Kromozom Hastalıklarında Kodlamayan RNA'lar

Non-Coding RNAs in Chromosomal Disorders

Ayfer PAZARBAŞI[a],
Sabriye KOCATÜRK SEL[a],
Lütfiye ÖZPAK[b]

[a]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Adana, Türkiye
[b]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Kahramanmaraş, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Ayfer PAZARBAŞI
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Adana, Türkiye
ayferpazarbasi@gmail.com

ÖZET İnsan genomunun büyük bölümü protein kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) tarafından düzenlenmekte olup, bu moleküller gen ekspresyonu ve hücresel işlevlerde kritik roller üstlenmektedir. Yüksek verimli dizileme teknolojileri ile miRNA, lncRNA, snoRNA, piRNA ve circRNA gibi farklı ncRNA türleri tanımlanmış; bunların gen düzenlenmesi, epigenetik modifikasyon, RNA işlenmesi ve translasyon gibi süreçlerde işlev gördüğü ortaya konmuştur. Bu derleme, kromozomal düzensizliklerin (otozomal trizomiler, cinsiyet kromozomu anomalileri, mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromları ve yeniden düzenlemeler) klinik ve moleküler yönlerini ele almakta ve ncRNA'ların bu patolojilerle ilişkisini tartışmaktadır. Down, Edwards, Patau, Turner ve Klinefelter sendromları gibi örneklerde ncRNA'ların gen düzenleyici ağları etkileyerek fenotipik farklılıklara katkı sağladığı gösterilmiştir. ncRNA'ların biyobelirteç potansiyeli ve RNA temelli terapötiklerdeki rolleri, kromozomal hastalıkların tanı ve tedavisinde kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına yeni ufuklar açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kodlamayan RNA'lar; kromozom aberasyonları; uzun kodlamayan RNA'lar; küçük kodlamayan RNA'lar

ABSTRACT A large proportion of the human genome is regulated by non-coding RNAs (ncRNAs), which play a critical role in gene expression and cellular function. Different types of ncRNA have been identified using high-throughput sequencing technologies, including miRNA, lncRNA, snoRNA, piRNA and circRNA. These have been shown to function in processes such as gene regulation, epigenetic modification, RNA processing and translation. This review addresses the clinical and molecular aspects of chromosomal abnormalities, including autosomal trisomies, sex chromosome abnormalities, microdeletion/microduplication syndromes, and rearrangements, and discusses the relationship of ncRNAs to these pathologies. In conditions such as Down, Edwards, Patau, Turner and Klinefelter syndromes, ncRNAs have been shown to contribute to phenotypic differences by affecting gene regulatory networks. The biomarker potential of non-coding RNAs and their role in RNA-based therapeutics opens up new possibilities for personalised medicine in the diagnosis and treatment of chromosomal diseases.

Keywords: Untranslated RNA; chromosome aberrations; long noncoding RNA; small noncoding RNA

KODLAMAYAN RNA'LAR

Bir hücrenin büyümesi, hayatta kalması ve çoğalması, DNA'sında kodlanan genetik bilgi tarafından belirlenir. Bu bilgi, transkripsiyon yoluyla RNA'ya ve ardından translasyon yoluyla proteinlere aktarılır. Genetik bilginin DNA'dan RNA'ya ve oradanda proteine doğru olan bu tek yönlü akışı, ilk olarak 1958 yılında Francis Crick tarafından "santral dogma" olarak tanımlanmıştır ve o zamandan beri moleküler biyolojinin temel taşı olarak kabul edilmektedir. Bu biyomoleküllerin koordineli ak-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Pazarbaşı A, Kocatürk Sel S, Özpak L. Kromozom hastalıklarında kodlamayan RNA'lar. Egeli Ü, editör. Kodlamayan RNA'ların Çeşitli İnsan Hastalıklarının Tanı ve Tedavisindeki Rolleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2026. p.105-12.

tivitesi, hücresel işleyişi sağlar.[1,2] Santral dogmanın ortaya çıkmasından bu yana, çeşitli RNA türleri keşfedilmiştir. Mesajcı RNA'lar, protein üretimi için genetik talimatları DNA'dan ribozomlara iletir; bu süreç, küçük nükleer RNA'lar (snRNA'lar), ribozomal RNA'lar (rRNA'lar) ve transfer RNA'lar (tRNA'lar) gibi kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) tarafından kolaylaştırılır.[3]

İnsan genomunun büyük bir kısmı (%76-97) proteinlere çevrilmeyen RNA'ları kodlar ve bunlar ncRNA'lar olarak adlandırılır. Keşfedildiklerinden bu yana, ncRNA'ların biyolojik önemi giderek daha belirgin hale gelmiş ve RNA'nın protein sentezinin basit bir aracısı olduğu yönündeki bakış açısı, RNA'nın gen ekspresyonunun ve genom organizasyonunun düzenlenmesinde önemli rolleri olan işlevsel bir molekül olduğu yönünde değişmiştir.[4] NcRNA'lar işlevlerine göre fonksiyonel ve düzenleyici ncRNA'lar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Düzenleyici role sahip ncRNA'lar ise boyutlarına göre iki kategoriye ayrılır: kısa/küçük ncRNA'lar (<200 nükleotit) ve uzun ncRNA'lar (>200 nükleotit) (lncRNA'lar). Çok sayıda çalışma, ncRNA'ların epigenetik modifikasyonlarda, DNA replikasyonu ve kromatin yapısı, diğer RNA'ların işlenmesi, gen ekspresyonunun transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel kontrolü, genom bütünlüğü ve mRNA stabilitesinde önemli rolleri olduğunu göstermiştir.[5-8]

NcRNA'ların regülasyonundaki bozukluklar, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif ve enfeksiyöz hastalıklar gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. NcRNA'lar, birçok hastalığın teşhisinde potansiyel biyomarkerlar ve terapötik hedefler olarak önemli bir rol oynamaktadır.[9]

Yıllar içinde, yüksek verimli dizileme ve diğer teknolojiler, farklı tür ve boyutlarda çok çeşitli ncRNA'ların tanımlanmasına yol açmıştır.[4] Hücreler içinde yaygın olarak ifade edilen ve esas olarak hücre sağkalımı için gerekli olan temel hücresel işlevleri, transfer RNA'lar (tRNA'lar), ribozomal RNA'lar (rRNA'lar), küçük nükleer RNA'lar (snRNA'lar), küçük nükleolar RNA'lar (snoRNA'lar) ve telomeraz RNA'larını (TERC'ler) kapsayan "Housekeeping ncRNA'lar" düzenlemektedir. Diğer ncRNA sınıfı olan düzenleyici ncRNA'lar ise, hem transkripsiyon hem de transkripsiyon sonrası seviyelerde gen ifadesini modüle edebilen düzenleyici işlevlere sahiptir. Bu kategori, mikroRNA'ları (miRNA'lar), sirküler RNA'ları (circRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'ları (lncRNA'lar), küçük interferans RNA'ları (siRNA'lar) ve PIWI ile etkileşen RNA'ları (piRNA'lar) içerir. Bu ncRNA'ların farklı yapıları ve işlevleri vardır ve bu da sınıflandırılmalarının temelini oluşturur.[10] Bu RNA'lar, hücrede gen ifadesini kontrol eden moleküllerdir ve genellikle belirli hücre tiplerinde veya hücre döngüsünün belirli aşamalarında aktif hale gelirler.[4,11]

KODLAMAYAN RNA'LARIN ETKİ MEKANİZMALARI VE İŞLEVLERİ

NcRNA'lar hedef genler üzerinde çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etki eder ve birbirleriyle etkileşime girerek karmaşık ve dinamik bir düzenleyici RNA ağı oluşturur. Belirli bir ncRNA'nın ekspresyonundaki değişiklikler, diğer ncRNA'ların ekspresyonunu etkileyerek gen ekspresyonu, RNA ekleme, düzenleme, hücre içi taşıma ve translasyon dahil olmak üzere birçok hücresel süreci değiştirebilir.[4] Birçok ncRNA, transkripsiyonun düzenlenmesi, nükleozom pozisyonlaması, kromatin işaretleme veya histon modifikasyonları için DNA üzerinde çok alt birimli kromatin modifiye edici kompleksleri toplayarak çalışır. Bunların hepsi, hedef özgün genlerin ekspresyonunu ya artırır ya da baskılar.[12]

Son kırk yılda, özellikle küçük ve lncRNA'lar gibi düzenleyici ncRNA'lar, gen düzenlemesinde önemli oyuncular olarak tanınmıştır. Son yıllarda, küçük ncRNA'ları içeren yolların anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da birçok lncRNA'nın etki mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır.[9]

19-25 nükleotidlik kısa dizilere sahip endojen küçük RNA'lar, ilk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta miRNA Lin-4 örneği ile keşfedilmiştir. İlk tanımlanan insan miRNA'sı olan Let-7, 2007 yılında ortaya çıkmıştır. Bu miRNA'lar, insan genomunun yaklaşık %3'ünü oluşturur ve genlerin yaklaşık %30'unu karmaşık bir şekilde düzenler.[11] miRNA'lar, transkripsiyon sonrası düzeyde hedef genlerin ekspresyonunu negatif olarak düzenleyerek çeşitli fizyolojik ve gelişimsel süreçlerde önemli bir rol oynarlar. Mevcut tahminlere göre, insan genomu, transkriptomun büyük bir bölümünü düzenleyen en az yüzlerce farklı miRNA içerir.[13]

Transkript uzunluğu 200 nükleotidi aşan lncRNA'lar, bir zamanlar biyolojik işlevi olmayan RNA polimeraz II transkripsiyonunun yan ürünleri olarak düşünülmüş olsa da çok sayıda lncRNA'nın kromozom ve genom modifikasyonu, transkripsiyon aktivasyonu ve interferansı, nükleer transport gibi hücresel süreçleri düzenlediği kanıtlanmıştır. Bu da daha fazla araştırmacıyı lncRNA'ların insan biyolojisini nasıl etkilediğini araştırmaya yöneltmiştir. LncRNA'lar uzunluk, işlev, konum ve hedefleme mekanizması açısından sınıflandırılabilir ve şu anda bunların sınıflandırılması için tek bir standart bulunmamaktadır.[14,15] İnsan genomunun, kodlamayan bölgeler, ekzonik,

intronik ve intergenik (genler arası) gibi çok çeşitli genomik bölgelerden transkribe edildiği düşünülen lncRNA'lar, bu sınıflandırmaya göre sekiz kategoriye ayrılır: İntergenik lncRNA'lar, intronik lncRNA'lar, enhancer lncRNA'lar, promoter lncRNA'lar, doğal antisens/sens lncRNA'lar, küçük nükleolar RNA uçlu lncRNA'lar (sno-lncRNA'lar), çift yönlü lncRNA'lar ve non-poli(A) lncRNA'lardır.[15]

LncRNA'ların gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmalar, genellikle aşağıdaki kategorilere ayrılan heterojen çalışma modları aracılığıyla işlev görebilir: (1) transkripsiyon düzeyinde gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlamak için doğrudan DNA'ya veya transkripsiyon faktörlerine bağlanma; (2) mRNA'ları, miRNA'ları veya proteinleri hedef alarak bunların aktivitelerini ve stabilitelerini modüle ederek transkripsiyon sonrası etki gösterme; ve (3) kromatin komplekslerine müdahale ederek gen ekspresyonunu epigenetik bir şekilde baskılama veya aktive etme.[14]

Başlangıçta önemsiz yan ürünler olarak göz ardı edilen lncRNA'lar, daha sonraki araştırmalarla hücreler içindeki çok yönlü rolleri ve işlevleri ortaya çıkarılmıştır. LncRNA'lar hem çekirdekte hem de sitoplazmada tespit edilmiştir, ancak çekirdekte daha yüksek konsantrasyonlarda gözlemlenmiştir. Hücresel lokalizasyonlarına bağlı olarak, hücre döngüsü, apoptoz, tümör oluşumu, metastaz, X kromozom inaktivasyonu ve nükleositoplazmik taşıma dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlere katılırlar.[11]

Uzun kodlamayan RNA X-inaktif spesifik transkript (lncRNA Xist), X kromozomunun Xq13.2 bölgesindeki X kromozomu inaktivasyon merkezinde (XIC) bulunan, 15.000 ila 20.000 nükleotid uzunluğundaki dizilerden oluşur. Önceki çalışmalar, lncRNA Xist'in, dişi hücrelerinin gelişimi sırasında iki X kromozomundan birinin kalıtımsal olarak susturulmasıyla sonuçlanan X kromozomu inaktivasyonunu (XCI) düzenlediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte Xist, başta kanser olmak üzere insan hastalıklarının geniş bir yelpazesinde kritik bir düzenleyici rol oynamakta ve klinik uygulamalarda yeni bir tanısal (diagnostik) ve prognostik biyobelirteç ve potansiyel bir terapötik hedef olma özelliği taşımaktadır. LncRNA Xist'in özellikle beyin tümörü, lösemi, akciğer kanseri, meme kanseri ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere çok sayıda tümör türünün gelişiminde rol oynadığı gösterilmiş olup, ayrıca, pulmoner fibrozis, inflamasyon, nöropatik ağrı, kardiyomiyosit hipertrofisi ve osteoartrite bağlı kondrosit patolojileri gibi diğer hastalıklara da katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[15]

KROMOZOMAL DÜZENSİZLİKLER VE HASTALIKLAR

Kromozomal hastalıklar, Trizomi 21 (Down Sendromu) gibi sayısal anomaliler veya DiGeorge Sendromu gibi yapısal yeniden düzenlemelerden kaynaklanır ve temel patolojileri, etkilenen kromozom bölgesindeki yüzlerce genin dozaj dengesizliğine dayanır. Ancak, bu geniş çaplı genetik değişikliklerin, hastalıklara özgü karmaşık ve değişken klinik tablolara nasıl dönüştüğü uzun süredir tam olarak anlaşılamamıştır. İşte bu noktada, gen ekspresyonunun hassas düzenleyicileri olan ncRNA'lar, kromozomal anomalilerin klinik sonuçlarını şekillendiren kritik moleküler aracılar olarak devreye girer.

SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ

Trizomi 21 (Down Sendromu)

Yaşamla bağdaşabilen ve en sık rastlanan bir otozomal anöploidi çeşidi olan Down sendromu (DS), toplumda en çok görülen sayısal kromozomal anomalidir. 1959 yılında, 21. kromozom fazlalığı ile keşfedilen hastalık, çok sayıda sistemi etkileyen geniş bir klinik spektrumla karakterizedir. Mental retardasyon, serebellar hipoplazi, kısa boy, kas hipotonisi, konjenital kalp defektleri, tiroid bozuklukları, otoimmün hastalıklar, epilepsi, hematolojik bozukluklar ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, Down sendromu kliniğinde görülebilen bulgulardan bazılarıdır. Down sendromu olgularının yaklaşık %95'i klasik trizomi 21 olup, bunların çoğu maternal mayoz I (%66), mayoz II (%21), paternal mayoz I (%3), mayoz II (%5) veya zigot sonrası mitotik hata (%5) sonucu ortaya çıkar. Olguların %5'i translokasyon, %2'si mozaik trizomi, nadiren görülen kısmi trizomi 21 ise triplikasyonun uzunluğuna bağlı değişken fenotiplere yol açar.[16]

Kromozom 21'in, protein kodlayan nükleotidlerinin tam olarak anlaşılması, Down sendromunun çeşitli fenotiplerinin, moleküler temelinin aydınlatılmasında önemlidir. Kromozom 21, lncRNA' lar bakımından zengin miRNA'lar bakımından fakirdir ayrıca bu ncRNA'ların bir kısmı kök hücrelerde önemli post-transkripsiyonel düzenleyiciler olarak görev yapmaktadır. Kromozom 21'in Mb başına fonksiyonel DNA elementleri açısından fakir olması, Down sendromlu bireyin, doğum sonrası yaşamla uyumlu olmasının olası nedenlerinden biridir.

DS araştırmaları, yalnızca sendromun klinik yönetimine değil, aynı zamanda temel genetik ve hücresel süreçlerin anlaşılmasına da değerli katkılar sunmaktadır.[17]

Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

Trizomi 18, 18. kromozomun 3 kopya bulunmasıyla ortaya çıkan ve Down sendromundan sonra en sık görülen otozomal kromozom anomalisidir. Trizomi 18 anomalilerinin büyük çoğunluğunu, 18. kromozomun bir kopyasının fazla bulunması oluşturur ve gebeliklerin %80'i düşükle sonuçlanırken, canlı doğumların büyük bir kısmı, ilk yıl içinde yaşamını yitirir. Çoklu organ yetmezliği ve sistemik tutulumuyla seyreden hastalıkta en sık kraniyofasiyal, kardiyak, kas-iskelet ve sinir sistemi anomalileri görülür. İleri maternal yaş ve aile öyküsü hastalığın önemli risk faktörleri arasındadır. Trizomi 18 olgularında, maternal mayoz I'deki ayrılmama rol oynar. Daha önce bazı bölgeler, kritik kromomer bölgeleri olarak tanımlanmışken, tek hücre transkriptomik analizleri bu bölgeleri doğrulamakla birlikte yeni bölgelerin de fenotipe katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Trizomi 18'in yüksek mortalitesi ve heterojen fenotipine, kromozomal yaklaşımın yanı sıra, kritik bölgelerde yer alan kodlanan ve kodlanmayan genlere moleküler düzeyde yaklaşım hastalığın patogenezinin belirlenmesinde, önemli veriler elde edilmesini sağlayacaktır.[18]

Trizomi 13 (Patau Sendromu)

Patau sendromu, en sık rastlanan canlı doğum anomalilerinden üçüncüsü olup, ağır doğumsal anomaliler ile karakterize, yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. Canlı doğum oranı yaklaşık olarak %3-4 oranındadır ve olguların %90'ı ilk yıl içinde hayatını kaybeder; bu nedenle mortalite oranı 21 ve 18. kromozom trizomilerine kıyasla daha yüksek kabul edilir. İleri maternal yaş, önemli bir risk faktörüdür. Klinik olarak genellikle, prenatal ultrason bulguları veya doğum sonrası karakteristik fenotip ile tanınır. Vakaların büyük kısmına, kardiyak anomaliler eşlik eder ve bu durum mortaliteyi artırır. Günümüzde, yoğun cerrahi işlemler ve titiz medikal yaklaşımlar sayesinde 1 yıllık sağkalım oranı %20'ye yaklaşmıştır. Ancak çoklu sistemik tutulum nedeniyle yaşam kalitesi ve prognoz oldukça zayıftır. Bu nedenle, kapsamlı tarama, tanı ve tedaviye yönelik moleküler seviyede yaklaşım, bu bebeklerin yaşam süresi ve bakım kalitesini arttırmada, etkili olabilecek unsurlar arasındadır.[19]

Cinsiyet Kromozomu Anomalileri

Cinsiyet kromozomu anomalileri, Turner sendromu (47, XO); Klinefelter sendromu (47,XXY); 47,XXX ve 47, XYY sendromlarından oluşur ve ortalama her 400 yenidoğumda bir rastlanır. Literatürde yer alan çalışmalar, cinsiyet kromozomu anomalilerinin, sadece nörobilişimsel ve endokrin bozukluklarla değil, aynı zamanda artmış komorbidite yükü, erken mortalite ve sosyoekonomik dezavantajlarla da ilişkili olduğunu göstermiştir.[20] Aynı zamanda, bu sendromların fenotipleri oldukça değişkendir ve yalnızca sayısal kromozom anomalilerinden değil, bununla birlikte gen ağlarında ve hücresel yolaklarda meydana gelen çoklu değişiklikler ile bireysel genetik faktörlerden de kaynaklanmaktadır. Cinsiyet kromozomu anomalileri, düşünülenden daha yaygın olup, klinik bulguların çeşitliliği ve tanıdaki gecikmeler nedeniyle hem tıbbi hem de toplumsal açıdan önem taşır. Erken tanıya yönelik moleküler biyobelirteçlerin belirlenmesi ve kapsamlı genetik danışmanlık kritik öneme sahiptir.[21]

YAPISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ

Mikrodelesyon ve Mikroduplikasyon Sendromları

Mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar, genomik çeşitliliğin önemli bir parçası olup, gelişimsel gerilik, mental retardasyon gibi birçok sendromla da ilişkilidir. Tekrarlayan (genellikle homolog olmayan rekombinasyon ile oluşan) ve tekrarlamayan (farklı mekanizmalarla oluşan) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Klinik etkileri çok geniş bir spektruma sahiptir, bazıları zararsız varyant iken, bazıları hastalığa veya embriyonik mortaliteye yol açar. Prenatal tanıda kromozom anormallikleri arasında sıkça rastlanılan 5 Mb'dan küçük değişikliklerdir ve etkileri hâlâ araştırılmaktadır.[22] Mikroduplikasyonlar, mikrodelesyonlara nazaran daha hafif ya da fenotipe yansımadan seyretmektedir. Teorikte, her mikrodelesyona karşılık bir mikroduplikasyon olduğu varsayılsa da, rapor edilenler arasında belirgin bir dengesizlik vardır: yaklaşık 211 mikrodelesyon sendromuna karşılık, 79 mikroduplikasyon sendromu tanımlanmıştır. DiGeorge Sendromu (22q11.2 delesyonu), Williams-Beuren Sendromu (7q11.23 delesyonu), Prader-Willi ve Angelman Sendromları (15q11-q13 bölgesi delesyonu) en sık görülen mikrodelesyon sendromları arasında yer alır. Konjenital kalp hastalıkları, çoklu organ anomalileri, gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik bu sendromların bulguları arasındadır. Klinik bulgular sendromdan sendroma değişmekle birlikte, erken tanı ve multidisipliner yaklaşım yaşam kalitesini artırabilir.[23]

İnversiyonlar, Translokasyonlar ve Halkasal Kromozomlar

İnversiyonlar, translokasyonlar, halkasal kromozomlar gibi kromozomal yeniden düzenlemeler, doğurganlık oranını azaltan ve düşük riskini arttıran anomaliler arasında yer almaktadır. Preimplantasyon genetik tanı ve moleküler tanı yöntemleri, bu anomalilerin üreme oranları üzerinde, ne düzeyde etkili olduğunu ortaya koymak için sıklıkla baş-

vurulan yöntemlerdir. Robertsonian ve resiprokal translokasyon kavramları 1900'lü yılların başlarında ortaya konmuş ve daha sonraki yıllarda, bu yapısal kromozom değişikliklerinin tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabileceği belirlenmiştir. Toplumda dengeli translokasyon taşıyıcılığı sıklığı 1/500 iken, spontan düşük öyküsü olan hastalarda bu oran daha da yükselmektedir.[24]

MOZAİKLİK VE KİMERİZM

Mozaizim, aynı kişide, farklı kromozom kuruluşlarına sahip hücre topluluklarının bulunmasıdır. Mozaik durumda, monozomik veya trizomik kromozom kuruluşlarına rastalanabilir. Bu anöploidiler normalde, gebelik kayıplarına neden olsa da, mozaiklik yaşamla bağdaşabilir. Anöploidilerle, gelişim sürecinin normal bir parçası olarakta karşılaşılabilir, örneğin nöronların %30-35'i anöploiddir, yetişkin karaciğer hücreleri sıklıkla poliploiddir. Mozaiklik hücresel mekanizmaları etkiler, beyinde işlevsel çeşitliliği artırırken, bununla birlikte hastalık riskini de yükseltebilir. Mozaik varyantlar farklı kaynaklara göre sınıflandırılır ve yeni teknolojiler bunların keşfini kolaylaştırmıştır. Kimerizm ise farklı zigotlardan köken alan genetik olarak farklı hücre popülasyonlarının varlığıyla mozaiklikten ayrılır.[25]

KODLAMAYAN RNA'LAR VE KROMOZOMAL HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

MikroRNA'LAR VE KROMOZOMAL DÜZENSİZLİKLER

MiRNA ekspresyonu ve kromozom anormallikleri arasındaki çok yönlü ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmada, özellikle gebelik sürecinde, miRNA'ların embriyo gelişimi, implantasyon ve ek olarak kanserle ilişkili yolaklarda önemli roller üstlendiği bulunmuştur. Anöploid embriyolarda miRNA profilinin değişken doğası ve bazı ortak miRNA'ların biyobelirteç potansiyeline sahip olduğu keşfedilmiştir. Anöploid blastosistlerde 71 farklı miRNA değişimi rapor edilmiş, ancak yalnızca miR-19b, miR-517c, miR-518'e, miR-522, miR-92a, miR-106a ve miR-30c tüm çalışmalarda tutarlı biçimde düşük düzeyde bulunmuştur. Sayısal kromozom anomalili blastosistlerde yapılan incelemelerde, tümörle ilişkili miRNA'ların azalmasına karşın, anöploidiye rağmen kanser hücrelerinde artış olması, embriyoların kromozom bozukluklarını tanıyıp gelişimin ilerlemesini engelleyen koruyucu bir mekanizmaya sahip olabileceği konusundaki görüşü güçlendirmektedir.[26]

Sayısal kromozom anomalilerinden en yaygın olanı, DS ile ilişkili, kromozom 21 üzerinde 29 miRNA tanımlanmıştır. Bu miRNA'lardan bazılarının, (miR-155, miR-802, miR-125b-2, let-7c, miR-99'a) aşırı ifade edilmesinin, DS'da görülen nöropatolojik, konjenital kardiyak problemler, lösemi ve düşük solid tümör insidansı gibi klinik bulgulara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak, diğer kromozomlar tarafından kodlanan, bazı miRNA'lar da (ör. miR-27, miR-329, miR-146'a, miR-138-5p) DS fenotipinin (özellikle nörogelişimsel anomalilerin) oluşumunda rol oynamaktadır.[27]

X kromozomuna bağlı miRNA'lar, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla bulunmaktadır. Özellikle, immün sistem ve kanser biyolojisi ile ilişkili olduğu tespit edilen bu miRNA'ların, kadınların daha güçlü ve esnek bağışıklık yanıtı oluşturması ve bazı otoimmün hastalıklara artmış duyarlılıklarını açıklayabilir. Aynı zamanda, testislerde yüksek oranda bulunmaları nedeniyle, X'e bağlı miRNA'ların erkek fertilitesi üzerinde de rol oynayabileceği öngörülmektedir. X kromozomu anomalilerinden, Turner ve Klinefelter sendromlarında görülen fenotipik çeşitlilikte de büyük ölçüde epigenetik ve miRNA temelli mekanizmaların etkili olduğu rapor edilmiştir. Turner sendromundaki gonadal disgenezis ve immün sistem dengesizliğinde, miR-320'a'nın rol oynadığı bildirilmiştir. Klinefelter sendromunda, düşük testosteron oranı, hipergonadotropik hipogonadizm ve seminifer tübül kaybı ile kısmen açıklanmakla birlikte, fenotipik çeşitliliğin epigenetik ve miRNA kökenli olabileceği düşünülmektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, X kromozomuna bağlı miRNA'ların bağışıklık, kanser, kardiyovasküler homeostaz ve üreme gibi cinsiyete özgü fenotiplerde çok ciddi düzenleyici roller üstlendiği düşünülmektedir.[28] 45,X ve 46, XX kadınların miRNA profilleri karşılaştırılarak, Turner sendromu teşhisinde, biyobelirteç potansiyeline sahip çeşitli miRNA'lar tespit edilmiştir. Bu araştırmada, over gelişiminde rol oynayan miR-486-5p aşırı ekspresyonu ile öne çıkmaktadır. Benzer bir çalışmada da yine, miR-5695 ve miR-126-3p koroner arter hastalığı ve konjenital kapak hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, Turner sendromunda miRNA'ların hastalığın moleküler mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.[29]

UZUN KODLAMAYAN RNA'LAR VE KROMOZOMAL DÜZENSİZLİKLER

LncRNA'ların anormal ekspresyonu, epigenetik düzenleme ve kromatin işlev bozukluğu, DS da dahil pek çok sayısal kromozom anomalisi ve translokasyonlarında dahil olduğu yapısal anomalilerin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kromozomal translokasyonlar, lncRNA'lardaki bozul-

malar aracılığıyla gen ifadesini etkileyerek hastalık gelişimine yol açabilir; lncRNA'lar ise dokuya özgü ifadeleri, kanserle yakın bağlantıları, biyolojik sıvılarda kolayca saptanabilmeleri ve oligonükleotidlerle hedeflenebilir olmaları sayesinde hem tanısal belirteçler hem de tedavi yaklaşımları için umut vadetmektedir.[30] DS'da transkriptoma özgü değişikliklerin, hücre bazında olduğunu ortaya koymak için tek çekirdek RNA dizileme ile, nöronal işlev, yetişkin nörogenezi, sinaptik plastisite ve bellek süreçlerinde rol oynadığı belirlenen, lncRNA Snhg11'in belirgin şekilde aşağı regüle olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışma ile, lncRNA'ların, DS patofizyolojisinde ve bilişsel bozukluklarda, hassas düzenleyiciler olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da DS'da meydana gelen kromozom 21 kaynaklı klinik bulguların, gen dozaj dengesizliğine ek olarak, lncRNA'ların da müdahalesi ile, genom çapında transkripsiyonel ve epigenetik değişikliklerden kaynaklandığı vurgulanmaktadır.[31]

Literatürde yer alan bir çalışmada, Patau sendromu olan fetüslerin kord kanı ve gebelerin periferik kanı RNA-seq ile analiz edilerek, eksprese edilen lncRNA, mRNA ve miRNA motifleri belirlenmiştir. Analiz sonuçlarında, farklı şekillerde ifade olan binlerce gen tespit edilmiş; özellikle *CLASRP* ve *KARS* genleri ile etkileşim halinde bulunan, hsa-miR-15'a-5p dikkat çekici bulunmuştur. Bu genlerin protein bağlanması, metabolizma ve hücresel süreçlerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, hsa-miR-15a-5p'nin sinir sistemi ile ilişkili hastalıklarda de rol oynaması, Patau sendromunda görülen zekâ geriliği ile bağlantılı olabileceği fikrini öne çıkarmaktadır.[32]

Turner sendromunun moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına dair bir çalışmada, 45,X ve 46,XX fibroblast hücrelerinde 5 lncRNA transkriptinin farklı eksprese olduğu belirlenmiştir. Bunlardan özellikle 5 tanesinin 45,X kromozom kuruluşu ile ilişkili olabileceği ortaya çıkarılmıştır. XIST lncRNA'sının baskılanması, Turner sendromunda X kromozomu inaktivasyonunun sorunlu olduğuna dair kanıları güçlendirmektedir. Bu durum da hastalık patogenezinde yer alan, kemik farklılaşması, glikoz metabolizması ve gonadal gelişim yolları ile ilgili sorunlarla bağlantılıdır. Kardiyovasküler gelişimle ilgili olan lncRNA'lardan bazılarının (lnc-KDM5C), X inaktivasyonundan kaçabildiği bildirilmiştir.[29]

DİĞER KODLAMAYAN RNA TÜRLERİ (circRNA, piRNA, snoRNA) VE KROMOZOMAL DÜZENSİZLİKLER

Kodlanmayan RNA türlerinden circRNA'ların profilleri, Turner ve Klinefelter sendromlu bireylerde incelenmiş, özellikle, circPPP2R3B, circCSF2RA, circPCNT, circTRABDA, circZNF292, circVDAC3 ve circCOL4A3BP gibi circRNA'ların farklı seviyelerde ifade edildiği belirlenmiştir. Bu circRNA'ların Turner sendromundaki immün yetmezlik riskini arttırabileceği rapor edilmiştir. Kardiyak gelişimle ilgili, çok sayıda diferansiyel circRNA da tanımlanmış ve circRNA'ların kardiyak gelişimde rol oynayan genleri endojen rekabet yoluyla düzenleyebileceği öne sürülmüştür.[29]

Kanser tedavisine direnç mekanizması ile ilgili yapılan çalışmalarda, miRNA ve lncRNA'lara odaklanılmış olsa da snoRNA ekspresyonunun değiştiği birçok örnek rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda akut miyeloid ve lenfoblastik lösemide, snoRNA ifadesinde azalma bildirilmiştir. Bu farklılıkların, kromozomal anomaliler ve kopya sayısı değişikliklerinden kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmektedir.[33]

Memeli hücre nükleolusundaki C/D kutulu küçük nükleolar (sno) RNA'lar (SNORD'lar), küçük kodlamayan RNA'ların büyük bir ailesidir. C (RUGAUGA) ve D (CUGA) kutuları (Box C/D), küçük nükleolar RNA'ların (snoRNA, SNORD), 5' ve 3' uçlarında yer alan korunmuş diziler olup RNA'nın stabilitesini ve hedef RNA'ların metilasyonunu düzenler. Post-transkripsiyonel düzenleme fonksiyonlarını antisens mekanizma ile yerine getiren SNORD'ların beyine özgü işlevleri olduğu, ribozom biyogenezi ve RNA düzenlenmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Bunlardan, SNORD116'nın, aşırı yeme ve obeziteyle karakterize nadir bir hastalık olan, Prader-Willi sendromu etiyolojisinde büyük bir öneme sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.[34]

Özellikle germ hücrelerinde ifade edilen, tek zincirli küçük ncRNA'lar olan piRNA çalışmalarında, Klinefelter sendromlu erkeklerde spermatogenezi etkileyen bazı piRNA ile ilişkili genlerde (*PIWIL1, MOV10L1*) DNA metilasyon değişikliklerine odaklanılmıştır. Bu durum, piRNA yolunun Klinefelter ile ilişkili erkek infertilitesinde kaydadeğer bir rol oynadığını göstermektedir.[35]

Sonuç olarak, circRNA, snoRNA ve piRNA gibi kodlanmayan RNA'ların farklı ekspresyonu; sayısal ve yapısal kromozom aberasyonlarında görülen fenotipik tabloda, önemli bir yere sahiptir. NcRNA'lar ve kromozomal anomaliler ilişkisini merkez alan çalışmalar, ortaya çıkan klinik bulguların moleküler temellerini anlamada ve olası biyobelirteçlerin belirlenmesinde umut verici bir alan sunmaktadır.

KLİNİK POTANSİYEL VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

NcRNA araştırmalarının, hücre biyolojisi üzerindeki beklenenden daha büyük etkileri ve karmaşıklığı bilim dün-

yasında hızla gelişen bir alan olarak dikkat çekmektedir. Bu alanda, ncRNA'ların hem klinik uygulamalarda hem de tanısal yaklaşımlarda kullanımı artacak, yeni terapötik potansiyele sahip moleküller ve kişiselleştirilmiş tıp stratejileri gelişecek, bunun için farmakokinetik, toksikoloji çalışmaları ve işbirlikçi araştırma ağları kurulacaktır.[36]

MiRNA'ların gen dozajı ve hedef genlerin protein sentezi üzerindeki etkileri, DS patogenezinin anlaşılmasında önemli bir mekanizma olarak görülmektedir. Bu nedenle miRNA'lar, DS'nun karmaşık klinik tablosunu açıklamada kritik bir role sahiptir ve gelecekte önleme ve tedavi stratejileri için potansiyel hedefler oluşturabilir.[27]

Mevcut veriler, X-linked miRNA'ların Turner ve Klinefelter sendromlarının patogenezi ve klinik özelliklerindeki rolünü anlamak için sistematik doku ve profil çalışmalarının gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu araştırmalar, aynı zamanda miRNA temelli yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine de zemin hazırlayabilir.[28]

MiRNA, lncRNA, snoRNA, piRNA ve circRNA gibi ncRNA'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli olmakla birlikte, kromozomal hastalıkların moleküler mekanizmasının anlaşılmasını ve tanısal biyobelirteçlerin geliştirilmesini sağlar. Bu RNA'lar aynı zamanda RNA temelli terapötikler için potansiyel hedefler sunarak gelecekte hastalık-modifiye edici tedavilerin ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların önünü açmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chavali PL, Chavali S. Chapter 43 - Nuclear Architecture and Transcriptional Regulation of MicroRNAs. In: Sen CK, ed. MicroRNA in Regenerative Medicine. Academic Press; 2015. p.1129-58.
2. Crick F. Central dogma of molecular biology. Nature. 1970;227(5258):561-3.
3. Chen LL, Kim VN. Small and long non-coding RNAs: Past, present, and future. Cell. 2024;187(23):6451-85.
4. Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. Nat Rev Genet. 2024;25(3):211-32.
5. Good DJ. Non-coding RNAs in human health and diseases. Genes (Basel). 2023;14(7):1429.
6. He X, Cai L, Tang H, Chen W, Hu W. Epigenetic modifications in radiation-induced non-targeted effects and their clinical significance. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2023;1867(8):130386.
7. EBSCO [İnternet]. EBSCO Industries, Inc. ©2025 [Cited: 29 Sep 2025]. Non-coding RNA Molecules. Available from: https://www.ebsco.com/research-starters/health-and-medicine/noncoding-rna-molecules
8. Loganathan T, Doss C GP. Non-coding RNAs in human health and disease: potential function as biomarkers and therapeutic targets. Funct Integr Genomics. 2023;23(1):33.
9. Abcam [İnternet]. Abcam plc. ©2025 [Cited: 29 Eylül 2025]. Non-coding RNA. Available from: https://www.abcam.com/en-us/knowledge-center/dna-and-rna/non-coding-rna
10. Yang LX, Li H, Cheng ZH, Sun HY, Huang JP, Li ZP, et al. The application of non-coding RNAs as biomarkers, therapies, and novel vaccines in diseases. Int J Mol Sci. 2025;26(7):3055.
11. Absalan S, Vaziri H. The role of non-coding RNAs (ncRNAs) and their potential connection with cancer. Egypt J Med Hum Genet. 2025;26:55.
12. Bhatti GK, Khullar N, Sidhu IS, Navik US, Reddy AP, Reddy PH, et al. Emerging role of non-coding RNA in health and disease. Metab Brain Dis. 2021;36(6):1119-34.
13. Mathelier A, Carbone A. Large scale chromosomal mapping of human microRNA structural clusters. Nucleic Acids Res. 2013;41(8):4392-408.
14. Chen Y, Li Z, Chen X, Zhang S. Long non-coding RNAs: From disease code to drug role. Acta Pharm Sin B. 2021;11(2):340-54.
15. Wang W, Min L, Qiu X, Wu X, Liu C, Ma J, et al. Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist. Front Cell Dev Biol. 2021;9:645647.
16. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):9.
17. Antonarakis SE. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. Nat Rev Genet. 2017;18(3):147-63.
18. Wang J, Chen Z, He F, Lee T, Cai W, Chen W, et al. Single-Cell Transcriptomics of Cultured Amniotic Fluid Cells Reveals Complex Gene Expression Alterations in Human Fetuses With Trisomy 18. Front Cell Dev Biol. 2022; 10:825345.
19. Kepple JW, Fishler KP, Peeples ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 13. Am J Med Genet A. 2021;185(5):1631-7.
20. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020;184(2):202-15.
21. Tallaksen HBL, Johannsen EB, Just J, Viuff MH, Gravholt CH, Skakkebæk A. The multi-omic landscape of sex chromosome abnormalities: current status and future directions. Endocr Connect. 2023;12(9).
22. Capalbo A, Rienzi L, Ubaldi FM. Diagnosis and clinical management of duplications and deletions. Fertil Steril. 2017;107(1):12-8.
23. Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho M, Llerena JC Jr, Hardekopf D, et al. Microdeletion and microduplication syndromes. J Histochem Cytochem. 2012;60(5):346-58.
24. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. Fertil Steril. 2017;107(1):19-26.
25. Thorpe J, Osei-Owusu IA, Avigdor BE, Tupler R, Pevsner J. Mosaicism in Human Health and Disease. Annu Rev Genet. 2020;54:487-510.
26. Almutlaq A, Viñals Gonzalez X, SenGupta S. Differentially expressed microRNAs in aneuploid preimplantation blastocysts: a systematic review. Front Reprod Health. 2024;6:1370341.
27. Brás A, Rodrigues AS, Gomes B, Rueff J. Down syndrome and microRNAs. Biomed Rep. 2018;8(1):11-6.
28. Di Palo A, Siniscalchi C, Salerno M, Russo A, Gravholt CH, Potenza N. What microRNAs could tell us about the human X chromosome. Cell Mol Life Sci. 2020;77(20):4069-4080. Erratum in: 2021;78(8):4067.
29. Oliveira JCC, Barbosa EDS, Silva NB, Silva TDC, Matos AGM, Pinho JD. Non-coding rnas in Turner syndrome: a systematic review. Rev Paul Pediatr. 2024;43:e2024029.

30. Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. Cell. 2013;152(6):1298-307.

31. Sierra C, Sabariego-Navarro M, Fernández-Blanco Á, Cruciani S, Zamora-Moratalla A, Novoa EM, et al. The lncRNA Snhg11, a new candidate contributing to neurogenesis, plasticity, and memory deficits in Down syndrome. Mol Psychiatry. 2024;29(7):2117-34.

32. Salemi M, Cannarella R, Marchese G, Salluzzo MG, Ravo M, Barone C, et al. Role of long non-coding RNAs in Down syndrome patients: a transcriptome analysis study. Hum Cell. 2021;34(6):1662-70.

33. Chen J, Zhou J, Hu Z, He H, Sui W, Lin H, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed lncRNAs and associated ceRNA networks in Patau syndrome. Research Square; 2020.

34. Rastorgueva E, Liamina D, Panchenko I, Iurova E, Beloborodov E, Pogodina E, et al. The effect of chromosome abnormalities on expression of SnoRNA in radioresistant and radiosensitive cell lines after irradiation. Cancer Biomark. 2022;34(4):545-53.

35. Cavaillé J. Box C/D small nucleolar RNA genes and the Prader-Willi syndrome: a complex interplay. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2017;8(4).

36. Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, Thum T. Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. Physiol Rev. 2016;96(4):1297-325.