

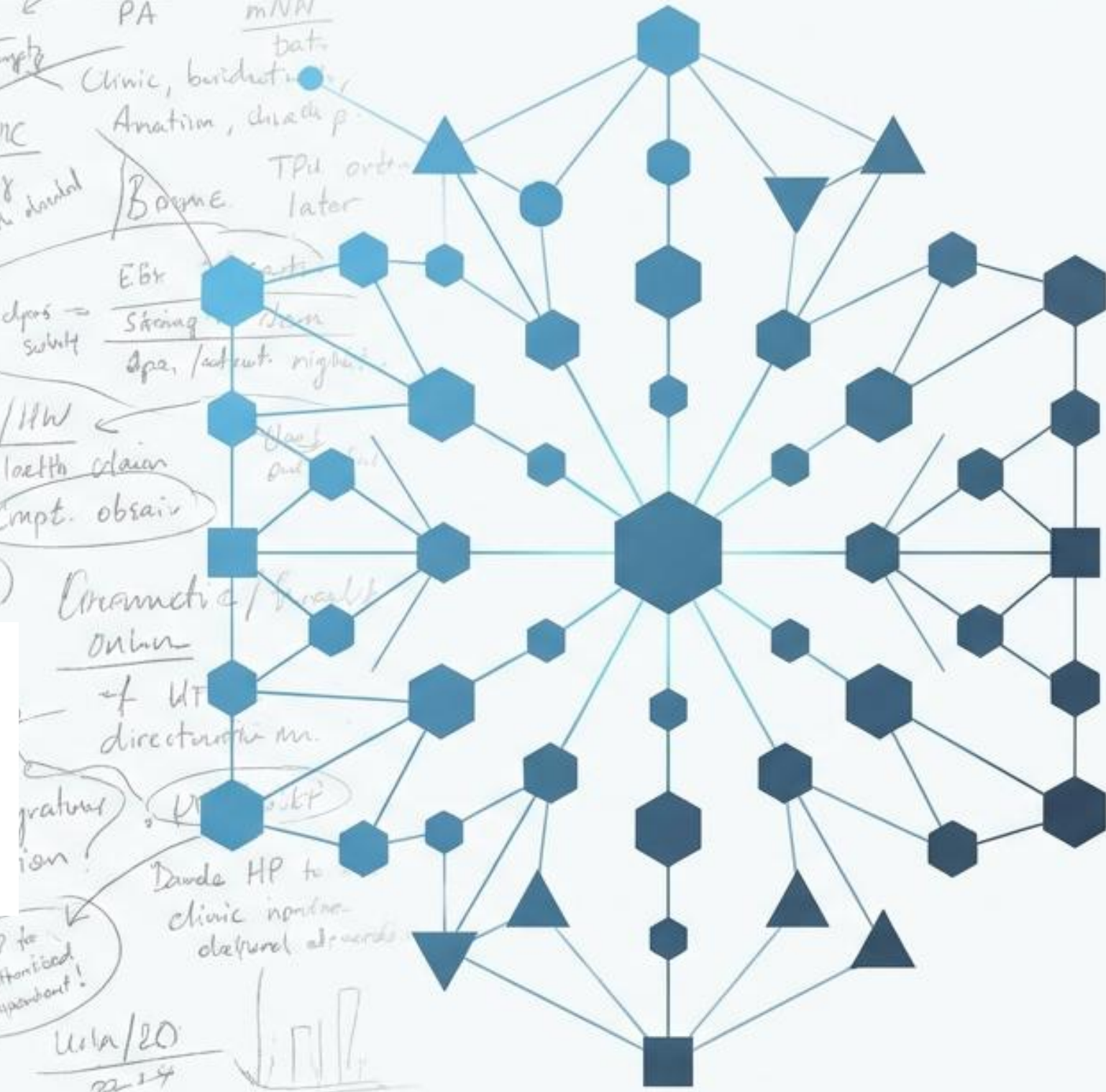
Klinik Veriden Genomik Keşfe: HPO Ekosistemi



Doç. Dr. Esra Serdaroğlu
Gazi Üniversitesi
Çocuk Nörolojisi

Dijital Fenotipleme ve Biyoinformatik Mimari Analizi

esra.serdaroglu@gmail.com

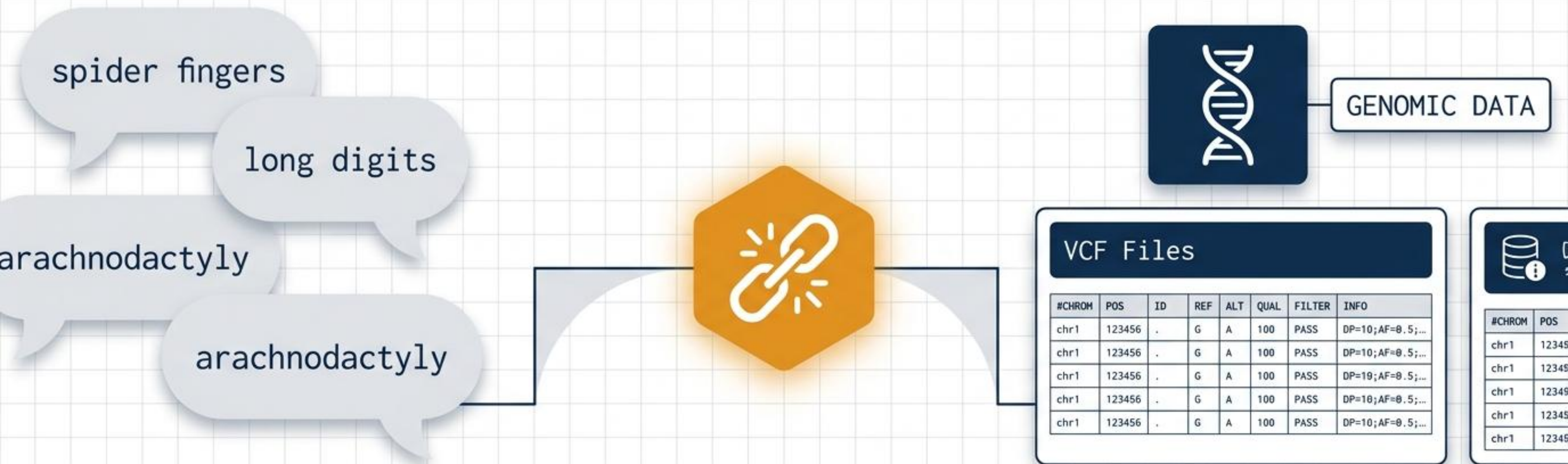


HPO = Human Phenotype Ontology

Ontoloji = kavramların ve ilişkilerin düzenlenmesi

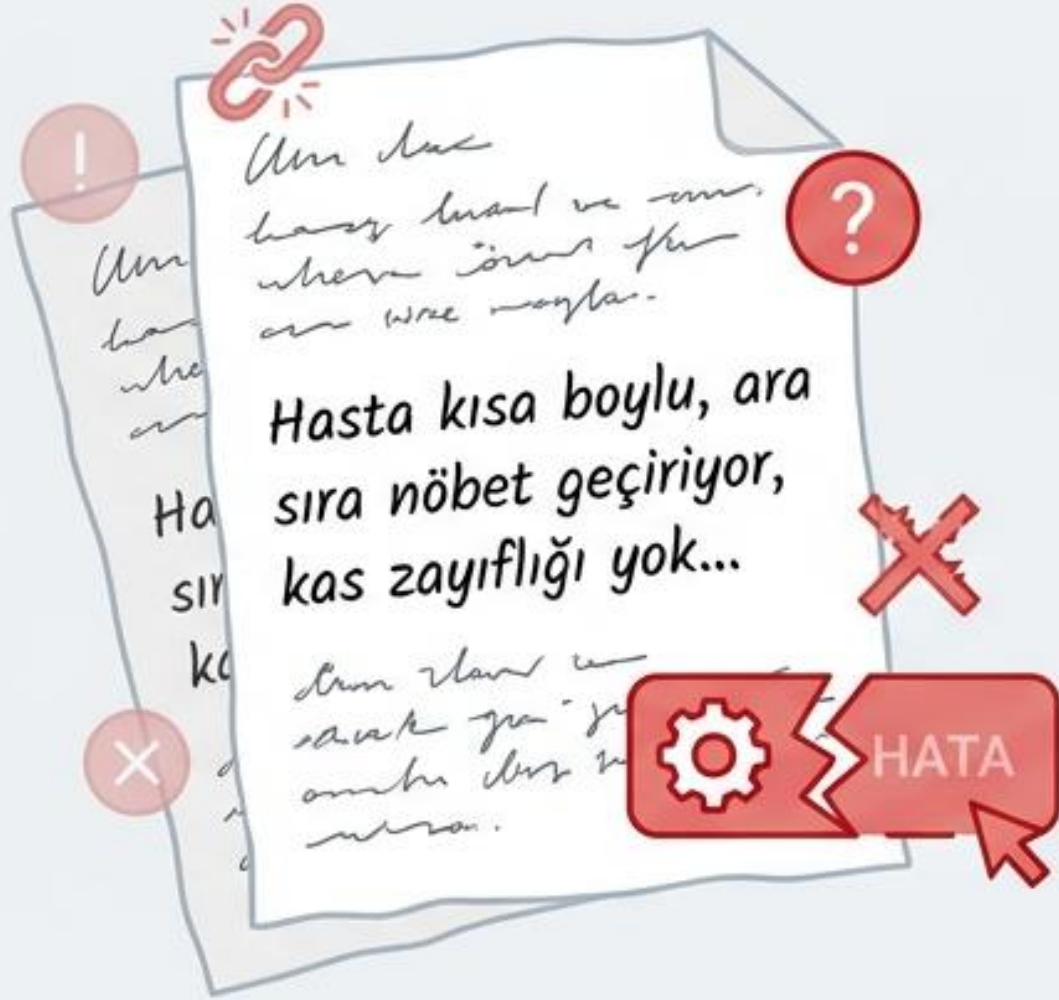
- Klinik veriler çoğunlukla düzensiz ve serbest metindir
- **HPO**: İnsan fenotiplerini standartlaştıran bir sistemdir
- Amaç:
 - Klinik veriyi standardize etmek
 - Genetik analizleri desteklemek
 - Araştırmayı kolaylaştırmak
 - Bilgisayar analizine uygun hale getirmek

The Language Barrier in Precision Medicine



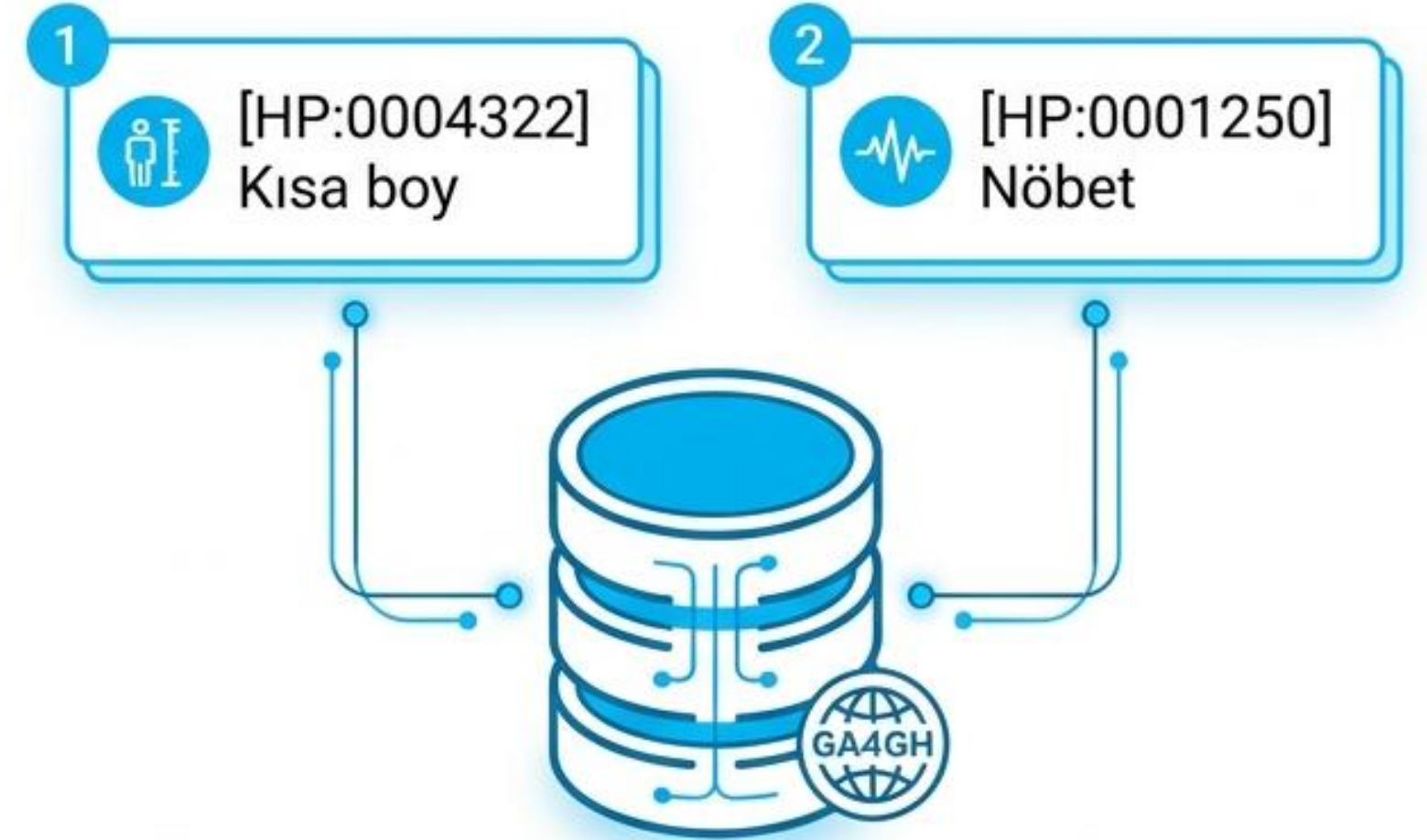
Without semantic standardisation, powerful computational analysis for differential diagnosis and gene discovery is impossible.

Serbest Metnin Yetersizliđi



- Her fenotipin benzersiz bir kodu vardır
- Hiyerarşik bir yapı içerir

Hesaplanabilir HPO Ağları



Örnek HPO Terimleri

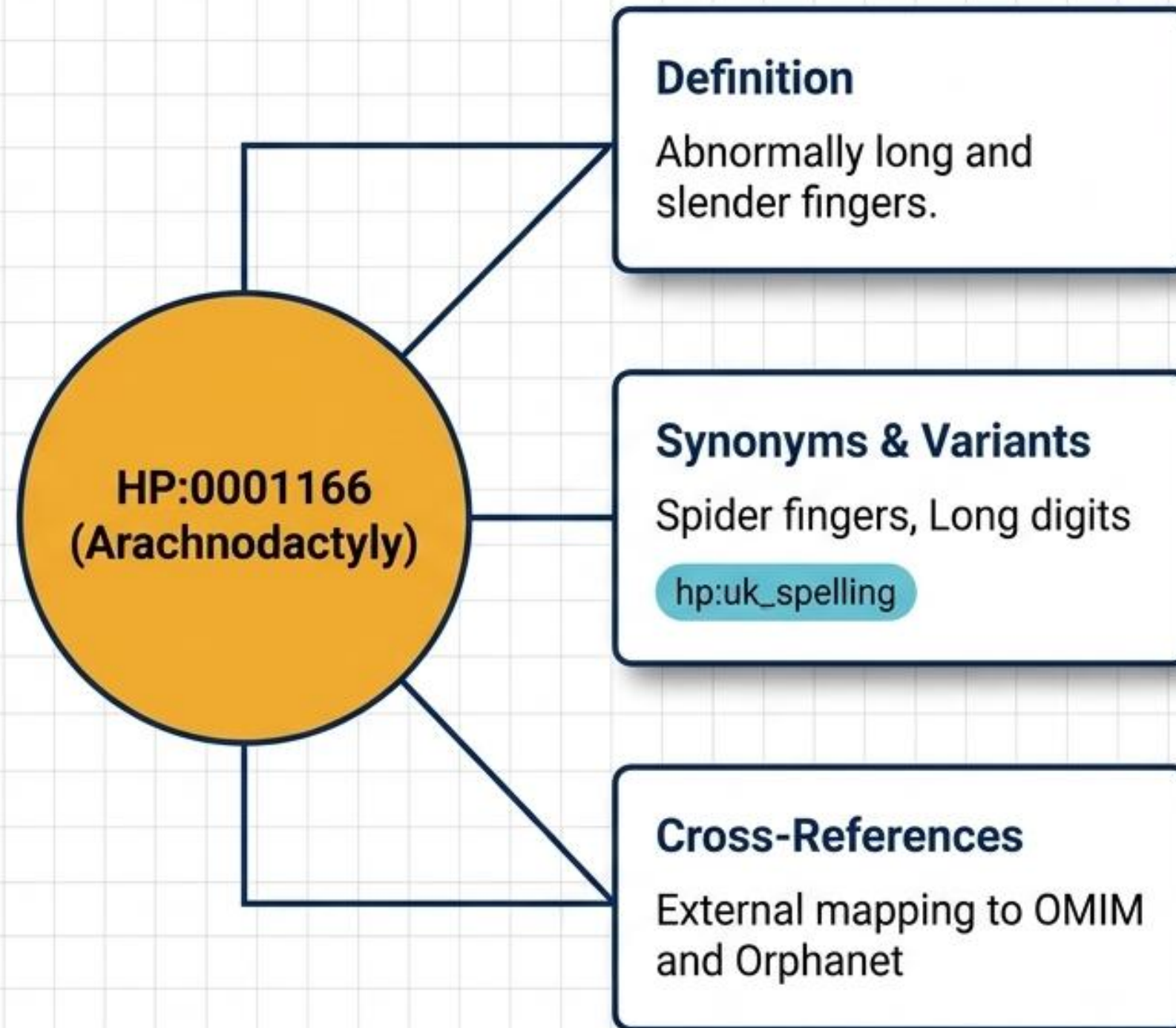
HP:0001250 → Nöbet

HP:0004322 → Kısa boy

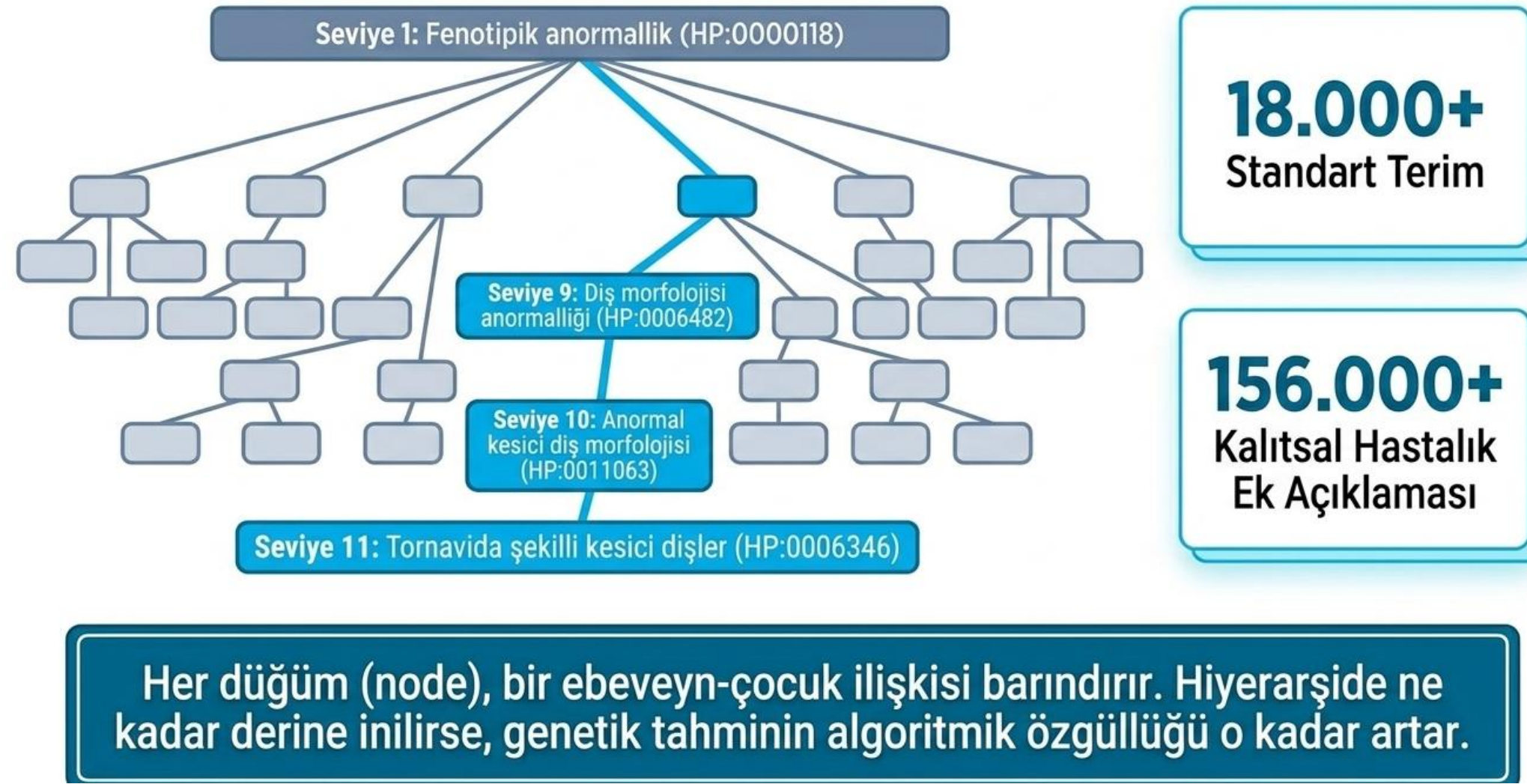
HP:0000252 → Mikrosefali

HPO terimleri

Anatomy of a Node



Her terim
ID (HP: kodu)
Tanım
Eş anlamlılar
Üst/alt ilişkiler
içerir



Hiyerarşik Yapı

- Nörolojik belirti → Epilepsi → Absans nöbeti
- Diş morfolojisi anormalliği → Anormal kesici diş morfolojisi → tornavida şekilli kesici dişler

COVID-19 & Uzun COVID

81 kohorttan 287 yeni klinik bulgu terimi (Örn: Sessiz Hipoksemi, COVID parmakları).

İmmünoloji (IEI)

60+ yeni HPO terimi ve 109 hastalığın yeniden sınıflandırılması (ERN-RITA işbirliği).

Davranışsal Bozukluklar

Nörogelişimsel ve bipolar spektrum entegrasyonu (NIMH atölyeleri).

10 Farklı Dilde Yerelleştirme

Hierarchy

Abnormal blood sodium concentration

Hypertatremia

Hypertatremia

1000000000

2000 1000 500 250 100 50 25 10 5 2 1

English Chinese Czech Dutch French German Hebrew Hindi Indonesian Japanese Korean Malay Nepali Persian Polish Portuguese Romanian Russian Spanish Swedish Thai Turkish Urdu Vietnamese

🇹🇷 **Türkçe Entegrasyonu:**
13.888 etiket ve 11.086 tanım
LIMS/HIS sistemleri için
uyarlandı.

Birlikte Çalışabilirlik Standartları

GA4GH Phenopackets



OMOP

Gösterge: HPO Terimi
(Örn: İnfantil spazmlar)

Niteleyiciler: Şiddet (Ağır),
Başlangıç (2-12 ay arası),
Çözülme (4 yaş 2 ay)



HL7 FHIR

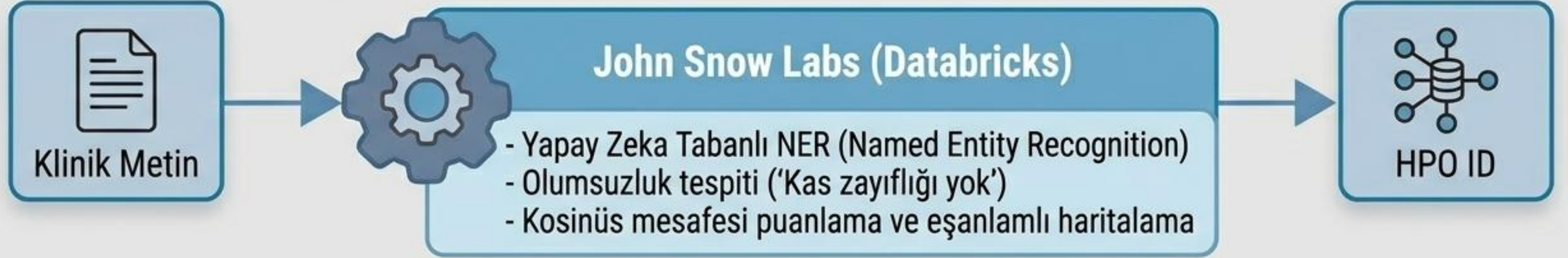
Phenopacket şeması, sadece 'ne' olduğunu değil, 'ne zaman ve nasıl' olduğunu da kodlar. Bu paketler doğrudan Exomiser ve LIRICAL gibi genomik analiz araçlarına beslenir.

Genetik Tanıda Kullanım

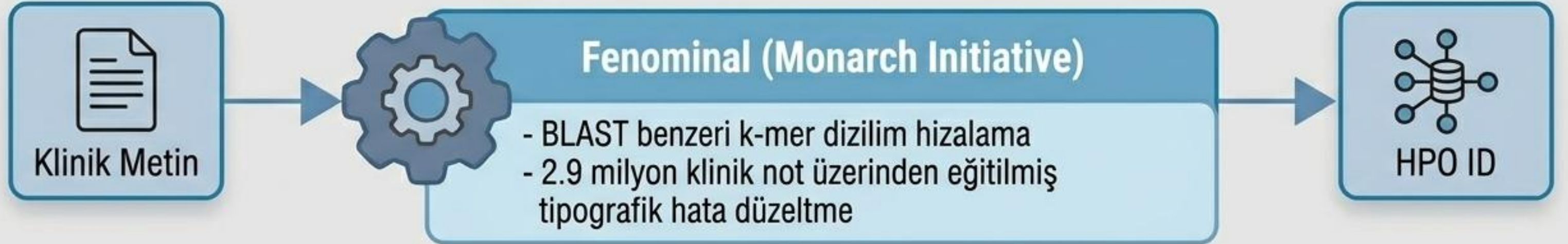
- Fenotip → gen eşleşmesi yapılır
- Olası hastalıklar belirlenir
- Klinik karar destek sağlanır
- Yeni gen-hastalık ilişkileri keşfedilir
- **NGS ile Kullanım**
- Fenotip → HPO
- VCF verisi alınır
- HPO ile filtreleme yapılır

Klinik Metin İşleme Hattı

John Snow Labs (Databricks) Çözümü



Fenominal (Monarch Initiative) Çözümü



Metin-Vektör dönüşümü, doktorları manuel kodlama yükünden kurtarır.

Sistem Entegrasyonu: Clinical Table Search API (v3)

code terminal

```
GET https://clinicaltables.nlm.nih.gov/api/hpo/v3/search?terms=bloo
```

Sonuç:

```
[342, ["HP:0001871", "HP:0001898"...]] -> Kan anormallikleri
```

terms	Arama dizesi (Implicit AND)
df	Görüntüleme alanları (Display fields - id, name)
ef	Ek veriler (Ekstra json objeleri, eşanlamlılar, çapraz referanslar)
count / offset	Sayfalandırma (Max 500 limit, total 7500 kapasite)

GET <https://clinicaltables.nlm.nih.gov/api/hpo/v3/search>

Key Parameters

terms	(Required) String matching (implicit AND).
count & offset	Pagination support (max 500/page).
df & ef	Comma-separated display and extra data fields.

Live Query Example: ?terms=bloo

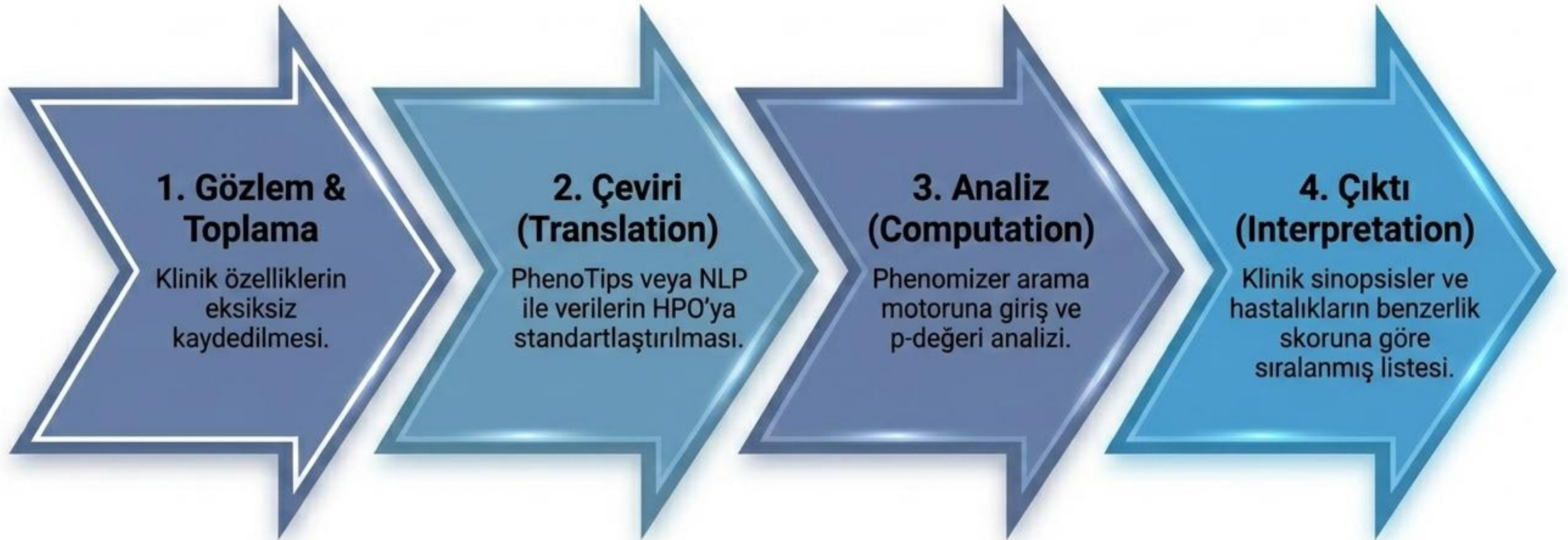
```
[342,  
  ["HP:0001871", "HP:0001898", ...],  
  null,  
  [ ["Abnormality of blood and blood-  
forming tissues"],  
    ["Increased red blood cell mass"],  
    ...  
  ]  
]
```

The NLM Clinical Table Search Service returns an array of exactly 7 items per page (out of 342 total server matches)..., demonstrating rapid terminology resolution for developers building bioinformatics pipelines.

Fenotip ve Varyant Önceliklendirme Araçları Karşılaştırması

Phenomizer	Phen2Gene	Exomiser
● Birincil İşlev: Fenotip Odaklı Ayırıcı Tanı	● Birincil İşlev: Gen Önceliklendirme (Gene Prioritization)	● Birincil İşlev: Varyant Önceliklendirme
● Girdi: Yalnızca HPO Terimleri	● Girdi: Yalnızca HPO Terimleri	● Girdi: HPO + VCF (Varyant) + PED (Soyağacı)
● Mekanizma: Hastalık veritabanları ile benzerlik p-değeri hesaplama.	● Mekanizma: Komut satırı tabanlı HPO-Gen ağırlıklandırma şeması.	● Mekanizma: Tam ekzom/genom dizileme verilerini fenotipik kanıtlarla çapraz filtreleme.

Protokol 1: Phenomizer ile Ayırıcı Tanı Akışı



Adım 1: Fenotip Toplama ve Kodlama

- “Azalmış fetal hareket” → **HP:0001558**
- “Makroskopik hematüri” (idrarda gözle görülür kan) → **HP:0011463**
- “Motor gelişim geriliği” → **HP:0001270**
- Negatif bulgular: “kraniyal sinir fizyolojisinde anormallik” (**HP:0031910**) “dışlanmış” (excluded)

Adım 2: Hesaplamalı Analiz ve Önceliklendirme

- Elde edilen HPO terimleri, Phen2Gene veya Phenomizer gibi hesaplamalı analiz araçlarına girdi olarak sunulur.
- **Hiyerarşik Ağırlıklandırma (Hierarchical Weighting):**
- **Semantik Benzerlik (Semantic Similarity):**
- **Gen Önceliklendirme (Gene Ranking):**

Protokol 2 & 3: Fenotip ve Genotipin Birleşimi



Adım 3: Genomik Veri ile Entegrasyon

- HPO terimleri, WES VCF (Variant Call Format) dosyalarında yer alan genetik varyant verileri ile **Exomiser** gibi araçlar kullanılarak entegre edilir.
- Hastanın fenotipik özellikleri ile genetik varyantların patojenite düzeyleri birlikte değerlendirilir.
- Fenotip–genotip uyumunun hesaplanması sayesinde, analiz aracı en olası hastalık etkeni varyantları önceliklendirir.

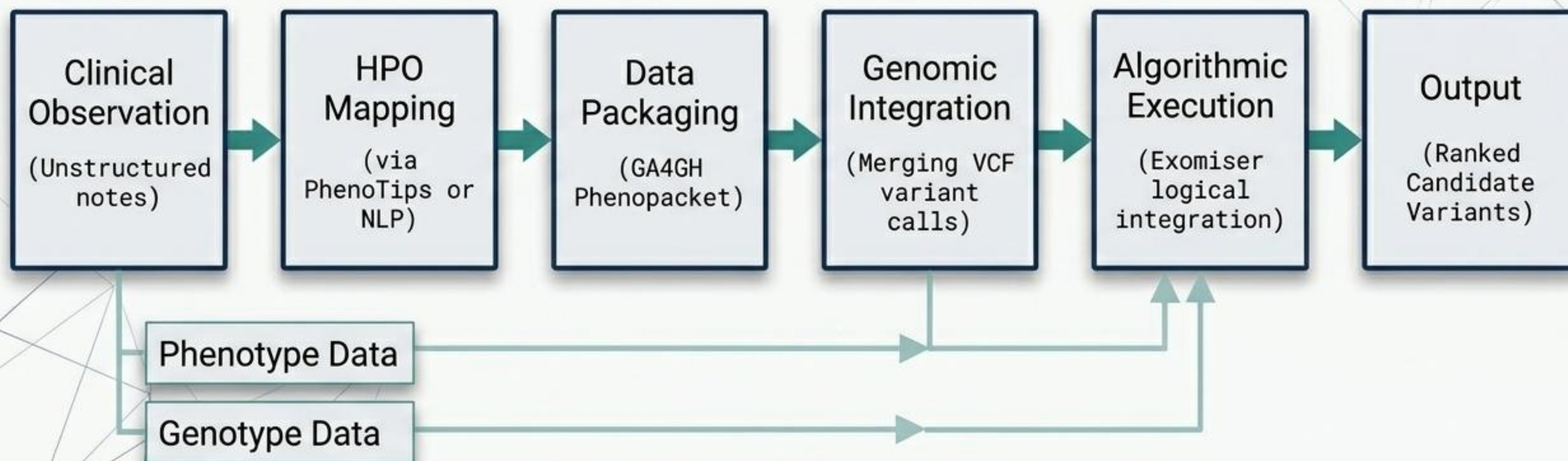
Adım 4: Phenopacket'ler ile Standartlaştırılmış Veri Paylaşımı

- Phenopacket; hastaya ait HPO ile kodlanmış fenotipik bulguları, ilgili gendeki varyant bilgisini ve yaş, cinsiyet gibi demografik meta verileri tek bir makine tarafından okunabilir dosya içerisinde birleştirir.

Temel Amaç

- **Human Phenotype Ontology**, betimleyici klinik vaka verilerini hesaplanabilir (computable) verilere dönüştürerek, hastanın klinik bulguları ile altta yatan genomik neden arasındaki boşluğu kapatır. Böylece daha hızlı ve daha doğru tanı konulmasına olanak sağlar.

End-to-End Clinical Genomic Pipeline Architecture



Örnek vaka

Klinik bulgu	HPO terimi	Kod
Gelişim geriliği	Developmental delay	HP:0001263
Nöbet	Seizure	HP:0001250
Mikrosefali	Microcephaly	HP:0000252
Hipotoni	Hypotonia	HP:0001252

- **OMIM, Orphanet**



- **Olası adaylar:**

- Dravet sendromu
- Rett sendromu
- Angelman sendromu

Varyant analizi

Rank	Gene	Variant	Score	PhenotypeScore	VariantScore	Disease
• 1	SCN1A	c.4933C>T	0.92	0.95	0.89	Dravet syndrome
• 2	MECP2	c.502C>T	0.75	0.80	0.70	Rett syndrome
• 3	UBE3A	c.2503G>A	0.60	0.65	0.58	Angelman syndrome

👉 **Sonuç: Dravet sendromu tanısı çok güçlü**

Veri	Sonuç
Fenotipler	Epilepsi + gelişim geriliği
HPO analizi	Dravet yüksek skor
Genetik veri	SCN1A mutasyonu

Dikkat edilmesi gerekkenler

! 1. Rank = kesin tanı DEĞİL

Sadece “olasılık sıralaması”

! 2. Klinik doğrulama şart

Aile öyküsü

Klinik muayene

Ek testler

! 3. Yanıltıcı durumlar olabilir

Eksik HPO → yanlış sıralama

Yanlış anotasyon → hatalı sonuç

Klinik Doğrulama: HPO'nun Gen Tahmin Gücü (2022 WES Araştırması)

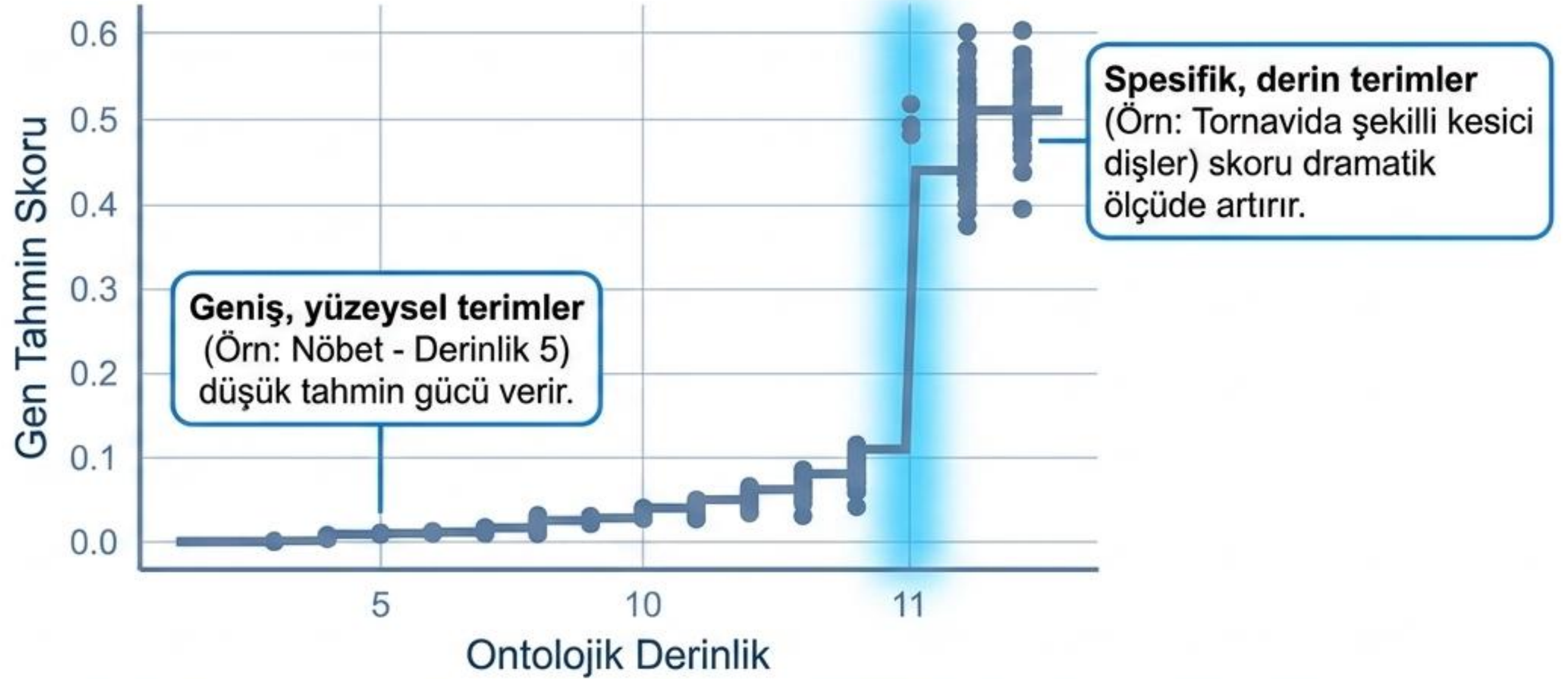
%27.7

Phen2Gene, gerçek nedensel geni tamamen HPO girdilerine dayanarak ilk 50 gen arasına yerleştirdi.



Bağlam: 453 çocuk hasta, 114 P/LP varyant. Sadece EHR notları ve HPO kullanıldı.

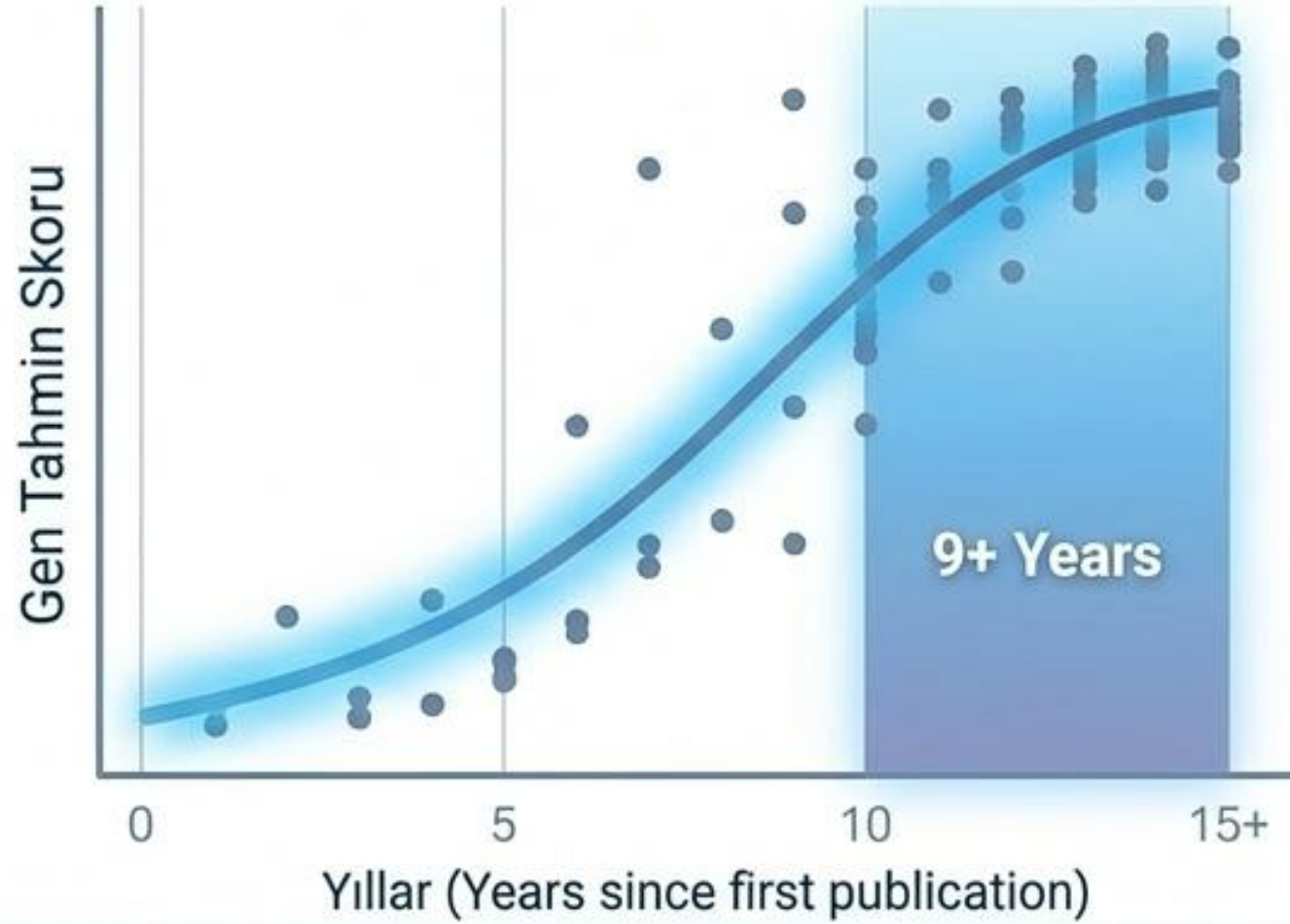
Optimizasyon Faktörü 1: Ontolojik Derinliğin Kuralı (Depth ≥ 11)



Kritik Kural: Derinliği 11 ve üzerinde olan HPO terimlerine sahip olmak, algoritmaların nedensel geni bulma ihtimali için istatistiksel olarak en önemli belirleyicidir ($p < 0.001$).

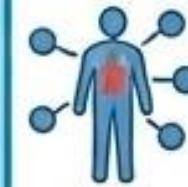
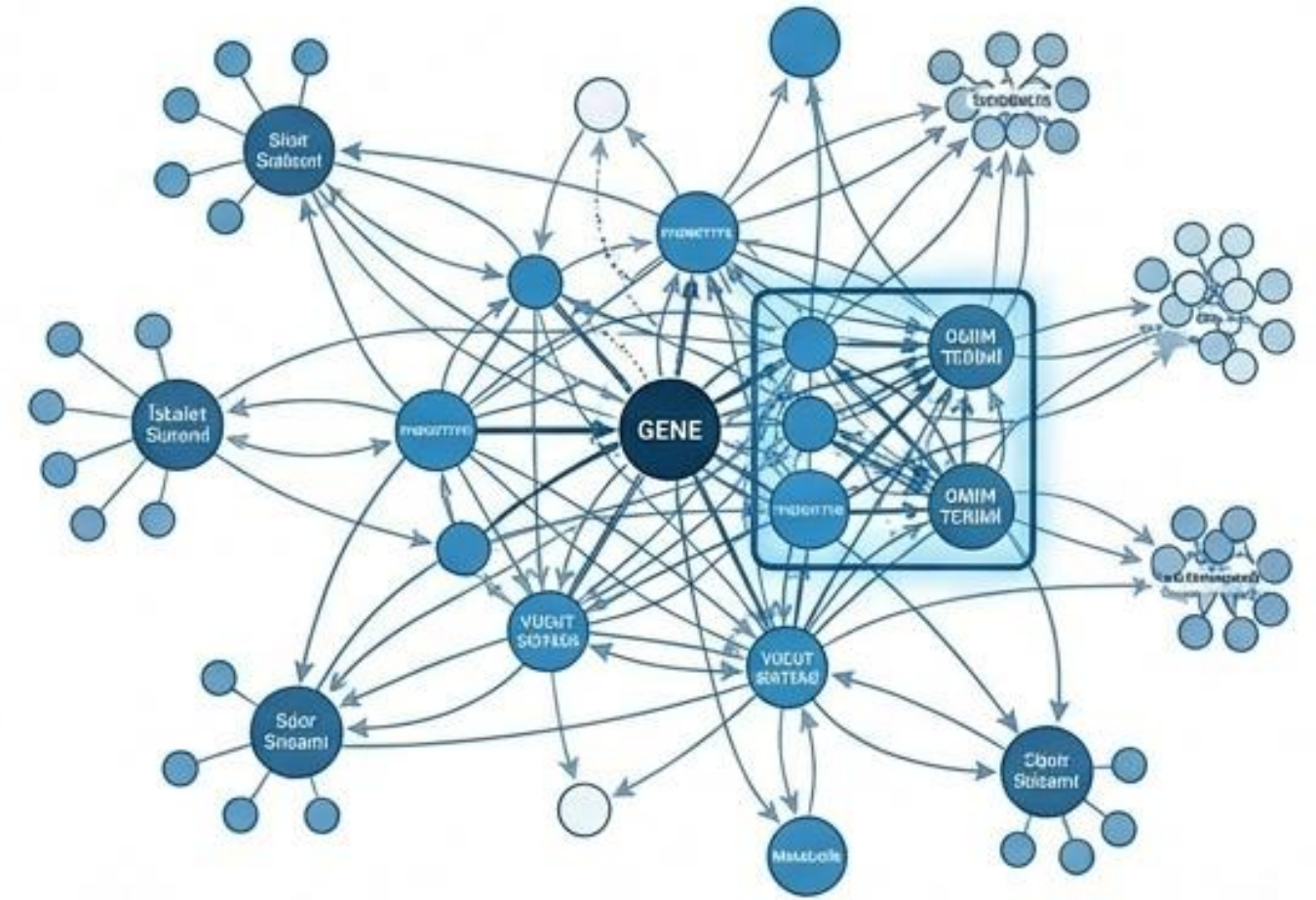
Optimizasyon Faktörü 2: Bilgi Birikimi ve OMIM Ağının Etkisi

Gen Yaşı (Gene Age)



Bir genin fenotip ile ilişkilendirilerek yayımlandığı yıl sayısı. Keşfinin üzerinden 9 yıldan fazla zaman geçmiş genler, sistemde tutarlı olarak yüksek doğruluk (>0.5 skor) üretir.

Pleiotropi ve OMIM Derinliği



Gene ve fenotipe bağlı OMIM terimi / vücut sistemi sayısı. Kompleks ve çok sistemli hastalıklar (Örn: MCA), geniş tanımlı ağları sayesinde algoritma tarafından çok daha kolay ve doğru sıralanır.

Sonraki Aşama: MAxO (Medical Action Ontology)



- **1757** yeni terim.
- Farmasötik tedaviler, cerrahi prosedürler, davranışsal müdahaleler.
- **189** nadir hastalık için **413** tıbbi eylem ek açıklaması.

Sentez: Teşhis matrisinden, aksiyona dönüştürülebilir tedavi şemalarına kusursuz bir ontolojik geçiş.



HPO, bir sözlük değil; genomik çağın veri işletim sistemidir.