliyetini artırmakta ayrıca tanıda ciddi zaman kaybına neden olmaktadır. Son yıllarda sıklıkla kullanılan kısa DNA fragmanlarının paralel sekanslanması (yeni nesil sekanslama (YNS)) genetikte bir çığır açmıştır. Bu sayede maliyetler azalmış ve sekans datası elde etme zamanı çok kısalmıştır. Yeni nesil sekanslama yöntemleri 3 kısımda özetlenebilir: 1) Tüm ekzom sekanslama (TES), 2) Tüm genom sekanslama (TGS), 3) Belli bir gen grubunun olduğu gen panelleri ile tarama.^{46,47} Bu yöntemler arasında yer alan TES protein kodlayan ekzonik ve kesim bölgelelerinde (splice-site) olan varyasyonları saptayarak nadir hastalıklara yol açan genlerin bulunmasında popüler bir yöntemdir. Diğer bir yöntem olan TGS, hem ekzonik hem de intronik bölgelerde yer alan varyasyonları saptayan bir

yöntemdir. Bu yöntemde TES'e göre çok daha fazla (yaklaşık 50 katı) bilgi elde edilir. TES yöntemine göre çok daha maliyetli bir yöntem olması nedeni ile klinik kullanımı kısıtlıdır. Diğer bir yöntem de gen panelleridir. Bu yöntemde fenotipten sorumlu olan genlerden oluşan paneller oluştu-

rulur. Diğer iki yönteme göre daha ucuzdur. Elde edilen veriler sadece panelde bulunan genlerle sınırlıdır ve normal olarak rapor edilen bir sonuç hastada başka bir gende başka bir mutasyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Bu nedenle yeni genler tanımlandıkça güncellenmesi gereklidir.⁴⁸

KAYNAKLAR

- Lane BM, Cason R, Esezobor CI, Gbadegesin RA. Genetics of Childhood Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: An Update. *Front Pediatr*. 2019;7:8.
- Jin YY, Feng BY, Mao JH. The status quo and challenges of genetic diagnosis in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *World J Pediatr*. 2018;14(2):105-9.
- Ha TS. Genetics of hereditary nephrotic syndrome: a clinical review. *Korean J Pediatr*. 2017;60(3):55-63.
- Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*. 1998;1(4):575-82.
- Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, Caridi G, Ozaltin F, Anarat A, et al. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013;84(1):206-13.
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):592-600.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1279-89.
- Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-48.
- Rheault MN, Gbadegesin RA. The genetics of nephrotic syndrome. *J Pediatr Genet*. 2016;5(1):15-24.
- Cil O, Besbas N, Duzova A, Topaloglu R, Peco-Antić A, Korkmaz E, et al. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(8):1279-87.
- Jalanko H, Holmberg C. Congenital nephrotic syndrome. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikiwa N, Emma F, Goldstein SL (eds). *Pediatric Nephrology*. 7 th ed. Heidelberg: Springer; 2016. p.753-76.
- Mikó Á, K Menyhárd D, Kaposi A, Antignac C, Tory K. The mutation-dependent pathogenicity of NPHS2 p.R229Q: A guide for clinical assessment. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1854-60.
- WinnMP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308(5729):1801-4.
- Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E, Roca L, Aucella F, Penza R, et al. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6):1858-64.
- Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlanagos CN, Seelow D, Nürnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet*. 2006;38(12):1397-405.
- Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1653-60.
- Wagner N, Wagner KD, Xing Y, Scholz H, Schedl A. The major podocyte protein nephrin is transcriptionally activated by the Wilms' tumor suppressor WT1. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12): 3044-51.
- Klamt B, Koziell A, Poulat F, Wieacker P, Scambler P, Berta P, et al. Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/_KTS splice isoforms. *Hum Mol Genet*. 1998;7:709-14.
- Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat*. 1997;9:209-25.
- Sarin S, Javidan A, Boivin F, Alexopoulou I, Lukic D, Svajger B, et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immuno-osseous dysplasia: a renal histological characterization and expression analysis. *J Histochem Cytochem*. 2015;63(1):32-44
- Boerkoel CF, Takashima H, John J, Yan J, Stankiewicz P, Rosenbarker L, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet*. 2002;30(2):215-20.
- Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(8):1216-22.
- Ozaltin F. Primary coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiencies and related nephropathies. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):961-9.
- Quinzii C, Naini A, Salviati L, Trevisson E, Navas P, Dimauro S, et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyphenyl transferase (CoQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet*. 2006;78(2):345-9.
- Rötig A, Appelkvist EL, Geromel V, Chretien D, Kadhom N, Edery P, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet* 2000;356(9227):391-5.
- Montini G, Malaventura C, Salviati L. Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2849-50.
- Eroglu FK, Ozaltin F, Gönc N, Nalçacıoğlu H, Özçakar ZB, Yalnızoğlu D, et al. Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatr Neurol*. 2018;88:71-4.
- Rahman S, Hargreaves I, Clayton P, Heales S. Neonatal presentation of coenzyme Q10 deficiency. *J Pediatr*. 2001;139(3):456-8.
- Duncan AJ, Bitner-Glindzic M, Meunier B, Costello H, Hargreaves IP, López LC, et al. A nonsense mutation in CoQ9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q10 deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease. *Am J Hum Genet*. 2009;84(5):558-66.
- Korkmaz E, Lipska-Ziętkiewicz BS, Boyer O, Gribouval O, Fourrage C, Tabatabaei M, et al. ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):63-8.
- Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(8):1369-75.

32. Atmaca M, Gülhan B, Atayar E, Bayazit AK, Candan C, Arıcı M, et al. Long-term follow-up results of patients with ADCK4 mutations who have been diagnosed in the asymptomatic period: effects of early initiation of CoQ10 supplementation. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5): 657-63.
33. Cavero T, Rabasco C, Molero A, Blázquez A, Hernández E, Martín MA, et al. When should a nephrologist suspect a mitochondrial disease? *Nefrologia.* 2015;35(1):6-17.
34. Braun DA, Rao J, Mollet G, Schapiro D, Dageron MC, Tan W, et al. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly. *Nat Genet.* 2017;49(10):1529-38.
35. Braun DA, Shril S, Sinha A, Schneider R, Tan W, Ashraf S, et al. Mutations in WDR4 as a new cause of Galloway-Mowat syndrome. *Am J Med Genet. A.* 2018;176(11):2460-5.
36. Braun DA, Warejko JK, Ashraf S, Tan W, Daga A, Schneider R, et al. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(3):485-93.
37. Solanki AK, Widmeier E, Arif E, Sharma S, Daga A, Srivastava P, et al. Mutations in KIRREL1, a slit diaphragm component, cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2019;96(4):883-9.
38. Braun DA, Sadowski CE, Kohl S, Lovric S, Astrinidis SA, Pabst WL, et al. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2016;48(4):457-65.
39. Vivante A, Chacham OS, Shril S, Schreiber R, Mane SM, Pode-Shakked B, et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(9):1607-13.
40. Lovric S, Goncalves S, Gee HY, Oskouian B, Srinivas H, Choi WI, et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest.* 2017;127(3):912-28.
41. Roberts ISD, Gleadle JM. Familial nephropathy and multiple exostoses with exostosin-1 (EXT1) gene mutation. *JASN.* 2008;19(3):450-3.
42. Gee HY, Ashraf S, Wan X, Vega-Warner V, Esteve-Rudd J, Lovric S, et al. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet.* 2014;94:884-90.
43. Park E, Chang HJ, Shin JI, Lim BJ, Jeong HJ, Lee KB, et al. Familial IPEX syndrome: different glomerulopathy in two siblings. *Pediatr Int.* 2015;57:e59-61.
44. Gee HY, Zhang F, Ashraf S, Kohl S, Sadowski CE, Vega-Warner V, et al. KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 2015;125:2375-84.
45. Ashraf S, Kudo H, Rao J, Kikuchi A, Widmeier E, Lawson JA, et al. Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment. *Nat Commun.* 2018; 9:1960
46. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat.* 2015;36(6):648-55.
47. Prakash S, Gharavi AG. Diagnosing kidney disease in the genetic era. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(4):380-7.
48. Harita Y. Application of next-generation sequencing technology to diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(3):491-500.