



OPEN ACCESS

# Pediatric Olgularda Kromozom Anomalilerinin Array CGH ile Saptanması

## Determination of Chromosome Anomalies in Pediatric Cases by Array CGH

İ İşın Kaya<sup>1</sup>, İ Gökhan Çağlav<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Buca Tınaztepe Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

**Atıf:** Kaya I, Çağlav G. Determination of Chromosome Anomalies in Pediatric Cases by Array CGH. J Tepecik Educ Res Hosp 2022;32(3):393-404

### Öz

**Amaç:** Çalışmada mental retardasyon, gelişim geriliği, otizm ve farklı dismorfik bulguları olan 9 pediatik hastanın array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Tüm olgularda periferik kan örneklerinden kromozom analizi ve aCGH analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** Tüm olgularda kromozom analizi sonuçları normal olarak saptanmıştır. aCGH analizi sonuçlarında ise, 5 olguda kromozomal bölge kaybı (1p33/7q11.23/10q25.3q26.13/15 q11.2/22q11.21), 3 olguda kromozomal bölge artışı (2p15/6q22.31/Xp22.2), 1 olguda 7q11.23 kromozomal kaybı, 9p24.3 ve 22q11.22 kromozomal bölgelerinde artış birlikte saptanmıştır.

**Sonuç:** Ailesel kromozom anomalisi ve dismorfik özellikleri nedeniyle kolayca tanınan konjenital malformasyon sendromları dışında, mental retardasyon, otizm ve konjenital anomalilerde aCGH analizi diyagnostik çözünürlüğü yüksek olan bir birinci basamak testtir.

**Anahtar Kelimeler:** Fenotip, kromozomal anomali, array CGH (aCGH)

### Abstract

**Objective:** In this study, array comparative genomic hybridization (aCGH) results of 9 pediatric patients with mental retardation, developmental retardation, autism and different dysmorphic findings were evaluated retrospectively.

**Methods:** Chromosome analysis and aCGH analysis were performed from peripheral blood samples in all cases.

**Results:** Chromosome analysis results were normal in all cases. In aCGH analysis results, chromosomal region losses in 5 cases (1p33/7q11.23/10q25.3q26.13/15 q11.2/22q11.21), chromosomal region gains in 3 cases (2p15/6q22.31/Xp22.2), 7q11.23 chromosomal loss, gains in 9p24.3 and 22q11.22 chromosomal regions were detected together in 1 case.

**Conclusion:** Except for familial chromosome anomalies and congenital malformation syndromes that are easily recognized due to dysmorphic features, aCGH analysis is a first-step test with high diagnostic resolution in mental retardation, autism and congenital anomalies.

**Keywords:** Phenotype, chromosomal abnormality, array CGH (aCGH)



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. İşın Kaya, Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye  
**Tel.:** +90 505 272 47 47 **E-posta:** isintkaya@yahoo.com  
**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6293-8964

**Geliş tarihi/Received:** 29.01.2021

**Kabul tarihi/Accepted:** 03.05.2021

## Giriş

İnsandaki birçok genetik bozukluk, genetik materyalin dengesiz olarak artması veya kaybı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bir kromozomal bozukluk, kromozomların sayısında veya yapısında bir değişiklik olması ile tanımlanmaktadır. Canlı doğumların yaklaşık %0,6'sında ortaya çıkan sayısal veya yapısal kromozom anomalileri dismorfizm, malformasyonlar ve gelişimsel yetersizlikler ile sonuçlanmaktadır. Bu sonuçlar belli bir kromozom veya kromozomal bölgedeki bir ya da daha fazla dozaj sensitiv gendeki dengesizlikten kaynaklanmaktadır<sup>(1,2)</sup>.

Kromozomlarda ortaya çıkan kırıklar kromozomlarda yeniden düzenlemelere yol açmaktadır. Eğer kromozomal materyalde eksiklik yoksa dengeli yeniden düzenlenme, kromozomal materyalde eksiklik veya fazlalık varsa dengesiz yeniden düzenlenme olarak adlandırılır<sup>(3)</sup>. Bazen kromozomal düzenlenme dengeli gözükmesine rağmen fenotipte anomali gözlenebilir, bu da kırık bölgesinde delesyon, dublikasyon veya kırık bölgesine yakın gende fonksiyonel değişiklik veya gen düzenleyici bölgelerdeki değişiklikler nedeniyle oluşabilir. Kromozom kırıklarının bir geni bölerek mutasyona neden olma olasılığı mevcuttur<sup>(4)</sup>.

Dismorfik özellikler, öğrenme bozukluğu, büyüme ve gelişme geriliğini içeren multipl anomali sendromlarının altında kromozomal aberasyonlar yatar<sup>(5)</sup>. Geleneksel olarak kromozomal anomali şüphesi olan durumlarda Giemsa ile boyanmış metafaz kromozomlarının sitogenetik analizi yapılır. Ancak kromozom analizi her kromozomal yeniden düzenlenmeyi belirlemek için yeterli olamamaktadır<sup>(6,7)</sup>. Diagnostik çözünürlüğü geliştirilmiş floresan in situ hibridizasyon analizi başlıca mikrodelesyon sendromlarının tanısında kullanılan diğer bir tekniktir. Malformasyonlu doğan bebeklerin %10'unda ve sitogenetik değerlendirme önerilen çocukların %2,5'inde kromozomal anomalileri tanımlayabilir<sup>(6-9)</sup>. Kromozom bantlamasına dayanan sitogenetik analizler belli büyüklükteki (4-10 Mb) genomik anomalilerin tespit edilmesine izin verdiği için yıllarda çok daha yüksek çözünürlüğe sahip yenilikçi bir teknoloji olan array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) analizi (1 Mb) genomik dengesizlikleri tespit etmek için kullanılabilir hale gelmiştir<sup>(10,11)</sup>. Array tabanlı CGH, hastanın DNA örneği ve kontrol olarak kullanılan bilinen bir DNA örneğinin farklı floresan boyalar kullanılarak ve mikroarray üzerinde eşzamanlı olarak hibridize olmasına izin vererek karşılaştırılması esasına dayanan bir tekniktir<sup>(8)</sup>. aCGH kullanarak dismorfizm ile birliktelik gösteren zihinsel bozukluğu olan normal karyotip saptanan hastaların

yaklaşık %25'inde klasik sitogenetiğin çözünürlük düzeyinin altında kalan delesyon ve dublikasyonlar gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. aCGH dengesizlikler için tüm genomu tarayan bir tekniktir ve major uygulama alanı kanser genetiğidir ancak son yıllarda klinik sitogenetik uygulamaları ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur<sup>(12)</sup>. Multipl konjenital anomaliler, mental retardasyonlar, gelişim geriliği, otizm olgularında artan oranlarda genomik kayıp ve kazançları ortaya koyarken, dismorfizm ve öğrenme bozukluğu olan hastalarda aCGH kullanılan araştırma raporları mevcuttur<sup>(7)</sup>. Bu çalışmada benzer klinik bulgular ile genetik laboratuvarına yönlendirilen olgularda aCGH analizi ile elde ettiğimiz sonuçları ve etkilenen genlerin fenotipe olan katkılarını sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2015-2016 yıllarında Şifa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarına yönlendirilmiş olgulardan retrospektif olarak seçilerek oluşturulmuştur. Olgu grubu 0-14 yaş aralığında, 4 erkek ve 5 kız hasta olmak üzere toplam 9 bireyden oluşmuştur. Tüm olguların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Analizler Burç Genetik Tanı Merkezi ile ortak olarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle hastalara ait periferik kan örneğinden konvansiyonel sitogenetik analiz prosedürüne göre karyotip analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları International System for Human Cytogenetic Nomenclature ve 2013'e göre değerlendirilmiştir. İkinci basamak olarak CGH array analizi için olgulara ait periferik kan örneğinden QIAamp DNA Blood Midi Kiti (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre genomik DNA elde edilmiştir. Agilent Technologies, Inc. çalışma protokolüne göre enzim kesimi, işaretleme, işaretlemenin saflaştırılması, hibridizasyon ve hibridizasyon sonrası yıkama yapılmıştır. Agilent Oligonükleotid Microarray (8x60K microarray sistemi) platformu kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar Agilent CytoGenomic Edition 2.5.8.1/GRCh 37 / hg19) programı ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda herhangi bir istatistiksel analiz yöntemi kullanılmamıştır.

## Bulgular

Bu çalışmada aCGH analizi sonucunda anormal sonuç saptanan 9 olguyu sunduk. Çalışmamızdaki olguların tümünde periferik kandan konvansiyonel sitogenetik analiz gerçekleştirilmiş olup, tüm olgularda normal karyotip saptanmıştır. Olguların klinik bulguları ve aCGH sonuçları Tablo 1'de, olgulara ait aCGH analiz görüntüleri Şekil 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Olgulara ait klinik bulgular ve aCGH sonuçları

	Klinik Bulgular	Kromozomal bölge	Başlangıç-bitiş (bp)	Lokalize OMIM genleri	Literatüre göre başlıca klinik bulgular
1 E	Atipik otizm	<b>1p33</b> 280 kb kayıp	49251692- 49531300	<i>AGBL4</i>	Otizm spektrum bozukluğu
2 K	Mental retardasyon	<b>2p15</b> 270kb artış	61377041- 61646575	<i>C2orf74, AHS2, USP34, SNORA70B</i>	Korpus kallozum agenezisi, mikrosefali, küçük palpebral fissürler, telekantus, düşük kulak
3 K	Mikrosefali, epilepsi, yürüme güçlüğü şaşılık, erken puberte	<b>6q22.31</b> 803 kb artış	123477056- 124280442	<i>TRDN, NKAIN2</i>	İntrauterin büyüme geriliği (IUGR), ılımlı mental retardasyon, fasiyal dismorfizm
4 E	Mental retardasyon gelişim geriliği, işitme kaybı, hipotiroidizm, dental anomaliler	<b>7q11.23</b> 1,573 kb kayıp	72766313- 74339044	<i>FKBP6, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2, MLXIPL, VPS37D, DNAJC30, WBSCR22, STX1A, MIR4284, WBSCR26, ABHD11, CLDN3, CLDN4, WBSCR27, WBSCR28, ELN, LIMK1, EIF4H, MIR590, LAT2, RFC2, CLIP2, GTF2IRD1, GTF2I, NCF1, GTF2IRD2, STAG3L2, PMS2P5</i>	Tipik yüz görünümü (elfin facies), supravavüler aort darlığı, baş dokusu anormallikleri, mental retardasyon, hiperkalsemi, hiperakuzi, sempatik kişilik özellikleri
		<b>9p24.3</b> 586 kb artış	204193- 789845	<i>DOCK8, KANK1, C9orf66</i>	Otizm spektrum bozukluğu, mental retardasyon
		<b>22q11.22</b> 252 kb artış	22336268- 22588418	<i>TOP3B</i>	Otizm spektrum bozukluğu, gelişimsel gerilik, öğrenme güçlüğü, mental retardasyon ve yaygın aşırı büyüme
5 K	Mental retardasyon fasiyal dismorfizm, kısa boy, böbrek anomalisi, obezite	<b>7q11.23</b> 1,367 kb kayıp	72766313- 74133332	<i>FKBP6, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2, MLXIPL, VPS37D, DNAJC30, WBSCR22, STX1A, MIR4284, WBSCR26, ABHD11, CLDN3, CLDN4, WBSCR27, WBSCR28, ELN, LIMK1, EIF4H, MI590, LAT2, RFC2, CLIP2, GTF2IRD1, GTF2I</i>	Tipik yüz görünümü (elfin facies), supravavüler aort darlığı, baş dokusu anormallikleri, zihinsel gerilik, hiperkalsemi, hiperakuzi, sempatik kişilik özellikleri
6 E	Mikrosefali, mikropenis, tüylenme artışı	<b>10q25.3q26.13</b> 5,980 kb kayıp	118660702- 124640852	<i>VAX1, SLC1BA2, EMX2OS, EMX2, RAB11FIP2, CASC2, NANOS1, EIF3A, PRDX3, GRK5, TIAL1, BAG3, MCMBP, WDR11, FGFR2, NSMCE4A, TACC2, PLEKHA1, HTRA1, DMBT1, K1AA1598, MIR3663, KCNK18, PDZD8, C10orf84, SNORA19, FAM45A, FAM45B, SFXN4, RGS10, INPP5F, SEC23IP, PPAPDC1A, LOC283089, ATE1, BTBD16, MIR3941, ARMS2, C10orf120, FLJ46361, CUZD1, FAM24B-CUZD1, FAM24B, LOC399815</i>	Mental retardasyon, mikrosefali, kraniyofasiyal dismorfizm, kardiyak defektler, genitoüriner traktus anomalileri ve iç kulak anomalileri, büyüme geriliği,
7 K	Konjenital kalp hastalığı, ekstremitte anomalileri, aşırı tüylenme.	<b>15q11.2</b> 381 kb kayıp	22765628- 23146132	<i>TUBGCP5, CYFIP1, NIPA2, NIPA1</i>	Konjenital kalp hastalıkları, yarık damak, bilişsel bozulma, dil ve/veya motor gecikme, psikiyatrik/davranışsal sorunlar, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve hipotoni ataksi, nöbetler, zayıf koordinasyon

Tablo 1. Devamı

	Klinik Bulgular	Kromozomal bölge	Başlangıç-bitiş (bp)	Lokalize OMIM genleri	Literatüre göre başlıca klinik bulgular
8 K	Konjenital kalp hastalığı, fasyal dismorfizm	<b>22q11.21</b> 2812kb kayıp	18628019-21440514	USP18, <i>DGCR6</i> , <i>PRODH</i> , <i>DGCR2</i> , <i>TSSK2</i> , <i>SLC25A1</i> , <i>CLTCL1</i> , <i>HIRA</i> , <i>UFD1L</i> , <i>CLDN5</i> , <i>SEPT5</i> , <i>GP1BB</i> , <i>TBX1</i> , <i>GNB1L</i> , <i>TXNRD2</i> , <i>COMT</i> , <i>ARVCF</i> , <i>DGCR8</i> , <i>TRMT2A</i> , <i>ZDHHC8</i> , <i>RTN4R</i> , <i>DGCR6L</i> , <i>RIMBP3</i> , <i>ZNF74</i> , <i>PI4KA</i> , <i>SERPIND1</i> , <i>SNAP29</i> , <i>CRKL</i> , <i>LZTR1</i> , <i>SLC7A4</i> , <i>GGT3P</i> , <i>DGCR5</i> , <i>DGCR9</i> , <i>DGCR10</i> , <i>DGCR11</i> , <i>DGCR14</i> , <i>GSC2</i> , <i>MRPL40</i> , <i>C22orf39</i> , <i>CDC45</i> , <i>LOC150185</i> , <i>SEPT5GP1BB</i> , <i>C22orf29</i> , <i>C22orf25</i> , <i>MIR185</i> , <i>MIR3618</i> , <i>MIR1306</i> , <i>RANBP1</i> , <i>LOC10197</i> , <i>MIR1286</i> , <i>PI4KAP1</i> , <i>SCARF2</i> , <i>KLHL22</i> , <i>MED15</i> , <i>POM121L4P</i> , <i>TMEM191A</i> , <i>AIFM3</i> , <i>THAP7</i> , <i>FLJ39582</i> , <i>MGC16703</i> , <i>P2RX6</i> , <i>P2RX6P</i>	Damak anomalileri, konjenital kalp defektleri, kraniofasiyal anomaliler, öğrenme güçlükleri, bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik hastalıklar
9 E	Mental retardasyon, mikrosefali, fasyal dismorfizm	<b>Xp22.2</b> 994kb artış	10927465-11921646	<i>HCCS</i> , <i>ARHGAP6</i> , <i>AMELX</i> , <i>MSL3</i>	Gelişimsel bozukluklar

## Tartışma

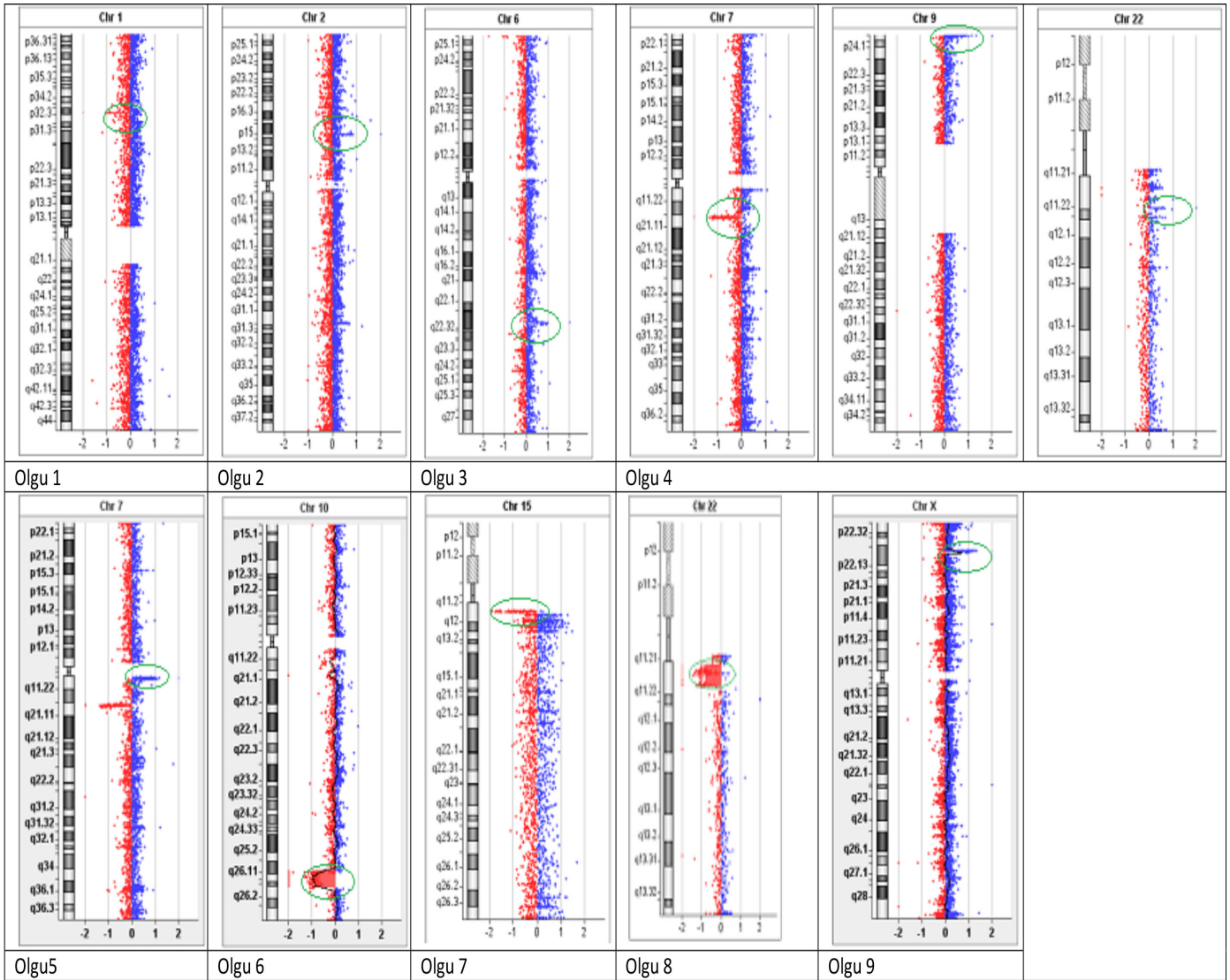
Olgularda aCGH analiz yöntemi ile delesyon ve/veya dublikasyon saptanan bölgelerdeki genler ile klinik bulgularımız arasındaki bağlantıyı literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

**Olgu 1:** Atipik otizm tanısı olan olguda 1p33 bölgesinde 280kb'lık kayıp saptanmıştır. Kayıp bölgesindeki ilgili gen *AGBL4* (ATP/GTP-Binding Protein-Like 4) (MIM 616476) genidir ve sitozolik karboksipeptidaz 6 (CCP6) enzimini kodlamaktadır<sup>(13)</sup>. CCP6, mikrotubul bileşeni olan tubulin postmodifikasyonunda uzun zincir deglutamilazı gibi davranarak tubulin glutaminyasyonunda dengeyi sağlayan bir enzimdir. Tubulin postmodifikasyonundaki defektlerin nörodejeneratif ve nörogelişimsel hastalıklarla bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir<sup>(14,15)</sup>. CCP6 fonksiyon bozukluğunun nöronal gelişim sürecinde defektler ve sinaptik işleyişte bozulmalar ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir. Pinto ve ark.<sup>(16)</sup> otizm spektrum bozukluğu olan hasta grubunda yaptıkları copy number variation (CNV) analizinde birçok yeni aday gen ve buldukları lokusları tanımlamıştır. *AGBL4* geni bu aday genlerden birisi olarak sunulmuştur<sup>(16)</sup>.

**Olgu 2:** Mental retardasyon olan olguda 2p15 bölgesinde 270 kb'lık kayıp saptanmış olup bu bölgede lokalize genlerden *USP34* (ubiquitin-specific protease 34) (MIM 615295) geni tek axin stabilitesi ve Wnt/-katenin sinyalizasyonunda rol oynamaktadır. Sinyal yolları çok sayıda hücrenin

faaliyetlerini koordine etmek için gerekli kritik hücre-hücre iletişimini sağlar ve sinyal iletiminin düzenlenmesi çok önemlidir. Çok fazla veya çok az aktivite gelişimsel kusurlara veya yaşamın sonraki yıllarında hastalıklara neden olabilir. Wnt'ler, önemli gelişimsel ve homeostatik süreçlerden sorumlu, yüksek oranda korunmuş bir büyüme faktörleri ailesidir<sup>(17)</sup>. Embriyonik gelişim ve doku homeostazı sırasında, farklılaşma, çoğalma, hücre hareketi ve polarite dahil olmak üzere çeşitli hücre davranışlarını modüle eder. Ubiquitin-proteasome sistemi, Wnt sinyalizasyon yolunu çoklu seviyelerde kontrol etmektedir<sup>(18)</sup>. Bu yolun birçok hastalık ile ilişkisi olmasına rağmen, *USP34* işlev yetersizliğinin 2p15-p16.1 mikrodelesyon sendromunun nörolojik özellikleri ile ilgili bilinmemektedir<sup>(19)</sup>.

**Olgu 3:** Mikrosefali, epilepsi, yürüme güçlüğü, erken puberte, şaşılık olan olguda 6q22.31 bölgesinde 803 kb'lık artış saptanmıştır. Literatürde 6q bölgesinde parsiyal dublikasyon az sayıda olguda bildirilmiştir. İntrauterin büyüme geriliği, ılımlı fasyal dismorfizm, mikrosefali, orta derecede mental retardasyondan daha ciddi psikomotor geriliğe kadar değişebilen bulgular, kısa parmaklar ve kardiyak anomali gibi klinik bulgular rapor edilmiştir<sup>(20)</sup>. Olgudaki dublikasyon bölgesinde lokalize olan omim genleri *TRDN*, *NKAIN2*'dir. *TRDN* (Triadin) (MIM 603283), Trisk 95 ve Trisk 51 izoformları bulunan triadin proteinini kodlamaktadır ve özellikle iskelet kasında eksprese olmaktadır. Normal kardiyak ve iskelet kası fonksiyonu için triadin varlığı gerekmektedir. İki izoformun da baskılandığı fare deneylerinde kardiyak aritmi ve iskelet kas zayıflığı gözlenmiştir<sup>(21)</sup>. *NKAIN2* (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Transporting



**Şekil 1.** Olgulara ait aCGH analiz görüntüleri (olguların CGH array analizinde kırmızı alanlar kromozomal kayıp bölgesini, mavi alanlar kromozomal artış bölgelerini göstermektedir)

aCGH: Array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

ATPase-interacting 2) (T-cell lymphoma breakpoint-associated target 1; TCBA1) (MIM 609758) bir transmembran proteinini kodlamaktadır ve özellikle beyinde ve timusta ifade edilmektedir<sup>(22)</sup>. Bocciardi ve ark.<sup>(23)</sup> TCBA1 geninin kesintiye uğradığı de novo dengeli translokasyon t(2; 6) (q24.3; q22.31) olan bir hastada şiddetli psikomotor gerilik, mikrosefali, koryoretinal atrofi, saçta hipopigmentasyon, hipogonadizm, minör yüz ve el dismorfizmi tanımlamışlardır. Yue ve ark.<sup>(22)</sup> de novo dengeli translokasyon t(1;6)(q32.2;q22.3) ile TCBA1 genindeki kesilmenin gelişimsel gerilik nedeniyle takip edilen bir çocuk hastada klinik bulgunun nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir.

**Olgular 4 - Olgular 5:** Mental retardasyon, gelişim geriliği, işitme kaybı, hipotiroidizm bulguları olan 4. olguda 7q11.23 bölgesinde 1,573 kb'lık kayıp saptanmıştır. Mental retardasyon, obezite, kısa boy, fasiyal dismorfizm, böbreklerde anomali bulguları olan 5. olguda 7q11.23 bölgesinde 1,367 kb'lık kayıp saptanmıştır. Her iki olguda aynı bölgede kayıp saptanması nedeniyle ilgili klinik durumlar ilişkili genler doğrultusunda tartışılacaktır.

Williams-Beuren sendromu (WBS) (OMIM 194050), 7q11.23 bölgesinin kopya sayısı varyantları CNV, çoklu sistem tutulumu ve değişken ekspresyonu ile nörogelişimsel



bozukluklardan sorumludur. WBS mikrolezyonu, tipik yüz görünümü (elfin facies), supravalyüler aort darlığı, bağ dokusu anormallikleri, zihinsel gerilik, hiperkalsemi, hiperakuzi, sempatik kişilik özellikleri ile tanımlanmaktadır. Yaygın delesyon/dublikasyon genişliği 1.5-1.8 Mb aralığındadır ve yaklaşık olarak 28 gen içerir. CNV'ler, sonuçta hastalığa yatkınlığa veya spesifik klinik fenotiplere yol açabilen, gen dozajlarında değişikliklere yol açar. Ayrıca, CNV'ler içindeki düzenleyici bölgelerin bozulması, silinmiş veya çoğaltılmış aralıklar dışındaki genlerin dozajının ve fonksiyonunun değişmesine neden olabilir<sup>(24)</sup>. WBS kan damarlarını, büyümeyi, zekayı ve davranışı etkileyen geniş bir semptom koleksiyonu sunar<sup>(25)</sup>. WBS'nin fenotipik özellikleri, delesyon büyüklüğüne ve kırılma noktasına ve etkilenen genlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir<sup>(26)</sup>.

Frizzled class receptor 9 (FZD9) (MIM 601766) Wnt sinyal proteinlerinin bir transmembran reseptörünü kodlar. Hipokampusta yaşam boyunca seçici olarak eksprese edilir. FZD9 null ve heterozigot farelerde apoptotik hücre ölümleri artmış ve hipokampal gelişim sırasında prekürsör proliferasyonunun arttığı saptanmıştır. FZD9 null mutantlarda öğrenme ve hafıza kusurları gözlenmiştir<sup>(27,28)</sup>. Bu kanıtlar, FZD9'un hipokampal gelişimde önemli bir role sahip olduğunu ve bu nedenle WBS bireylerinin nörogelişimsel ve davranışsal fenotipine aday olabileceğini düşündürmektedir<sup>(24)</sup>.

Syntaxin 1A (MIM 186590) nöronlarda bolca eksprese edilen bir membran proteinini kodlar. Sinaptik vezikül ekzositozunda rol oynar ve bu nedenle WBS'nin nörokognitif fenotipinde rol oynayabilir<sup>(29)</sup>.

*ELN* geni (MIM 130160) elastin proteinini kodlamaktadır. Elastin, elastik liflerde en bol bulunan elementtir, doğrudan düz kas hücresi gelişimi, adezyon ve proliferasyonu etkiler. Elastik lifler kraniyofasiyal gelişimde önemli bir rol oynamaktadır. Orta kulak yapılarında, timpanik membran, östaki borusu ve kemikçik zincirini destekleyen tendonlarda normal gelişim ve fonksiyona katkıda bulunur. Elastin yetmezliğinin WS'deki işitsel fonksiyon üzerinde olumsuz bir etkisi olacağı düşünülmektedir<sup>(30)</sup>. Hücre dışı matriksin elastik liflerini kodlayan bir gen olan *ELN* geninin hemizigositesi kardiyovasküler ve bağ dokusu anormalliklerine katkıda bulunmaktadır<sup>(26)</sup>.

LIMK1 (LIM kinase 1) (MIM 601329) bir serin protein kinazdır ve aktin hücre iskeletinin organizasyonunda aktini depolimerize eden cofilin proteininin fosforilasyonu ve inaktivasyonu ile ilgilidir<sup>(31)</sup>. LIMK1 merkezi sinir sisteminde

(CNS) belirgin bir şekilde ifade edilir ve olgun sinapslarda birikir<sup>(32)</sup>. Meng ve ark.'nın<sup>(33)</sup> yaptıkları çalışmada *LIMK1* geni nakavt fareler dendritik omurga morfolojik gelişiminde ve sinaptik yapılarda anormallikler sergilemişler, değişen korku tepkileri ile mekansal öğrenme bozukluğunu içeren davranış anomalileri göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre LIMK-1 dendritik omurga morfogenezinde ve beyin fonksiyonunda kritik bir rol oynamaktadır<sup>(33)</sup>. Smith ve ark.'a<sup>(34)</sup> göre ise LIMK1'in hemizigot delesyonu, WBS ile ilişkili uzamsal eksiklikleri açıklamada yeterli görünmemektedir.

General transcription factor II-1 (GTF2I) (MIM 601679) ve GTF2I repeat domain-containing protein 1 (GTF2IRD1) (MIM 604318), TFII-1 transkripsiyon faktörü ailesinin üyelerini kodlarlar ve karmaşık bir nörogelişimsel bozukluk olan Williams Sendromu'nda başlıca aday genlerdir<sup>(35)</sup>. GTF2IRD1, odontogenez sırasında yüksek oranda eksprese edilir ve fonksiyon kaybı dış anomalilerinde rol oynayabilir<sup>(36)</sup>. GTF2IRD1 kraniyofasiyal anomaliler, gelişim geriliği, davranışsal anomaliler, zihinsel gerilik, azalmış retina kalınlığı, bozulmuş görme tepkileri ile ilişkilendirilmiştir<sup>(37)</sup>. Hem GTF2IRD1 hem de GTF2I eksikliği olan farelerde genellikle büyüme geriliği, mandibula hipoplazisi, dış anomalileri ve kraniyofasiyal defektler saptanmıştır<sup>(38)</sup>.

CLIP2'nin (CAP-Gly domain-containing linker protein 2) (MIM 603432) kodladığı protein, organeller ve mikrotübüller arasındaki etkileşimlere aracılık eden bir sitoplazmik bağlayıcı protein ailesine aittir. CLIP2, hipokampus, piriform korteks, bulbus olfaktoryus ve inferior olive nöronlarında bol miktarda eksprese edilir<sup>(39)</sup>. Mikrotubul dinamiklerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır<sup>(40)</sup>. Vandeweyer ve ark.<sup>(41)</sup> CLIP2 eksikliğinin kendi başına belirgin klinik sonuçlara sahip olmadığını WBS fenotipinin görsel-uzamsal ve bilişsel yönlerinde GTF2I ve GTF2IRD1'in önemli rolü olduğunu, bununla birlikte, CLIP2'nin, bir veya daha fazla gen ile kombinasyon halinde silindiğinde klinik bulguların oluşmasına katkısı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

4. olguda ayrıca 9p24.3 bölgesinde 586 kb'lık kazanç ve 22q11.22 bölgesinde 252 kb'lık kazanç saptanmıştır. 9p dublikasyon vakalarının çoğu, dengeli translokasyonu olan ebeveynlerde mayotik dengesizlikler olarak ortaya çıkmaktadır<sup>(42)</sup>. Dublikasyon saptanan 9p24.3 bölgesindeki ilgili genler dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8), KANK1, C9orf66'dır.

DOCK8 (MIM 611432) DOCK protein ailesinin bir üyesidir. Bu proteinler, Rho GTPazların aktivitesini düzenlemede guanin nükleotid değişim faktörleri olarak işlev görür<sup>(43)</sup>. *DOCK8* geninin bağışıklık hücrelerinin göçü, sinaps oluşumu ve sinyal

iletiminde önemli bir rolü vardır. Literatürdeki son raporlar, *DOCK8* geni ile ilgili kopya sayı değişikliklerinin klinik önemi olduğunu ortaya koymaktadır. *DOCK8* delesyonu olanlarda, zihinsel gerilik, yaygın gelişimsel gerilik, fasiyal dismorfizm, otizm spektrum bozukluğu ve psikiyatrik davranışlar gibi değişken klinik belirtiler genellikle bildirilirken *DOCK8* genini kapsayan dublikasyonlar literatürde daha az yer almıştır. Aslında yapılan popülasyon çalışmalarına göre, *DOCK8*'deki kopya sayı artışları delesyonlardan daha yaygındır. Bu eksik penetrasyon, genin değişken ekspresyonu ve/veya genetik ve epigenetik süreçlerin etkisinin sonucu olabilir<sup>(44)</sup>. Literatürde benzer dublikasyonlarla ilgili olarak Rüter ve ark.<sup>(45)</sup> davranış problemleri bir de öğrenme, dil sorunu ve epilepsi tanımladığı iki olgu mevcuttur. Krgovic ve ark.<sup>(44)</sup> nörogelişimsel bozukluğu olan hastalardaki çalışmalarını da, delesyon veya dublikasyon olup olmamalarına bakılmaksızın, *DOCK8* genini bozan CNV'lerin klinik açıdan anlamlı olduğunu ve çeşitli zihinsel bozukluklar/anormalliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

*KANK1* (KN motif- and ankyrin repeat domain-containing protein 1) (ANKRD15) (MIM 607704) geni aktin polimerizasyonunu ve hücre hareketliliğini düzenleyen bir proteini kodlar<sup>(46)</sup>. *KANK1*, *DOCK8* genini komşu geni pozisyonundadır ve nöronal fonksiyonlarda rol oynar. Bu gendeki mutasyonlar, CNS gelişim bozukluğu olan spastik serebral palsi kuadriplejik tip 2'ye neden olmaktadır<sup>(47,48)</sup>. Martinez-Jacobo ve ark.<sup>(49)</sup> psikiyatrik sorunları olan olguları tanımlamışlardır. Ayrıca *DOCK8*'in *KANK1* geni ile birlikte otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olabileceğini önerirken, Oikonomakis ve ark.<sup>(50)</sup> otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel geriliği olan *DOCK8* ve *KANK1* gen dublikasyonu saptanan iki olgu tanımlamışlardır<sup>(49)</sup>.

Olgu 4'deki 22q11.22 bölgesinde 252 kb'lık kazanç ile ilişkilendirilen gen *TOP3B*'dir.

*TOP3B*'nin (DNA topoisomerase III beta) (MIM 603582) kodladığı proteinin nörogelişimsel hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir<sup>(51)</sup>. Oikonomakis ve ark.<sup>(50)</sup> hiperaktivitesi olan bir olguda, Pires ve ark.<sup>(52)</sup> otizm spektrum bozukluğu, gelişimsel gerilik ve öğrenme güçlüğü tespit edilen bir hastada *TOP3B* gen bölgesini ilgilendiren dublikasyon tespit etmişlerdir. Tarsitano ve ark.<sup>(53)</sup> mental retardasyon ve yaygın aşırı büyüme olan bir olguda ilk kez *TOP3B* genini içeren 22q11.2 dublikasyonu tanımlamışlardır.

**Olgu 6:** Mikrocefali, mikropenis, tüylenme artışı klinik bulguları olan hastada 10q25.3q26.13 bölgesinde 5.980 kb'lık kayıp saptanmıştır.

İnterstisyel 10q delesyonunda gözlenen karakteristik özellikler arasında mental gerilik, büyüme gecikmesi, mikrocefali, belirgin kraniofasial özellikler ile kalp, genital ve iç kulak anomalileri bulunmaktadır<sup>(54)</sup>. 10q26.12 ve/veya 10q26.13 bölgesini etkileyen delesyonlar genitoüriner traktus anomalilerinden sorumlu olabilir<sup>(55)</sup>. Choucair ve ark.<sup>(56)</sup> 10q26.1 mikrolelesyon saptanan bir olguda psikomotor retardasyon, mikrocefali, düz tabanlılık, mikropenis ve kriptomizizm bildirmişlerdir. 10q bölgesindeki 5 gen üriner ve/veya genital gelişimde pozitif rol oynamaktadır. Ürogenital sistem gelişiminden sorumlu genler 10q26 da lokalizedir ve bu genlerin yetmezlikleri ürogenital anomalilerin gelişmesi ile sonuçlanmaktadır<sup>(57)</sup>.

10q26.1 de lokalize genlerden *EMX2*, CNS ve ürogenital gelişim için kritik bir homeodomain transkripsiyon faktörüdür. *EMX2* geni nakavt fare deneyleri, *EMX2* eksikliğinin böbrek, ureter, gonad ve genital kanalların agenezisine neden olduğunu göstermiştir, ancak heterozigot fareler ürogenital kusur göstermemiştir<sup>(58)</sup>.

*WDR11* (WD repeat-containing protein 11) (OMIM 606417) 10q26.12 de lokalize bir genidir. *WDR11*'in hedgehog sinyal yolunu modüle etmektedir ve siliogenez için gereklidir. Hayvan deneylerinde *WDR11* gen ekspresyonundaki bozulmaların siliyer doku gelişim bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. *WDR11*, kraniofasial dismorfizm, mikrocefali, zihinsel gerilik, kardiyak defektler, büyüme geriliği, mikropenis, kriptomizizm, iştah kaybı, koloboma ve sol ventriküler genişlemesini içeren 10q26 delesyon sendromu ile ilişkili fenotiplerin çoğundan sorumlu olabilir<sup>(59)</sup>.

Membrana bağlı reseptör tirozin kinazlar olan bilinen dört fibroblast growth factor receptor (FGFR) (FGFR1-4) vardır. FGFR'ler hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve hücre iskeleti regülasyonu dahil birçok biyolojik fonksiyonu kontrol eder. FGFR sinyali santral sinir sisteminin embriyonal gelişiminde çok önemlidir ve yetişkin nöronlar ve astrositler için bir sağkalım mekanizmasıdır<sup>(60)</sup>. Fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*) geninin fonksiyon kazancı mutasyonlarının kraniosinostozdan sorumlu olduğu bilinmektedir. FGFR2 fonksiyon eksikliğinin fonksiyonel önemi bilinmemekle birlikte, etkilenen hastalarda ayırt edici kraniofasial özelliklerin gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir<sup>(56)</sup>.

**Olgu 7:** Konjenital kalp hastalığı, ekstremité anomalileri, aşırı tüylenme klinik bulguları mevcut olan olguda 15 q11.2 bölgesinde 381 kb'lık kayıp saptanmıştır. Kayıp bölgesinde

ilgili genler tubulin gamma kompleksi ile ilişkili protein 5 (*TUBGCP5*), *CYFIP1*, *NIPA2*, *NIPA1*'dir.

Literatürde ilk olarak *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1* ve *TUBGCP5* genlerini kapsayan 15q11.2 mikrolelesyonunu Murthy ve ark.<sup>(61)</sup> yarık damak, motor gecikme, konuşma gecikmesi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve hipotonisi olan 3,5 yaşında bir erkek çocuk hastada rapor etmişlerdir.

15q11.2 delesyonunda, 15 numaralı kromozom üzerindeki kırılma noktaları break point 1 ve 2 (BP1 ve BP2) arasındaki bölgeyi kapsamaktadır (MIM 615656) ve nörogelişimsel bozukluklarla ve konjenital kalp hastalıklarıyla ilişkili bulunmuştur. BP1 ve 2 arası yaklaşık 500 kb'lik bir bölümdür ve evrimsel olarak korunmuş 4 omim genini [*NIPA1* (MIM 608145), *NIPA2* (MIM 608146), *CYFIP1* (MIM 606322) ve *TUBGCP5* (MIM 608147)] içermektedir<sup>(62)</sup>.

*NIPA1*, *NIPA2* ve *CYFIP1* özellikle nöronal dokuda, *TUBGCP5* subtalamik nükleusta eksprese olmaktadır<sup>(63)</sup>. *NIPA1*ve *NIPA2* Mg<sup>2+</sup> transportuna aracılık etmektedir<sup>(64)</sup>. Cytoplasmic fragile X mental retardation 1 *FMR1* interacting protein (*ICYFIP1*) geni ve *FMR1* geninin proteinleri beyindeki mRNA'ların regülasyonunda önemli rol almaktadırlar. *TUBGCP5* geni dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkilendirilmiştir<sup>(65)</sup>. Burnside-Butler sendromu olarak da bilinen 15q11.2 BP1-BP2 mikrolelesyonunda bu dört gende ortaya çıkan değişimler bilişsel bozulma, dil ve/veya motor gecikme, psikiyatrik/davranışsal sorunlar, ataksi, nöbetler, zayıf koordinasyon ve konjenital anomalilerine neden olmaktadır<sup>(64)</sup>.

Son yıllardaki çalışmalar göstermektedir ki 15q11.2 mikrolelesyonu olan hastalarda kök hücre kullanılarak yapılan araştırmalarda nörogelişimde rol oynayan dendritik spin oluşumunda anormallikler gözlenmiştir<sup>(66)</sup>.

**Olgu 8:** Konjenital kalp hastalığı ve fasiyal dismorfizmi bulunan olguda 21q11.21 bölgesinde 2812 kb'lik kayıp saptanmıştır.

Kromozom 21q11.2 delesyon sendromu, DiGeorge Sendromu (DGS) olarak adlandırılmaktadır ve (MIM 188400) çoklu konjenital ve nörogelişimsel anomalileri içeren kompleks bir bozukluktur<sup>(67)</sup>. 22q11.2 delesyon sendromu, *de novo* homolog olmayan mayotik rekombinasyondan kaynaklandığı tahmin edilen en yaygın kromozomal mikrolelesyon bozukluğudur. En sık görülen bulgular damak anomalileri, konjenital kalp defektleri, belirgin kraniyofasiyal özellikler, öğrenme güçlükleri, bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik morbiditedir<sup>(68)</sup>.

22q11.2 bölgesinde düşük kopya sayısı gösteren yeniden düzenlenmelere duyarlı alanlar farklı büyüklükte delesyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. En sık 3 Mb, 2 Mb, ve 1.5 Mb büyüklüğünde delesyonlara rastlanılmaktadır. Klinik bulguların şiddeti delesyonun büyüklüğü ve içerdiği genlerle ilişkilidir<sup>(67)</sup>. 3 Mb'lık 22q11.2 delesyon bölgesinde bilinen 90 gen (protein kodlayan gen, 7 microRNA , 10 kodlama yapmayan RNA ve 27 psödogen) mevcuttur<sup>(68)</sup>.

Delesyon bölgesindeki transcription factor T-box (*TBX1*) (MIM 602054) geninin konjenital kalp hastalığı ve damak anomalilerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. *TBX1* epigenetik modifikasyonlar ile çok sayıda geni düzenler. *TBX1* -/- farelerde kardiyovasküler defektin bir kısmı, faringeal kemerler ve kalbe başarısız kardiyak nöral krest göçünü yansıtılmaktadır<sup>(69,70)</sup>.

Ubiquitin fusion degradation 1-like (*UFD1L*) geni (MIM 601754), ubikuitinlenmiş proteinlerin parçalanmasında rol oynayan bir proteini kodlar<sup>(71)</sup>. Yamagishi ve ark.<sup>(72)</sup> *UFD1L* yetmezliğinin belirli proteinlerin birikmesine neden olarak kardiyak ve kraniyal nöral krest hücrelerinde defektlere yol açtığını bunun da erken timik apoptoz, aortik ark, damak ve kraniyofasiyal yapılar katkıda bulunan hücrelerde kayıpla sonuçlandığını ileri sürmektedir.

*CRKL* (V-crk avian sarcoma virus ct10 oncogene homolog-like) (MIM 602007) geni büyüme faktörü sinyalizasyonu için bir sitoplazmik adaptör proteinini kodlar ve doza duyarlı bir şekilde etki gösterir. Eldeki veriler *CRKL* geninin tek doz eksikliğinin delesyon gözlenen bireylerdeki kardiyak anomalilerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir<sup>(67)</sup>.

*HIRA* (histone cell cycle regulation defective, *TUPLE1*, *DGCR*) (MIM 600237) bir histon şaperonu kodlar. *HIRA* ökaryotlarda korunmuştur ve transkripsiyonel susturmada rol oynar. *HIRA* delesyonu civcivlerde persistent trunkus arteriyozusu artırır. *HIRA* gen delesyonuna bağlı fare myositlerindeki gen ekspresyonundaki değişiklikler patoloji ve hipertrofiye neden olmaktadır. *HIRA* -/- farelerde gastrulasyon ve nörilasyon defektleri, büyüme geriliği ve anormal kardiyak gelişim ve embriyo ölümüne neden olmaktadır<sup>(69)</sup>.

*PI4KA* (Phosphatidylinositol 4-Kinase Alpha) (MIM 600286) geni fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatın biyosentezinde ilk adımı katalize eden fosfatidilinositol (PI) 4-kinazı kodlar. Zebra balığında, *PI4KA* işlev kaybı belki de bozulmuş FGF sinyali nedeniyle beyin, kalp ve gövde gelişimini bozmaktadır<sup>(69,73)</sup>.



Armadillo Repeat Gene Deleted in Velo-cardio-facial Syndrome (ARVCF) (MIM 602269) katenin ailesinin bir üyesidir. Kateninler, hücre dışı ve hücre içi bağlantısında kritik öneme sahiptir<sup>(69)</sup>. ARVCF tüm fetal ve erişkin dokularda ifade edilmektedir. Sirotkin ve ark.<sup>(74)</sup> VCFS/DGS olgularının %80-85'inde 22q11 delesyonu olduğunu ve bu bölgede yer alan ARVCF geni hemizigozitesinin fenotiple ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

CLDN5 (MIM 602101) geni, claudin protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Bu proteinler hücre-hücre temasları ve paraselüler geçirgenlik için çok önemlidir. Xenopus'da CLDN5 kardiyak primordia'da güçlü bir şekilde ifade edilmekte ve deplesyonunda kalp bozukluklarına yol açmaktadır<sup>(75)</sup>.

DGCR14 (DiGeorge Critical Region Gene 14) (MIM 601755) bir nükleer protein kodlar, mRNA işleminde rol alır. İnsanda kalp, beyin ve iskelet kaslarında eksprese olur<sup>(69)</sup>. DGCR8 (DiGeorge Critical Region Gene 8) (MIM 609030) microRNA (miRNA) biyogenezi için gerekli olan çift sarmallı bir RNA bağlayıcı proteini kodlar. miRNA'lar nöral krest ve kardiyovasküler gelişimin ana düzenleyicileridirler. Çoğu miRNA'nın olgunlaşması, RNaz III benzeri enzim DROSHA ve RNA bağlayıcı protein DGCR8'den oluşan mikroişlemci kompleksi tarafından yönetilir<sup>(70)</sup>. Dolayısıyla kabul edilen DGCR14 ve DGCR8'in sinir sistemi ve kalp gelişimi için gerekliliği, 22q11 delesyon sendromu fenotipini ve değişiklikleri anlamak için bu genleri temel şüpheli genler arasında yer almasına neden olmuştur. Ancak daha fazla araştırma gerekmektedir<sup>(69)</sup>.

HIC2 (Hypermethylated in Cancer 2) (MIM 607712) normal kalp gelişimi için gerekli olan BTB-zinc finger transkripsiyon faktörüdür. Homozigot HIC2 fonksiyon kaybı erken embriyonik dönemde öldürücü olurken heterozigot mutantlarda ventriküler septal defektler oluşur ve doğumda ölürler<sup>(76)</sup>.

LZTR1'in (Leucine-Zipper-Like Transcription Regulator 1) (MIM 600574) bir transkripsiyonel regülatör olarak davrandığı ileri sürülmektedir. Nacak ve ark.<sup>(77)</sup> LZTR-1'i yalnızca Golgi kompleksinde lokalize olan ilk BTB-kelch proteini olarak belirlemişlerdir. LZTR1'deki bialelik patojenik varyantlar, sıra dışı yüz özellikleri, kısa boy, kardiyovasküler anomaliler, iskelet malformasyonları ve gelişimsel gecikmeler ile karakterize edilen bir bozukluk olan Noonan Sendromu ile ilişkilendirilirken, Noonan/LZTR1 fonksiyon kaybı fenotiplerinin 22q11 delesyon sendromundakilerle paralellik göstermesi fenotipten sorumlu olabilecek uygun bir aday olduğunu düşündürmektedir<sup>(69)</sup>.

TXNRD2 (Thioredoxin Reductase 2) (MIM 606448) bir piridin nükleotid-disülfid oksidoredüktaz kodlar. Başlıca mitokondrielerde yerleşmiştir. Fare deneylerinde farelerdeki TXNRD2 fonksiyon kaybı anemi, ventriküler inceltme ve ani ölüme neden olmuştur<sup>(69)</sup>.

DGCR6 (DiGeorge syndrome critical region gene 6) (MIM 601279), Drosophila'da gonadal gelişim ile ilişkili bir protein olan Gdl ve bazal lamina için gerekli olan insan laminin gamma-1 alt birimi LAMC1 ile homolojiye sahiptir. DGCR6 nöral krest hücre göçünü ve faringeal ark. gelişimini etkileyebilir<sup>(78)</sup>. Cıvciv embriyolarında, DGCR6 supresyonu kardiyovasküler anomalilere neden olmaktadır<sup>(79)</sup>. DGCR6 ayrıca doğrudan veya TBX1 aktivitesi yoluyla 22q11DS konotruncal kalp defektlerinde de rol oynamaktadır<sup>(80)</sup>.

tRNA Methyltransferase 2 Homolog A (TRMT2A) (MIM 611151), tRNA stabilitesini, translasyonel verimliliği ve protein üretimini modüle etmek için kodlanan 34 insan tRNA metiltransferazından biridir. Kalp, beyin ve faringeal arkta eksprese olur ve TRMT2A, 22q11 delesyon sendromu fenotiplerine katkıda bulunabilir<sup>(69)</sup>.

**Olgu 9:** Mental retardasyon, mikrosefali, fasiyal dismorfizm bulunan olguda Xp22.2 bölgesinde 994 kb'lık artış saptanmıştır. Artış olan kromozom bölgesindeki ilgili genler holocytochrome c synthase (HCCS), ARHGAP6, AMELX, MSL3'dür.

HCCS (MIM 300056) mitokondri iç zarının dış yüzeyinde lokalize olan holositokrom c- tip sentazı kodlar. Indrieri ve ark.<sup>(81)</sup> mitokondriyal solunum zincirinin önemli bir elemanı olan HCCS'nin regülasyonundaki azalmanın apoptozomdan bağımsız kaspaz-9 aktivasyonu yoluyla beyin ve gözlerde artan hücre ölümüne neden olduğunu göstermişlerdir. HCCS'nin CNS gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve de mitokondriyal disfonksiyon, intrinsik apoptoz ve gelişimsel bozukluklar arasında mekanik bir bağlantıya dair ilk deneysel kanıtı sunmuşlardır<sup>(81)</sup>.

ARHGAP6'nin (Rho GTPase-activating protein 6) (MIM 300118) kodladığı protein, membran reseptörleri, hücre iskeleti ve çekirdek arasında kritik bir bağlantı sağlayan GTP-bağlayıcı rho ailesi proteinlerinden biridir ve doğrudan aktive edilmiş GTPazlara bağlanarak, GTP'yi GDP'ye hidrolize eder ve sinyal iletimini kapatır. Bununla birlikte, diğer gözlemler aynı zamanda normal gelişim için gerekli olan ilave sinyal transdüksiyon fonksiyonlarına sahip olabileceğini düşündürmektedir<sup>(82)</sup>. Male-specific lethal 3 (MSL3) geni, lys16 üzerinde histon H4'ün asetilasyonunda büyük rol oynayan bir

protein kompleksinin bir alt birimini kodlar<sup>(63)</sup>. *MSL3* geninin kromatin yeniden modelleme ve transkripsiyonel düzenleme ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir<sup>(64)</sup>. *ARHGAP6* ve *MSL3* artan dozajları nedeniyle erkeklerde X'e bağlı sendromik olmayan mental retardasyona neden olan aday genler olarak düşünülmektedir<sup>(65)</sup>.

### Çalışmanın Kısıtlılığı

Çalışmanın kısıtlılığı daha fazla sayıda olguyu kapsamamasıdır.

### Sonuç

Çalışmada sunulan kromozomal bölge kayıp veya artışında etkilenen genlerin fonksiyon değişikliğinin fenotipe yansımaları tartışılmıştır. Görülmektedir ki aCGH duyarlılığı yüksek bir analiz yöntemi olarak genomik kayıp ve/veya artış ortaya çıkan bölgeyi gözönüne sermektedir. Analiz sonucu etkilenen bölgedeki genlerin fonksiyon değişiklikleri dolayısıyla kodlanan proteinlerde meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişimler değerlendirilebilmektedir. Sonuç olarak aCGH analizi genomik değişikliklerin fenotipe yansımalarının iyi anlaşılmasını sağlayan üst düzey bir genetik analiz yöntemidir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız 2015-2016 yıllarında Şifa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarına yönlendirilmiş olgulardan retrospektif olarak seçilerek oluşturulmuştur.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

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

### Yazarlık Katkıları

Konsept: I.K., Dizayn: I.K., Veri Toplama veya İşleme: I.K., G.Ç., Analiz veya Yorumlama: I.K., Literatür Arama: I.K., G.Ç., Yazan: I.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Khandekar S, Dive A, Munde P. Chromosomal abnormalities - A review. *CIJDS* 2013;4:35-40.
2. Theisen A, Shaffer LG. Disorders caused by chromosome abnormalities. *Appl Clin Genet* 2010;3:159-74.

3. Nussbaum RI, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel CF. Thompson & Thompson Tıbbi Genetik 6. Baskı 2005.
4. Moore CM, Best R. Chromosomal Genetic Disease: Structural Aberrations. *Encyclopedia of Life Sciences* 2001 Nature Publishing Group / www.els.net.
5. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet* 2005;42:699-705.
6. Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, et al. Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet* 2006;43:180-6.
7. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004;41:241-8.
8. Shaffer LG, Bejjani BA. Using microarray-based molecular cytogenetic methods to identify chromosome abnormalities. *Pediatr Ann* 2009;38:440-7.
9. Andrieux J, Sheth F. Comparative genomic hybridization array study and its utility in detection of constitutional and acquired anomalies. *Indian J Exp Biol* 2009;47:779-91.
10. Shinawi M, Cheung SW. The array CGH and its clinical applications. *Drug Discov Today* 2008;13:760-70.
11. Bar-Shira A, Rosner G, Rosner S, Goldstein M, Orr-Urtreger A. Array-based comparative genome hybridization in clinical genetics. *Pediatr Res* 2006;60:353-8.
12. Kirchhoff M, Rose H, Lundsteen C. High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics. *J Med Genet* 2001;38:740-4.
13. ABL4 ATP/GTP binding protein like 4 [Homo sapiens (human)], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84871>.
14. Rogowski K, van Dijk J, Magiera MM, et al. A family of protein-deglutamylating enzymes associated with neurodegeneration. *Cell* 2010;143:564-78.
15. Yu I, Garnham CP, Roll-Mecak A. Writing and Reading the Tubulin Code. *J Biol Chem* 2015;290:17163-72.
16. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010;466:368-72.
17. Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem* 2006;281:22429-33.
18. Lui TT, Lacroix C, Ahmed SM, et al. The ubiquitin-specific protease USP34 regulates axin stability and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Mol Cell Biol* 2011;31:2053-65.
19. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome: Review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015;55:125-32.
20. Pazooki M, Lebbar A, Roubergues A, Baverel F, Letessier D, Dupont JM. Pure familial 6q21q22.1 duplication in two generations. *Eur J Med Genet* 2007;50:60-5.
21. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Genet* 2012;21:2759-67.

22. Yue Y, Stout K, Grossmann B, et al. Disruption of TCBA1 associated with a de novo t(1;6)(q32.2;q22.3) presenting in a child with developmental delay and recurrent infections. *J Med Genet* 2006;43:143-7.
23. Bocciardi R, Giorda R, Marigo V, et al. Molecular characterization of a t(2;6) balanced translocation that is associated with a complex phenotype and leads to truncation of the TCBA1 gene. *Hum Mutat* 2005;26:426-36.
24. Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet* 2010;128:3-26.
25. Dutra RL, Pieri Pde C, Teixeira AC, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:959-64.
26. Li L, Huang L, Luo Y, Huang X, Lin S, Fang Q. Differing Microdeletion Sizes and Breakpoints in Chromosome 7q11.23 in Williams-Beuren Syndrome Detected by Chromosomal Microarray Analysis. *Mol Syndromol* 2016;6:268-75.
27. Zhao C, Pleasure SJ. Frizzled-9 promoter drives expression of transgenes in the medial wall of the cortex and its chief derivative the hippocampus. *Genesis* 2004;40:32-9.
28. Zhao C, Pleasure SJ. Frizzled9 protein is regionally expressed in the developing medial cortical wall and the cells derived from this region. *Brain Res Dev Brain Res* 2005;157:93-7.
29. Fujiwara T, Mishima T, Kofuji T, et al. Analysis of knock-out mice to determine the role of HPC-1/syntaxin 1A in expressing synaptic plasticity. *J Neurosci* 2006;26:5767-76.
30. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:249-65.
31. Pröschel C, Blouin MJ, Gutowski NJ, Ludwig R, Noble M. Limk1 is predominantly expressed in neural tissues and phosphorylates serine, threonine and tyrosine residues in vitro. *Oncogene* 1995;11:1271-81.
32. Scott RW, Olson MF. LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *J Mol Med (Berl)* 2007;85:555-68.
33. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, et al. Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron* 2002;35:121-33.
34. Smith AD, Gilchrist ID, Hood B, Tassabehji M, Karmiloff-Smith A. Inefficient search of large-scale space in Williams syndrome: further insights on the role of LIMK1 deletion in deficits of spatial cognition. *Perception* 2009;38:694-701.
35. Chimge NO, Makeyev AV, Ruddle FH, Bayarsaihan D. Identification of the TFII-I family target genes in the vertebrate genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:9006-10.
36. Ohazama A, Sharpe PT. TFII-I gene family during tooth development: candidate genes for tooth anomalies in Williams syndrome. *Dev Dyn* 2007;236:2884-8.
37. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:239-52.
38. Enkhmandakh B, Makeyev AV, Erdenechimeg L, et al. Essential functions of the Williams-Beuren syndrome-associated TFII-I genes in embryonic development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:181-6.
39. Hoogenraad CC, Koekkoek B, Akhmanova A, et al. Targeted mutation of Cyln2 in the Williams syndrome critical region links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice. *Nat Genet* 2002;32:116-27.
40. De Zeeuw CI, Hoogenraad CC, Goedknegt E, et al. CLIP-115, a novel brain-specific cytoplasmic linker protein, mediates the localization of dendritic lamellar bodies. *Neuron* 1997;19:1187-99.
41. Vandeweyer G, Van der Aa N, Reyniers E, Kooy RF. The contribution of CLIP2 haploinsufficiency to the clinical manifestations of the Williams-Beuren syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:1071-8.
42. Haddad BR, Lin AE, Wyandt H, Milunsky A. Molecular cytogenetic characterisation of the first familial case of partial 9p duplication (p22p24). *J Med Genet* 1996;33:1045-7.
43. Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cell Mol Immunol* 2017;14:406-11.
44. Krgovic D, Kokalj Vokac N, Zagorac A, Gregoric Kumperscak H. Rare structural variants in the DOCK8 gene identified in a cohort of 439 patients with neurodevelopmental disorders. *Sci Rep* 2018;8:9449.
45. Ruitter EM, Koolen DA, Kleefstra T, et al. Pure subtelomeric microduplications as a cause of mental retardation. *Clin Genet* 2007;72:362-8.
46. Vanzo RJ, Twede H, Ho KS, et al. Clinical significance of copy number variants involving KANK1 in patients with neurodevelopmental disorders. *Eur J Med Genet* 2019;62:15-20.
47. Glessner JT, Li J, Wang D, et al. Copy number variation meta-analysis reveals a novel duplication at 9p24 associated with multiple neurodevelopmental disorders. *Genome Med* 2017;9:106.
48. Lerer I, Sagi M, Meiner V, Cohen T, Zlotogora J, Abeliovich D. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet* 2005;14:3911-20.
49. Martínez-Jacobo L, Ortíz-López R, Rizo-Méndez A, et al. Clinical and molecular delineation of duplication 9p24.3q21.11 in a patient with psychotic behavior. *Gene* 2015;560:124-7.
50. Oikonomakis V, Kosma K, Mitrakos A, et al. Recurrent copy number variations as risk factors for autism spectrum disorders: analysis of the clinical implications. *Clin Genet* 2016;89:708-18.
51. Daghani M, Lahbib S, Fradj M, et al. TOP3B: A Novel Candidate Gene in Juvenile Myoclonic Epilepsy? *Cytogenet Genome Res* 2018;154:1-5.
52. Pires R, Pires LM, Vaz SO, et al. Screening of copy number variants in the 22q11.2 region of congenital heart disease patients from the São Miguel Island, Azores, revealed the second patient with a triplication. *BMC Genet* 2014;15:115.
53. Tarsitano M, Ceglia C, Novelli A, et al. Microduplications in 22q11.2 and 8q22.1 associated with mild mental retardation and generalized overgrowth. *Gene* 2014;536:213-6.
54. Sangu N, Okamoto N, Shimojima K, Ondo Y, Nishikawa M, Yamamoto T. A de novo microdeletion in a patient with inner ear abnormalities suggests that the 10q26.13 region contains the responsible gene. *Hum Genome Var* 2016;3:16008.
55. Nandyal R, Hagan S, Sandhu T. Neonate with 10q interstitial deletion within the long arm of chromosome 10—a case report and literature review. *IJCR* 2019; 4: 106-16.
56. Choucair N, Abou Ghoch J, Fawaz A, Mégarbané A, Chouery E. 10q26.1 Microdeletion: Redefining the critical regions for microcephaly and genital anomalies. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2707-13.
57. Ogata T, Muroya K, Sasagawa I, et al. Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26. *Kidney Int* 2000;58:2281-90.
58. Miyamoto N, Yoshida M, Kuratani S, Matsuo I, Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2. *Development* 1997;124:1653-64.
59. Kim YJ, Osborn DP, Lee JY, et al. WDR11-mediated Hedgehog signalling defects underlie a new ciliopathy related to Kallmann syndrome. *EMBO Rep* 2018;19:269-89.

60. Jimenez-Pascual A, Siebzehrnubel FA. Fibroblast Growth Factor Receptor Functions in Glioblastoma. *Cells* 2019;8:715.
61. Murthy SK, Nygren AO, El Shakankiry HM, et al. Detection of a novel familial deletion of four genes between BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndrome critical region by oligo-array CGH in a child with neurological disorder and speech impairment. *Cytogenet Genome Res* 2007;116:135-40.
62. Jønch AE, Douard E, Moreau C, et al. Estimating the effect size of the 15Q11.2 BP1-BP2 deletion and its contribution to neurodevelopmental symptoms: recommendations for practice. *J Med Genet* 2019;56:701-10.
63. Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion syndrome: a review. *Int J Mol Sci* 2015;16:4068-82.
64. Butler MG. Magnesium Supplement and the 15q11.2 BP1-BP2 Microdeletion (Burnside-Butler) Syndrome: A Potential Treatment? *Int J Mol Sci* 2019;20:2914.
65. Butler MG. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. *J Intellect Disabil Res* 2017;61:568-79.
66. Das DK, Tapias V, D'Aiuto L, et al. Genetic and morphological features of human iPSC-derived neurons with chromosome 15q11.2 (BP1-BP2) deletions. *Mol Neuropsychiatry* 2015;1:116-23.
67. Rozas MF, Benavides F, León L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:195.
68. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15071.
69. Motahari Z, Moody SA, Maynard TM, LaMantia AS. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: are they all suspects? *J Neurodev Disord* 2019;11:7.
70. Chapnik E, Sasson V, Blelloch R, Hornstein E. Dgcr8 controls neural crest cells survival in cardiovascular development. *Dev Biol* 2012;362:50-6.
71. Yamagishi C, Hierck BP, Gittenberger-De Groot AC, Yamagishi H, Srivastava D. Functional attenuation of UFD1L, a 22q11.2 deletion syndrome candidate gene, leads to cardiac outflow septation defects in chicken embryos. *Pediatr Res* 2003;53:546-53.
72. Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D. A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science* 1999;283:1158-61.
73. Nakagawa T, Goto K, Kondo H. Cloning, expression, and localization of 230-kDa phosphatidylinositol 4-kinase. *J Biol Chem* 1996;271:12088-94.
74. Sirotkin H, O'Donnell H, DasGupta R, et al. Identification of a new human catenin gene family member (ARVCF) from the region deleted in velo-cardio-facial syndrome. *Genomics* 1997;41:75-83.
75. Yamagishi M, Ito Y, Ariizumi T, et al. Claudin5 genes encoding tight junction proteins are required for Xenopus heart formation. *Dev Growth Differ* 2010;52:665-75.
76. Dykes IM, van Bueren KL, Ashmore RJ, et al. HIC2 is a novel dosage-dependent regulator of cardiac development located within the distal 22q11 deletion syndrome region. *Circ Res* 2014;115:23-31.
77. Nacak TG, Leptien K, Fellner D, Augustin HG, Kroll J. The BTB-kelch protein LZTR-1 is a novel Golgi protein that is degraded upon induction of apoptosis. *J Biol Chem* 2006;281:5065-71.
78. Demczuk S, Thomas G, Aurias A. Isolation of a novel gene from the DiGeorge syndrome critical region with homology to Drosophila gdl and to human LAMC1 genes. *Hum Mol Genet* 1996;5:633-8.
79. Hierck BP, Molin DG, Boot MJ, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC. A chicken model for DGCR6 as a modifier gene in the DiGeorge critical region. *Pediatr Res* 2004;56:440-8.
80. Das Chakraborty R, Bernal AJ, Schoch K, et al. Dysregulation of DGCR6 and DGCR6L: psychopathological outcomes in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Transl Psychiatry* 2012;2:e105.
81. Indrieri A, Conte I, Chesi G, et al. The impairment of HCCS leads to MLS syndrome by activating a non-canonical cell death pathway in the brain and eyes. *EMBO Mol Med* 2013;5:280-93.
82. Prakash SK, Paylor R, Jenna S, et al. Functional analysis of ARHGAP6, a novel GTPase-activating protein for RhoA. *Hum Mol Genet* 2000;9:477-88.
83. Smith ER, Cayrou C, Huang R, Lane WS, Côté J, Lucchesi JC. A human protein complex homologous to the Drosophila MSL complex is responsible for the majority of histone H4 acetylation at lysine 16. *Mol Cell Biol* 2005;25:9175-88.
84. Prakash SK, Van den Veyver IB, Franco B, Volta M, Ballabio A, Zoghbi HY. Characterization of a novel chromo domain gene in xp22.3 with homology to Drosophila msl-3. *Genomics* 1999;59:77-84.
85. Lugtenberg D, de Brouwer AP, Kleefstra T, et al. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet* 2006;43:362-70.