



# Konjenital Katarakt ve Genetiği: Yeni Nesil Dizileme Çağı

## Congenital Cataract and Its Genetics: The Era of Next-Generation Sequencing

© Hande Taylan Şekeroğlu\*, © Gülen Eda Utine\*\*

\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Konjenital katarakt, çocukluk döneminde ciddi görme azlığına neden olabilen önemli bir göz hastalığıdır. Doğumda veya hayatın ilk bir yılı içerisinde tanı almaktadır. Erken tanı ve tedavisi görme prognozu açısından oldukça önemlidir. Çeşitli göz anomalileri ve sistemik hastalıklar eşlik edebilmektedir. Konjenital kataraktın izole olup olmadığının aydınlatılması hem potansiyel görme düzeyini belirlemek için hem de morbidite/mortalite yaratan durumların erken dönemde tanımlanıp tedavi edilebilmesi için kritik bir basamaktır. Konjenital kataraktın moleküler etiolojisinde pek çok gen tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu kristalin genlerinde saptanmıştır. Genetik sebebin çeşitli testler ile belirlenmesi bireyselleştirilmiş genetik danışma verilebilmesi için gerekli olmakla birlikte moleküler etiolojinin anlaşılabilmesi ve yapılan testin özelliklerine göre ayrıca eşlik edebilecek diğer oküler ve/veya sistemik sorunların tanımlanabilmesi açısından da fayda sağlamaktadır. Son yıllarda özellikle yeni nesil dizileme, konjenital katarakt moleküler etiolojisinin belirlenmesinde gelişen ve mevcut bilgi düzeyini artıran bir teknoloji haline gelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Genetik, konjenital katarakt, kristalin, lens, yeni nesil dizileme

### Abstract

Congenital cataract is a challenging ophthalmological disorder which can cause severe visual loss. It can be diagnosed at birth or during the first year of life. Early diagnosis and treatment are crucial for the visual prognosis. It can be associated with various ocular and systemic abnormalities. Determining whether congenital cataract is isolated or associated with other pathology is an indispensable step for the prediction of potential vision as well as early diagnosis and treatment of conditions that can cause morbidity or mortality. Many genes have been identified in the molecular etiology of congenital cataract. Most mutations have been reported in the crystallin genes. Determination of the genetic cause may not only enable individualized genetic counseling but also help to identify concomitant ocular and/or systemic disorders depending on the characteristics of the genetic test used. Recently, next-generation sequencing in particular has become an evolving technology for determining the molecular etiology of congenital cataract and furthering our knowledge of the disease.

**Keywords:** Genetics, congenital cataract, crystallin, lens, next-generation sequencing

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Hande Taylan Şekeroğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: h\_taylan@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-4783-522X

**Geliş Tarihi/Received:** 13.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.08.2020

**Cite this article as:** Taylan Şekeroğlu H, Utine GE. Congenital Cataract and Its Genetics: The Era of Next-Generation Sequencing. Turk J Ophthalmol 2021;51:107-113

## Giriş

Konjenital katarakt, doğumda veya doğum sonrası erken dönemde görülen lens opasitesidir. Tek taraflı veya çift taraflı olabilmektedir. Erken görme gelişiminin olduğu dönemde oluşması nedeniyle ciddi görme azlığına ve daha önemlisi ağır göz tembelliğine neden olmaktadır. Takip ve tedavisi oldukça uzun soluklu ve önemli olup, hastaların önemli bir kısmında etiyoloji bulunamamaktadır.<sup>1</sup> Bu nedenle, dünya üzerinde önlenabilir körlüğe karşı başlatılmış bir global girişim olan Vision 2020: Right to Sight'in da en önemli hedeflerinden biri konjenital kataraktın da içinde yer aldığı çocukluk çağı körlüklerinin nedenlerinin önlenmesi olmuştur.<sup>2</sup>

## Epidemioloji ve Etiyoloji

Wu ve ark.'ları<sup>3</sup> yaptıkları sistematik gözden geçirme ve meta-analizde, konjenital katarakt insidansının en yüksek Asya'da (7,43/10 bin) ve tanı yaşının genellikle bir yaş sonrasında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, konjenital kataraktın daha sık olarak bilateral görüldüğünü ve en sık tipinin total katarakt olduğunu belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Konjenital katarakt olgularının çoğu idiyopatik (%62,2) iken, herediter olanların sıklığı %22,3 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Sheeladevi ve ark.<sup>4</sup>, yaptıkları sistematik gözden geçirmede ise çocukluk çağı kataraktlarının genel prevalansının 10 binde 0,32-22,9 arasında, konjenital katarakt için ise 10 binde 0,63-9,74 arasında olduğunu saptamışlardır.

Toplumların dinamik genetik altyapısı, sosyo-ekonomik ve kültürel özellikleri, sağlık hizmetlerine ulaşabilme olanakları, erken tarama programlarının varlığı gibi faktörler konjenital katarakt sıklığı ile birlikte konjenital katarakta bağlı morbiditenin de toplumlar arasında ciddi farklılıklar göstermesine neden olabilir. Bu durum istatistiklerin değerlendirilmesinde özellikle göz önünde bulundurulmalıdır.

Konjenital katarakt olgularında lens dışındaki diğer ön segment yapılarının da embriyolojik dönemde eş zamanlı ve karşılıklı etkileşim içerisinde gelişmeleri nedeniyle kataraksız gözlerle göre farklı olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Konjenital katarakt, mikrokornea, mikroftalmi, persistan fetal damarlanma, glokom, retinal distrofiler gibi ek oküler anomaliler ile birlikte bulunabilir. Konjenital katarakt olgularının %29'u genetik nedenlere bağlı olabilir ve unilaterallerin idiyopatik olma sıklığı daha yüksektir.<sup>6</sup>

Önlenabilir körlüklere karşı global girişim olan Vision 2020'de çocukluk dönemi körlük nedenleri arasında A vitamini eksikliği, kızamık, yenidoğan konjonktiviti ve prematüre retinopatisi ile birlikte konjenital katarakt da gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Konjenital katarakt tüm çocukluk çağı körlüklerinin %7,4-15,5 kadarını oluşturmaktadır.<sup>7</sup> Erken dönemde tanı ve tedavi, görme prognozu açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, konjenital kataraktın erken yaşta tanımlanması için en önemli basamaklardan biri doğumdan sonra yapılan göz taramasıdır. Kırmızı yansıma testi, konjenital katarakt başta olmak üzere pek çok oküler patolojinin tanımlanmasında oldukça önemli olan basit bir tarama testidir. Ülkemizde de rutin olarak uygulanmaya

başlanmış olan tarama muayenelerinde kırmızı yansıma testini bozan patolojilerin saptanması ve göz doktoruna gönderilmesi konjenital katarakt da dahil olmak üzere erken tanı ve tedavi gerektiren pek çok göz hastalığının saptanmasını sağlamaktadır. Erken cerrahi ve sonrasında erken rehabilitasyona rağmen konjenital kataraktta görme sonuçları, glokom, nistagmus gibi oküler hastalıklar veya eşlik eden sistemik/nörolojik anomaliler nedeniyle sınırlı olabilmektedir.<sup>8</sup>

Pediyatrik kataraktlar temel olarak kalıtsal ve kalıtsal olmayan olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir.

1- Kalıtsal pediatrik kataraktlar:<sup>9</sup>

a) İzole,

b) Metabolik hastalıklara bağlı (galaktozemi, Wilson hastalığı, diyabet, serebrotendinöz ksantomatozis, Fabry hastalığı, mannozidoz, Refsum hastalığı vb.),

c) Renal hastalıklarla birlikte (Alport sendromu, Lowe sendromu vb.),

d) Kas-iskelet sistemi hastalıklarıyla birlikte (miyotonik distrofi, kondrodisplazi punktata vb.),

e) Dermatolojik hastalıklara bağlı (inkontinentia pigmenti, Cockayne sendromu, Rothmund-Thomson sendromu vb.),

f) Kraniyofasiyal anomalilerle birlikte (Hallermann-Streiff sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, serebro-okulo-fasyal-skeletal sendrom vb.),

g) Genetik anomaliler ile birlikte (trizomi 13, 18, 21; 5p delesyonu, 11p delesyonu, Norrie hastalığı, Nance-Horan sendromu vb.) olabilir.

2- Kalıtsal olmayan pediatrik kataraktlar:

Travma, TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks) gibi konjenital enfeksiyonlar, steroid gibi ilaçlar, radyasyon veya teratojen maruziyetine bağlı olarak gelişebilir.

Sınıflandırma:

Konjenital katarakt, geliştiği dönem, etiyolojisi, opasitenin yerleşimi veya morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir de klinik pratikte en çok morfolojik sınıflandırma kullanılmaktadır:<sup>9</sup>

1- Ön katarakt: Bu grupta, ön polar, ön piramidal ve ön subkapsüler katarakt tipleri yer almaktadır.

2- Merkezi katarakt: Bu grupta, nükleer, sütüral, lamellar (zonüler), serulean, Noel ağacı, pulverulan, akuleiform, polimorfik, taç şeklinde, küneiform, koraliform katarakt tipleri yer almaktadır.

3- Arka katarakt: Bu grupta ise, arka lentikonus, persistan hiperplastik primer vitreus, Mittendorf noktası, yağ damlası kataraktı, arka subkapsüler, arka polar katarakt tipleri yer almaktadır.

4- Total katarakt: Bu katarakt tipinde lensin tamamı etkilenmektedir. Başlangıcının hangi morfolojide olduğunu bilmek ek bir oküler bulgu yokluğunda çoğunlukla mümkün değildir. Konjenital Morgagnian ve membranöz katarakt da bu grupta değerlendirilebilir.

Perucho-Martinez ve ark.<sup>10</sup> yaptıkları çalışmada en sık görülen konjenital katarakt morfolojisini nükleer katarakt olarak bildirmişlerdir.

## Konjenital Katarakt Genetiği

Konjenital kataraktın moleküler etiyojisinin saptanması hem patogenezinde etkili olan yolların tanımlanabilmesi ve daha iyi anlaşılabilmesi için hem de bireyselleştirilmiş genetik danışma verilebilmesi için oldukça büyük öneme sahiptir. Unilateral konjenital kataraktların %47'sinin, bilateral konjenital kataraktların ise %61'inin izole olduğu, sistemik hastalıklarla birlikte olma sıklığının ise unilaterallerde %6 bilaterallerde ise %25 olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ayrıca konjenital kataraktların yaklaşık olarak yarısı genetik etiyojisiye sahiptir.<sup>12</sup> Konjenital katarakt genetik heterojenite ve değişken kalıtım paternleri ile karakterizedir.<sup>13</sup> Konjenital katarakt kalıtımı genellikle otozomal dominant olsa da nadiren otozomal resesif ve X'e bağlı da olabilir. İzole konjenital katarakta etiyojisi olguların %50'sinde bilinmemektedir ancak %30 kadarı monogenik ve genellikle en sık otozomal dominant kalıttır.<sup>14</sup>

Konjenital kataraktın genetik etiyojisinin ailede bir bireyde belirlenmesi hem moleküler tanının konulmasını sağlayacak hem de aynı nesil veya daha sonraki nesillerde planlanacak olan gebeliklerde prenatal tanı olasılığını da sağlayacaktır. Günümüzde invaziv olmayan prenatal test yöntemleri ile (NIPT; non-invasive prenatal testing) anneden kan alınarak periferik kanda dolaşan hücre dışı fetal DNA üzerinden fetal kromozomal anöploidilerin tanısının konulması mümkün hale gelmiştir.<sup>15</sup> Ayrıca, ailedeki kalıtsal göz hastalığının moleküler etiyojisinin bilinmesi preimplantasyon genetik tanı konulmasını da sağlayabilmektedir.<sup>16</sup>

## Konjenital Katarakt Mutasyonları

Konjenital katarakt ile ilişkili bulunmuş bazı genler ve bu genlerde gösterilmiş mutasyonlar Tablo 1'de görülmektedir. Konjenital katarakta neden olan mutasyonlar temel olarak dört grupta toplanmaktadır:

### 1- Kristalin mutasyonları

Kristalinler, lens proteinlerinin %90'ından fazlasını oluşturur ve lensin yapısında en temel yere sahiptir.<sup>17</sup> Kristalinler  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  olarak üç gruba ayrılabilir de  $\beta$  ve  $\gamma$  kristalinler tek aile olarak kabul edilebilmektedir.  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  kristalinler lens proteinlerinin en büyük kısmını oluşturan suda çözünen proteinlerdir. Sadece gözde değil göz dışı dokularda da bulunmaktadır. Kristalinler temel olarak, anti-apoptotik, anti-degradasyon ve anti-oksidan etkileri ile lensin stabilitesinin ve saydamlığının korunmasında son derece önemli proteinlerdir.<sup>18</sup> Mutasyonlarında farklı fenotipte konjenital katarakt olguları tanımlanmıştır.<sup>12</sup>

Otozomal dominant kataraktların yaklaşık %50'sinden kristalin genlerindeki mutasyonlar sorumludur.<sup>19</sup> *CRYAA*, *CRYAB*, *CRYBB1*, *CRYBB2*, *CRYBB3*, *CRYBA1*, *CRYGC*, *CRYGD* ve *CRYGS*de dahil pek çok kristalin geninde çok sayıda mutasyon saptanmıştır.<sup>13,20,21</sup>

### 2- Lens membran proteini mutasyonları

Hücre zarında bulunan konneksinler, akuaporinler ve hücreler arası iletişimi sağlayan diğer proteinler bu grupta bulunmaktadır. Majör intrinsik protein, konneksin 46 ve 50

ve LIM-2 proteinlerini etkileyen mutasyonlarda da konjenital katarakt bildirilmiştir.<sup>12</sup> Konjenital katarakt mutasyonlarının %25'inin konneksin genlerinde olduğu bilinmektedir.<sup>22</sup>

### 3- Lens hücre iskeleti elemanlarının mutasyonları

*Beaded* filamanlar olan CP49 ve filensin hücre iskeleti elemanlarıdır. CP49'u kodlayan *BFSP-2* (*Beaded filament structural protein 2*) mutasyonlarında da katarakt olabileceği bildirilmiştir.<sup>12</sup>

### 4- Diğer mutasyonlar

Gelişimsel regülatör bir gen olan *PITX3* (*paired like homeodomain 3*), *PAX6* (*paired box 6*) ve *HSF-4* (*heat-shock protein factor-4*) mutasyonlarında da konjenital katarakt izlenebilir.<sup>12</sup> Narumi ve ark.<sup>23</sup>, bir transkripsiyon faktörünü kodlayan *MAF* (*MAF bZIP transcription factor*) geninde c.908A>C mutasyonunu bazı bireylerinde konjenital katarakta mikrokornea ve/veya iris kolobomunun da eşlik ettiği Japon bir ailede tanımlamışlardır.

Konjenital katarakt, enfeksiyonlar, teratojenler vb. fiziksel ve çevresel etkenlerle ortaya çıkabilir. Sosyo-kültürel-ekonomik altyapı, aşılama ve tarama programlarının farklılıkları, akraba evliliği sıklığı, ırklara özgü genetik özellikler dahil olmak üzere pek çok faktör konjenital katarakt sıklığı ve moleküler etiyojisinin toplumlara özgü özellikler göstermesine neden olmaktadır.

Hansen ve ark.<sup>14</sup>, kalıtsal konjenital kataraktı olan 28 Danimarkalı ailenin 20'sinde mutasyon tanımlamışlardır. Bu mutasyonların %36'sını kristalin genlerinde, %22'sini konneksin genlerinde, %15'ini ise transkripsiyon faktörlerini kodlayan *HSF4* ve *MAF* genlerinde bulmuşlardır.

Devi ve ark.<sup>24</sup>, yaptıkları çalışmalarında kalıtsal pediatrik kataraktı olan 60 Hintli ailede kristalin mutasyonlarının (*CRYAA*, *CRYAB*, *CRYBA1*, *CRYBB2*, *CRYGC*, *CRYGD*, *CRYGS*) %16,6 olgudan sorumlu olduğunu göstermişlerdir.

Chen ve ark.<sup>25</sup>, otozomal resesif konjenital kataraktı olan Pakistanlı ailelerde homozigosite taraması ile yaptıkları moleküler genetik analiz sonucunda en sık mutasyonu *FYCO1* (*FYVE and coiled-coil domain autophagy adaptor 1*) geninde ve sonrasında sırasıyla *CRYBB3*, *GALK1* (*galactokinase 1*) ve *EPHA2* (*EPH receptor A2*) genlerinde bulmuşlardır.

Li ve ark.<sup>26</sup>, bir Han Çinlisi popülasyonunda sporadik konjenital kataraktı olan 74 hastada moleküler etiyojisiyi araştırmış ve en sık mutasyonu *CRYBB3* geninde daha sonra ise *EPHA2*, *NHS* (*NHS actin remodeling regulator*) ve *WDR36* (*WD repeat domain 36*) genlerinde saptamışlardır.

## Konjenital Katarakt Olgusunda Moleküler Etiyojinin Araştırılması

Bilateral konjenital kataraktlı bir hastada aile öyküsü alınmasından ve pedigrî çizilmesinden sonra intrauterin enfeksiyonlara yönelik olarak TORCH taraması yapılmakta, ayrıca idrar ve kan aminoasitleri, idrarda redüktan madde bakılmaktadır. Bunlar dışında eğer hastada olası bir genetik etiyojiden şüpheleniliyorsa spesifik genetik testler ve galaktozemi dışında bir metabolik hastalıktan şüpheleniliyorsa

**Tablo 1. Konjenital katarakt ile ilişkili bulunmuş bazı genler ve bu genlerde gösterilmiş bazı mutasyonlar/nükleotid değişiklikleri\***

Gen adı	Lokus	Kalıtım	Genin kodladığı protein	Nükleotid değişikliği
<i>CRYAA</i>	21q22.3	OD/OR	Kristalin, alfa-A	c.61C>T <sup>37</sup> c.34C>T <sup>14,38</sup> c.155C>T <sup>14</sup> c.337G>A <sup>14</sup>
<i>CRYBA1/A3</i>	17q11.2	OD	Kristalin beta-A1/A3	c.279-281delGGA <sup>39</sup> c.272-274delGAG <sup>40</sup> c.590-591delAG <sup>41</sup> IVS3+1 G>A <sup>42</sup> c.215+1G>A <sup>43</sup> IVS3+2 T>G <sup>44</sup>
<i>CRYBA2</i>	2q35	OD	Kristalin, beta-A2	c.148G>A <sup>38</sup>
<i>CRYBB1</i>	22q12.1	OD/OR	Kristalin, beta-B1	c.286G>T <sup>38</sup>
<i>CRYBB2</i>	22q11.23	OD	Kristalin, beta-B2	c.563G>A <sup>17</sup> c.498C>A <sup>14</sup> c.[433C>T;440A>G;449C>T] <sup>14</sup>
<i>CRYBB3</i>	22q11.23	OD/OR	Kristalin, beta-B3	c.581T>A <sup>38</sup> c.493G>C <sup>45</sup> c.224G>A <sup>16</sup>
<i>CRYGC</i>	2q33.3	OD	Kristalin, gama-C	c.124delT <sup>37</sup> c.157_161 dupGC GGC <sup>38</sup> c.417C>G <sup>38</sup> c.143G>A <sup>46</sup>
<i>CRYGD</i>	2q33.3	OD	Kristalin, gama-D	c.418C>T <sup>38</sup> c.70C>A <sup>47</sup> c.418C>A <sup>14</sup>
<i>GJA3</i>	13q12.11	OD	<i>Gap junction</i> protein alfa 3	c.32T>C <sup>14</sup> c.176C>T <sup>14</sup> c.227G>A <sup>14</sup>
<i>GJA8</i>	1q21.2	OD	<i>Gap junction</i> protein alfa 8	c.200A>G <sup>38</sup> c.226C>T <sup>38</sup> c.218C>T <sup>14</sup> c.565C>T <sup>14</sup> c.836C>A <sup>14</sup>
<i>HSF4</i>	16q22.1	OD	<i>Heat shock transcription factor 4</i>	c.341T>C <sup>14</sup> c.355C>T <sup>14</sup>
<i>MIP</i>	12q13.3	OD	<i>Major intrinsic protein of lens fiber</i>	c.605G>A <sup>38</sup>
<i>EYA1</i>	8q13.3	OD	<i>EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1</i>	c.121G>A <sup>38</sup>
<i>MAF</i>	16q23.2	OD	<i>MAF bZIP transcription factor</i>	c.895C>A <sup>14</sup> c.958A>G <sup>14</sup>

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif  
\*Konjenital katarakt moleküler etiyolojisine ait gen/varyant bilgisi sürekli olarak yenilenmektedir. Tablo, okuyucu için mevcut bilginin bir kısmını sunmaktadır. Ancak veri takibinin metin içerisinde geçenler de dahil olmak üzere güncel platformlar üzerinden yapılması önerilir.

özel organik aminoasit incelemeleri de yapılabilmektedir. Örneğin, serebrotendinöz ksantomatozis *CYP27A1* (*cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1*) mutasyonu ile meydana gelmektedir, kolesterol metabolizması bozukluğuna neden olur. Juvenil dönemde katarakt, sonrasında ise ksantomlar ve bilişsel/nörolojik bozukluklara neden olur. Erken dönemde tanı alması durumunda oral kenodeoksikolik asit başlanması hastalığın daha geç bulgularının ortaya çıkmasını önleyebilmektedir. Bir başka örnek ise ülkemizde de görülen galaktozemi.

Erken dönemde tanınıp özel diyet başlanması ile kataraktın ilerlemesinin belirli düzeyde yavaşlatılabilmesi söz konusu olabilir.

Konjenital kataraktı olan bir hastada<sup>27</sup>;

1- Gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik, diğer malformasyonlar, büyüme geriliği ve dismorfik bulgular varsa, kataraktın kromozomal düzeyde yapısal veya sayısal anomali (geniş delesyon, duplikasyon, translokasyon) ile birlikte olan bir genetik etiyolojinin komponenti olabileceği düşünülmüş ve

konvansiyonel sitogenetik yöntemler, öncelikli olarak standart karyotip,

2- Kataraktın spesifik bir fenotipik görüntü oluşturduğu ve submikroskopik delesyon/duplikasyona yol açan bir genetik etiyojisi ile birlikte olduğu düşünülüyorsa moleküler sitogenetik yöntemler (FISH, *fluorescence in situ hybridization* vb.),

3- Kataraktın daha spesifik ve küçük bir bölgenin kopya sayısı değişikliği ile birlikte seyreden bir genetik değişikliğin sonucu olabileceği düşünülüyorsa MLPA (*Multiplex ligation dependent probe amplification*) vb. yöntemler,

4- Kataraktın kopya sayısı değişiklikleri ile birlikte seyreden ancak klinikte tanımlanabilir olmayan genetik etiyojilerinin (örn. zihinsel yetersizlik spektrumu vb.) bir komponenti olduğu düşünülüyorsa array CGH (*array Comparative Genomic Hybridization*) vb. yöntemler,

5- Kataraktın etiyojisi genetik olarak heterojen olup spesifik olarak birbirinden ayırt edilemeyen bir klinik tablo ile ilişkilendiriliyor ise tüm ekzom veya tüm genomun değerlendirilmesine yönelik (WES: *whole exome sequencing*, WGS: *Whole genome sequencing*) yöntemler ve sonrasında Sanger sekanslama ile konfirmasyon,

6- Kataraktın genetik etiyojisi ile ilgili kuvvetli ve spesifik bir tahmin ve olası bir gen var ise bu durumda sadece o genin doğrudan Sanger ile sekanslaması gibi yöntemler tercih edilebilmektedir.

Bu seçeneklerin hepsinde de temel basamak fenotipin iyi tanımlanması ve eşlik edebilecek sistemik anomali/hastalıkların iyi değerlendirilmesi ve klinik bir ön tanının belirlenmesidir.

### Konjenital Kataraktın Moleküler Etiyojisini Belirlemede Yeni Nesil Dizileme

Yıllar içerisinde özellikle nadir pediatrik hastalıklar başta olmak üzere kompleks kalıtımı ve genotipi olan pek çok hastalıkta genetik testlerden genomik testlere yönelim olmaya başlamıştır. Genom boyu testler, karşılaştırmalı genom hibridizasyonu (aCGH), gen panelleri ve yeni nesil dizileme teknolojilerini içermektedir. Geleneksel genetik testler; çok spesifik bir fenotipten yola çıkarak bir veya birkaç gendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan hastalıkları tanımlamak için kullanılan yüksek çözünürlüklü tek gen testlerini (örn. Sanger sekanslama) veya genom ile ilgili düşük çözünürlüklü sitogenetik testleri içermektedir.<sup>28</sup> Modern genetik testler ise çok sayıda genin hızlı ve eş zamanlı sekanslanmasını sağlayan yeni nesil dizileme teknolojilerini içermektedir.<sup>28</sup>

Genin kodlayan bölgesi ekzon, kodlamayan bölgesi ise intron olarak adlandırılmaktadır. Bir insan genomundaki tüm ekzonlar ise ekzom olarak tanımlanmaktadır. Ekzom, insan genomunun yaklaşık olarak %2'sini temsil etmesine rağmen hastalık sebebi olduğu bilinen varyantların %85'ini içermektedir.<sup>29</sup> Yeni nesil dizileme teknolojileri arasında, tüm ekzomun incelenmesi tüm ekzom sekanslama, tüm genomun incelenmesi ise tüm genom sekanslama olarak adlandırılmaktadır. Bu dizilemeler

hedeflendirilmiş olarak ekzom veya genomun tamamına değil belirli bir bölgesine yönelik de olabilmektedir.

Tüm ekzom sekanslama özellikle genetik heterojenitesi olan Mendelian hastalıklarda mutasyonların tanımlanmasında önem kazanmaktadır. Bu teknolojilerde en önemli hız kısıtlayıcı basamak elde edilen gözden geçirilmesi zor büyüklükteki verinin değerlendirilmesi, yorumlanması ve valide edilmesidir. Hastadan ilk genom/ekzom bilgisi elde edildiğinde referans genom/ekzom ile karşılaştırma yapılarak sapmalar/varyantlar tespit edilir bir başka deyişle varyantlar çağrılır. Sonraki basamak, varyantın popülasyon sıklığı, fenotip ve kalıtım ile muhtemel ilişkisi ve etkisi değerlendirilerek yapılan varyant filtrelemesidir. Bu aşamadan sonra bazı varyantlar ön plana çıkar.<sup>30</sup> Klinik ile varyant tekrar birlikte değerlendirilerek gerekirse derin fenotipleme yapılır yani ek klinik/laboratuvar/görüntüleme tetkikleri istenir.<sup>30</sup> Bu aşamadan sonrası artık olası nedensel varyantın Sanger sekanslama ile valide edilmesi ve etkilenmiş aile bireylerinde de olduğunun gösterilmesine dayanan segragasyon analizi yapılmasıdır.

Varyantlar, değişik platformlardaki (*Varsome, Genome Data Viewer, Ensemble, The 1000 Genomes Browsers, Variation Viewer, gnomAD* vb.) veriler doğrultusunda olası patojenik, patojenik, önemi bilinmeyen, benign ve olası benign olarak sınıflandırılır.<sup>31,32</sup>

Yeni nesil dizilemenin diğer teknolojilere göre avantajları; eski sistemlerde zaman alan ve hataya açık olan basamaklara ihtiyaç olmaması, DNA fragmanlarının özel sistemlerle çoğaltılır hale gelmesi ve milyonlarca sekansın aynı anda (masif paralel sekanslama) çeşitli yöntemlerle baz baz okunabilmesidir.<sup>33</sup> Bu nedenle de teknoloji, seneler içerisinde hem hız kazanmış hem okuma genişliğini artırmış hem de hata sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır.

Teknolojinin gelişmesi ile tüm genom taranabildiği için insidental bulgular ve/veya anlamı bilinmeyen varyantlar saptanabilmektedir. Bu testler ile olağanüstü miktarlarda veri sağlanıyor olsa da özellikle çocuklarla ilgili klinik durumlarda sonuçların bildirilmesinde önemli etik ve sosyal sorunlar ortaya çıkabilmektedir.<sup>34</sup> Bu durumda genetik danışma verilmesi de daha komplike hale gelebilmektedir.

Yeni nesil dizileme teknolojisi, WES veya WGS, referans genom-ekzom ile karşılaştırılarak değerlendirilme yapılmasına imkan verse de oldukça fazla veri yükünün olması özellikle WGS'de, yorumlama aşamasında önemli bir zorluk yaratmaktadır. Referans genom/ekzomdan sapmalar her zaman hastalık anlamına gelmemekte, normal varyant veya anlamı bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılması gerekebilmektedir. Ayrıca, bu teknolojinin giderek gelişmesi ve daha yaygın olarak kullanılması dünya çapında daha fazla bilgi ve deneyim kazanılmasını sağladığı ve teknoloji kullanıldıkça daha fazla veri elde edilip, geçmişte elde edilen veriler de güncellendiği için, laboratuvar tarafından verilen sonucun zaman içerisinde anlam ve sınıf değiştirebileceği, anlamı bilinmeyen varyasyon olarak sınıflandırılan bir varyantın zaman içerisinde patojenik veya benign gruba alınabileceği veya benign olarak sınıflandırılan bir varyantın zaman içerisinde patojenik gruba dahil

edilebilmesine neden olabilecek ek verilerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, yeni nesil teknolojilerinin sürekli ve aktif bir şekilde kendini yenileyen adeta canlı bir sistem olduğu göz önünde bulundurularak test öncesinde aileye ayrıntılı bilgilendirilme yapılması, sonuçların kişinin ve ailesinin hayatında şu an ve gelecek için nasıl değişiklikler yaratacağı konusunda aydınlatılması son derece önemlidir.

Yeni nesil dizileme teknolojisinin klinik kullanıma daha pratik bir şekilde adapte edilmesi, hastaların klinikte görülmesinden kısa bir süre sonra genetik bölümü ile iletişime geçilerek hasta ve hasta ailesinin bilgilendirilmesi, örnek alınması ve örneklerin laboratuvara hızlı transferi yeni nesil dizileme ile altı ay içerisinde tanı alan konjenital kataraktlı çocuk oranını %26'dan %71'e çıkarmıştır.<sup>35</sup> Sonuç verme süresinde kısalma özellikle klinik-laboratuvar arasındaki iş akışında hız yavaşlatan basamakların hızlandırılması ve klinisyen-genetikçi işbirliğinin kolaylaştırılması ile olmuştur.<sup>35</sup>

Araştırma projesi temelli bir çalışmada yeni nesil dizileme teknolojisi ile konjenital katarakt olgularının %70'inde tanı koyma şansının olduğu bildirilmiştir.<sup>36</sup> Bu yüksek oran klinik pratikte her zaman mümkün olmayabilir ancak genetik test istenecek hastanın ve yapılacak testin doğru seçilmesi tanı sıklığını artıracaktır. Ayrıca, tüm ekzom sekanslamasının yetersiz kaldığı durumlarda günümüzde kullanımı henüz yaygınlaşmaya başlayan, veri yükü ve yorumlanması açısından hala aşılamayan bazı kısıtlılıkları olan tüm genom dizileme yöntemlerinin kullanımı da tanı sıklığını artırma yönünde yardımcı olabilecektir.

Literatürde bazı gen/mutasyonlar belirli konjenital katarakt tipleri ile birlikte rapor edilmiş olsa da geçerli ve yaygın bir genotip-fenotip korelasyonu kurulabilecek direkt bir ilişki henüz mevcut değildir. Bunun en önemli sebeplerinden biri konjenital katarakt tanısı alan kişilerin çoğu zaman ameliyat sonrasında moleküler etioloji araştırılması için başvurusu ve psödofoak oldukları için katarakt morfolojisinin belirlenememesidir.

Sonuç olarak, konjenital katarakt nadir olsa da ciddi morbiditeye sahip olan, tanı ve tedavisinde zaman ile yarışılan bir hastalıktır. Moleküler tanının konulması, hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasını ve prenatal tanı da dahil olmak üzere daha ayrıntılı ve bireyselleştirilmiş genetik danışma verilmesini sağlayacaktır. Yeni nesil dizileme teknolojileri, heterojen genetiğe sahip olan bu hastalıkta altta yatan moleküler etiolojinin saptanması ve değerlendirilmesinde kullanışlı ve güvenilir bir yöntemdir ayrıca gelecekte daha fazla veri alınmasını da sağlayacak gözükmektedir.

#### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: H.T.Ş., G.E.U., Dizayn: H.T.Ş., G.E.U., Veri Toplama veya İşleme: H.T.Ş., Analiz veya Yorumlama: H.T.Ş., G.E.U., Literatür Arama: H.T.Ş., Yazan: H.T.Ş., G.E.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

- Lambert SR, Drack AV. Infantile cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40:427-458.
- Thylefors B. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Community Eye Health.* 1998;11:1-3.
- Wu X, Long E, Lin H, Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:28564.
- Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye (Lond).* 2016;30:1160-1169.
- Lin H, Lin D, Liu Z, Long E, Wu X, Cao Q, Chen J, Lin Z, Li X, Zhang L, Chen H, Zhang X, Li J, Chen W, Liu Y. A Novel Congenital Cataract Category System Based on Lens Opacity Locations and Relevant Anterior Segment Characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:6389-6395.
- Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC, Rosenberg T, Melbye M. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications. *Ophthalmology.* 2004;111:2292-2298.
- Gilbert CE, Canovas R, Hagan M, Rao S, Foster A. Causes of childhood blindness: results from west Africa, south India and Chile. *Eye (Lond).* 1993;7:184-188.
- Gaspar C, Trivedi RH, Wilson ME. Complications of Pediatric Cataract Surgery. *Dev Ophthalmol.* 2016;57:69-84.
- Vander Veen DK. Pediatric cataracts and other lens abnormalities. In: Wright KW, Strube YNJ, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus (3rd ed).* New York; Oxford; 2012:762-797.
- Perucho-Martinez S, De-la-Cruz-Bertolo J, Tejada-Palacios P. [Pediatric cataracts: epidemiology and diagnosis. Retrospective review of 79 cases]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:37-42.
- Rahi JS, Dezateux C. Congenital and infantile cataract in the United Kingdom: underlying or associated factors. *British Congenital Cataract Interest Group. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2108-2114.
- Francis PJ, Moore AT. Genetics of childhood cataract. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:10-15.
- Reis LM, Semina EV. Genetic landscape of isolated pediatric cataracts: extreme heterogeneity and variable inheritance patterns within genes. *Hum Genet.* 2019;138:847-863.
- Hansen L, Mikkelsen A, Nürnberg P, Nürnberg G, Anjum I, Eiberg H, Rosenberg T. Comprehensive mutational screening in a cohort of Danish families with hereditary congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3291-3303.
- Pös O, Budis J, Szemes T. Recent trends in prenatal genetic screening and testing. *F1000Res.* 2019;8:1000.
- Yahalom C, Macarov M, Lazer-Derbeko G, Altarescu G, Imbar T, Hyman JH, Eldar-Geva T, Blumenfeld A. Preimplantation genetic diagnosis as a strategy to prevent having a child born with an heritable eye disease. *Ophthalmic Genet.* 2018;39:450-456.
- Weisschuh N, Aisenbrey S, Wissinger B, Riess A. Identification of a novel CRYBB2 missense mutation causing congenital autosomal dominant cataract. *Mol Vis.* 2012;18:174-180.
- Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F. *Biochemistry and cell biology.* In: Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, eds. *The Eye: Basic Sciences in Practice (3rd ed).* Philadelphia; Elsevier; 2008:171-261.
- Li J, Xia CH, Wang E, Yao K, Gong X. Screening, Genetics, Risk Factors, and Treatment of Neonatal Cataracts. *Birth Defects Res.* 2017;109:734-743.
- Shiels A, Hejtmancik JF. Molecular Genetics of Cataract. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:203-218.
- Shiels A, Hejtmancik JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. *Exp Eye Res.* 2017;156:95-102.
- Hejtmancik JF. Congenital cataracts and their molecular genetics. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19:134-149.

23. Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T. Identification of a novel missense mutation of MAF in a Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: a clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A*. 2014;164:1272-1276.
24. Devi RR, Yao W, Vijayalakshmi P, Sergeev YV, Sundaresan P, Hejtmancik JF. Crystallin gene mutations in Indian families with inherited pediatric cataract. *Mol Vis*. 2008;14:1157-1170.
25. Chen J, Wang Q, Cabrera PE, Zhong Z, Sun W, Jiao X, Chen Y, Govindarajan G, Naeem MA, Khan SN, Ali MH, Assir MZ, Rahman FU, Qazi ZA, Riazuddin S, Akram J, Riazuddin SA, Hejtmancik JF. Molecular Genetic Analysis of Pakistani Families With Autosomal Recessive Congenital Cataracts by Homozygosity Screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:2207-2217.
26. Li D, Wang S, Ye H, Tang Y, Qiu X, Fan Q, Rong X, Liu X, Chen Y, Yang J, Lu Y. Distribution of gene mutations in sporadic congenital cataract in a Han Chinese population. *Mol Vis*. 2016;22:589-598.
27. Taylan Sekeroglu H, Utine GE, Alikasifoglu M. A Baseline Algorithm for Molecular Diagnosis of Genetic Eye Diseases: Ophthalmologist's Perspective. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46:299-300.
28. Wright CE, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018;19:253-268.
29. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S, Sanjad S, Nelson-Williams C, Farhi A, Mane S, Lifton RP. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:19096-19101.
30. Seaby EG, Pengelly RJ, Ennis S. Exome sequencing explained: a practical guide to its clinical application. *Brief Funct Genomics*. 2016;15:374-384.
31. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-424.
32. Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho YY, Kobayashi Y, Patil N, Thusberg J, Westbrook M; Invitae Clinical Genomics Group, Topper S. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med*. 2017;19:1105-1117.
33. van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet*. 2014;30:418-426.
34. Burke K, Clarke A. The challenge of consent in clinical genome-wide testing. *Arch Dis Child*. 2016;101:1048-1052.
35. Musleh M, Ashworth J, Black G, Hall G. Improving diagnosis for congenital cataract by introducing NGS genetic testing. *BMJ Qual Improv Rep*. 2016;5:211094.
36. Gillespie RL, O'Sullivan J, Ashworth J, Bhaskar S, Williams S, Biswas S, Kehdi E, Ramsden SC, Clayton-Smith J, Black GC, Lloyd IC. Personalized diagnosis and management of congenital cataract by next-generation sequencing. *Ophthalmology*. 2014;121:2124-2137.
37. Kondo Y, Saito H, Miyamoto T, Lee BJ, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kim JH, Yu YS, Matsumoto N. Pathogenic mutations in two families with congenital cataract identified with whole-exome sequencing. *Mol Vis*. 2013;19:384-389.
38. Reis LM, Tyler RC, Muheisen S, Raggio V, Salviati L, Han DP, Costakos D, Yonath H, Hall S, Power P, Semina EV. Whole exome sequencing in dominant cataract identifies a new causative factor, CRYBA2, and a variety of novel alleles in known genes. *Hum Genet*. 2013;132:761-770.
39. Wang KJ, Zha X, Chen DD, Zhu SQ. Mutation Analysis of Families with Autosomal Dominant Congenital Cataract: A Recurrent Mutation in the CRYBA1/A3 Gene Causing Congenital Nuclear Cataract. *Curr Eye Res*. 2018;43:304-307.
40. Mohebi M, Akbari A, Babaei N, Sadeghi A, Heidari M. Identification of a De Novo 3bp Deletion in CRYBA1/A3 Gene in Autosomal Dominant Congenital Cataract. *Acta Med Iran*. 2016;54:778-783.
41. Zhang J, Zhang Y, Fang F, Mu W, Zhang N, Xu T, Cao Q. Congenital cataracts due to a novel 2bp deletion in CRYBA1/A3. *Mol Med Rep*. 2014;10:1614-1618.
42. Zhu Y, Shentu X, Wang W, Li J, Jin C, Yao K. A Chinese family with progressive childhood cataracts and IVS3+1G>A CRYBA3/A1 mutations. *Mol Vis*. 2010;16:2347-2353.
43. Yu Y, Li J, Xu J, Wang Q, Yu Y, Yao K. Congenital polymorphic cataract associated with a G to A splice site mutation in the human beta-crystallin gene CRYbetaA3/A1. *Mol Vis*. 2012;18:2213-2220.
44. Yang Z, Su D, Li Q, Yang F, Ma Z, Zhu S, Ma X. A novel T->G splice site mutation of CRYBA1/A3 associated with autosomal dominant nuclear cataracts in a Chinese family. *Mol Vis*. 2012;18:1283-1288.
45. Jiao X, Kabir F, Irum B, Khan AO, Wang Q, Li D, Khan AA, Husnain T, Akram J, Riazuddin S, Hejtmancik JF, Riazuddin SA. A Common Ancestral Mutation in CRYBB3 Identified in Multiple Consanguineous Families with Congenital Cataracts. *PLoS One*. 2016;11:e0157005.
46. Gonzalez-Huerta LM, Messina-Baas O, Urueta H, Toral-Lopez J, Cuevas-Covarrubias SA. A CRYGC gene mutation associated with autosomal dominant pulverulent cataract. *Gene*. 2013;529:181-185.
47. Vanita V, Singh D. A missense mutation in CRYGD linked with autosomal dominant congenital cataract of aculeiform type. *Mol Cell Biochem*. 2012;368:167-172.