



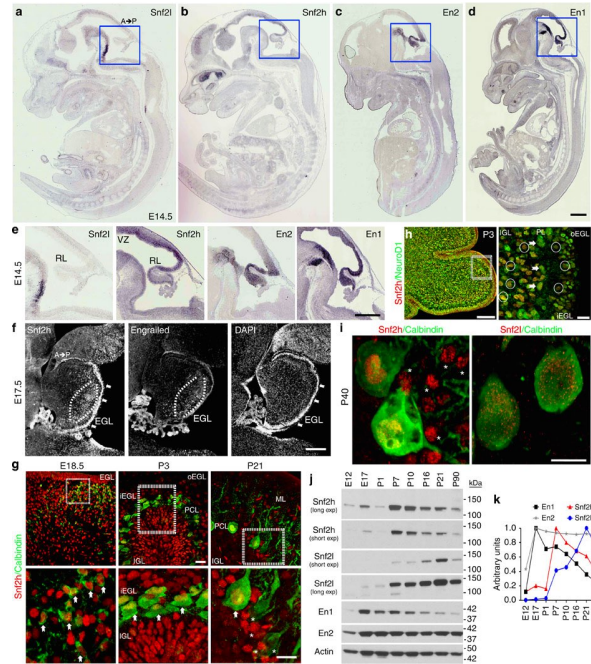
Otizmin Genetik Nedenleri ve Tanı Süreçleri

Uzm. Dr. Gülsüm Kayhan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD

kök hücre biyolojisi

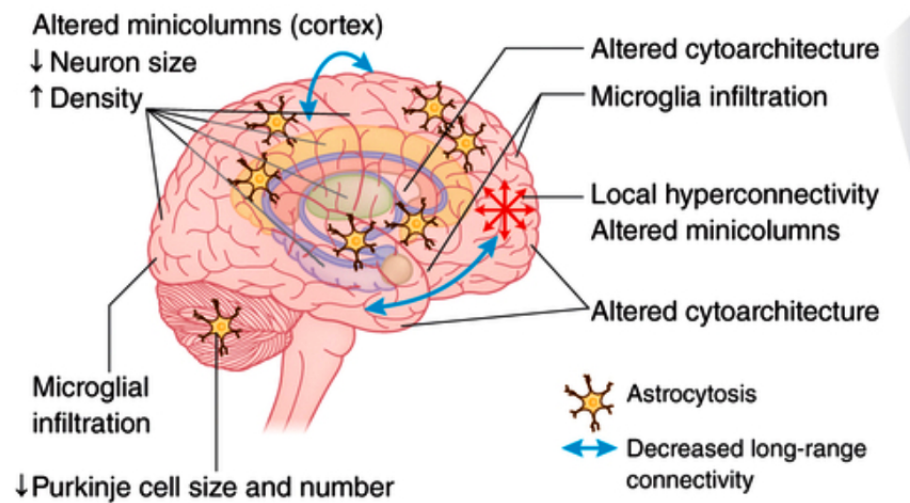
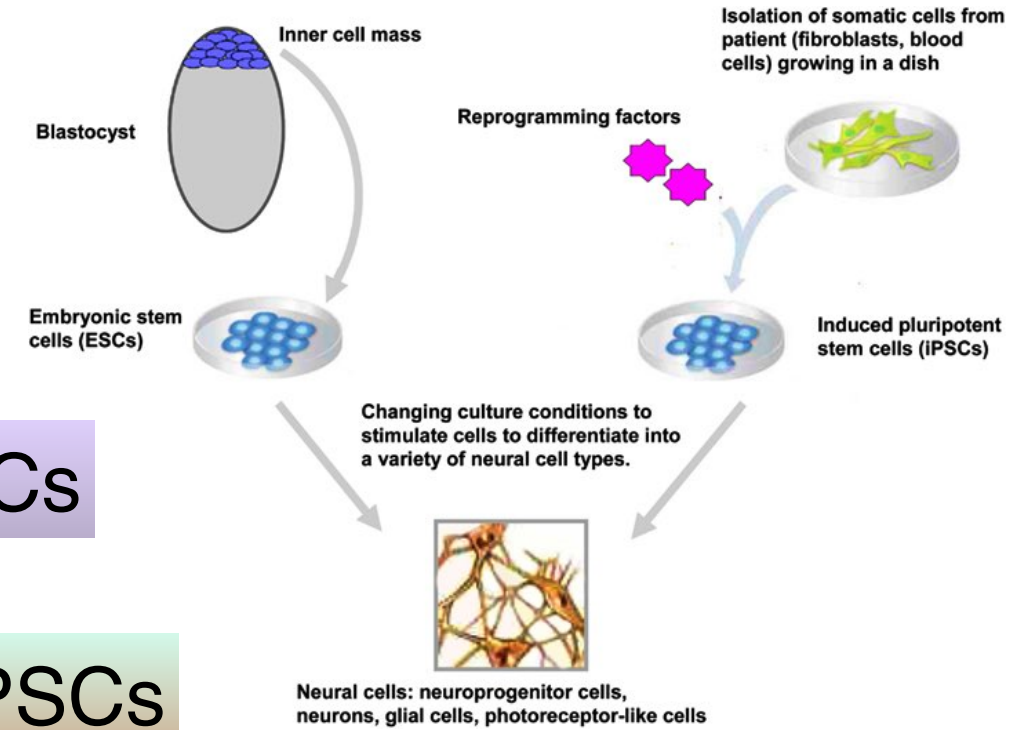


fare modelleri



phNPCs

hiPSCs



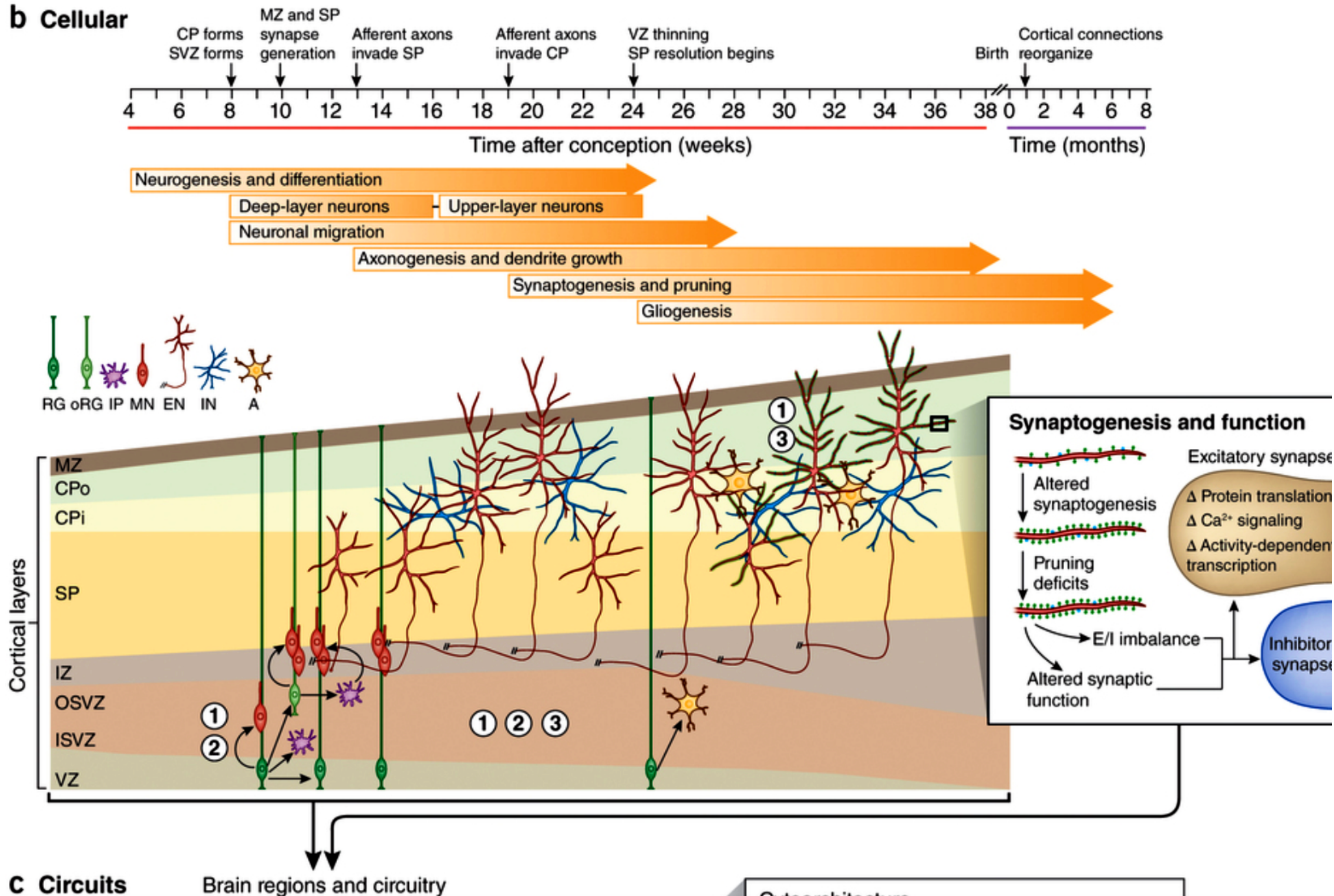
anormal nörogenezis

anormal "cell fate"

anormal nöronal morfogenezis

anormal sinaptik fonksiyon

b Cellular



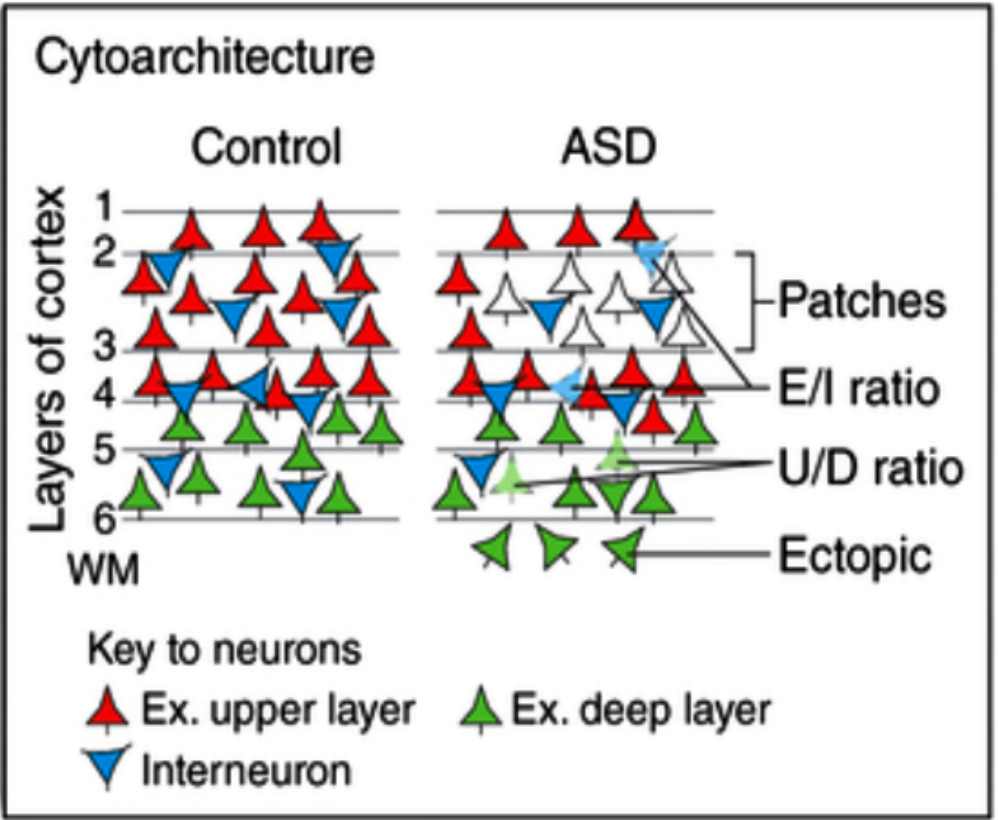
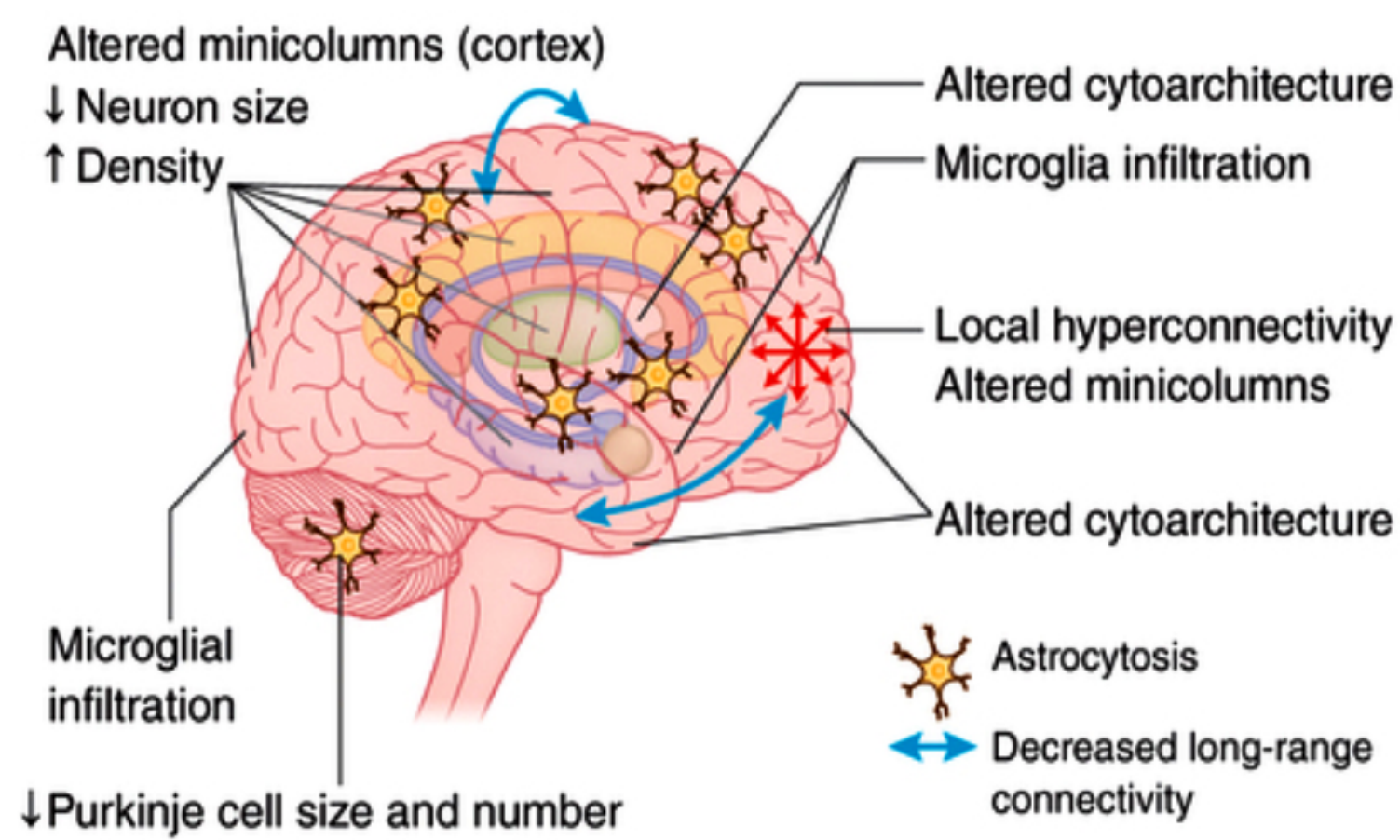
c Circuits

Brain regions and circuitry

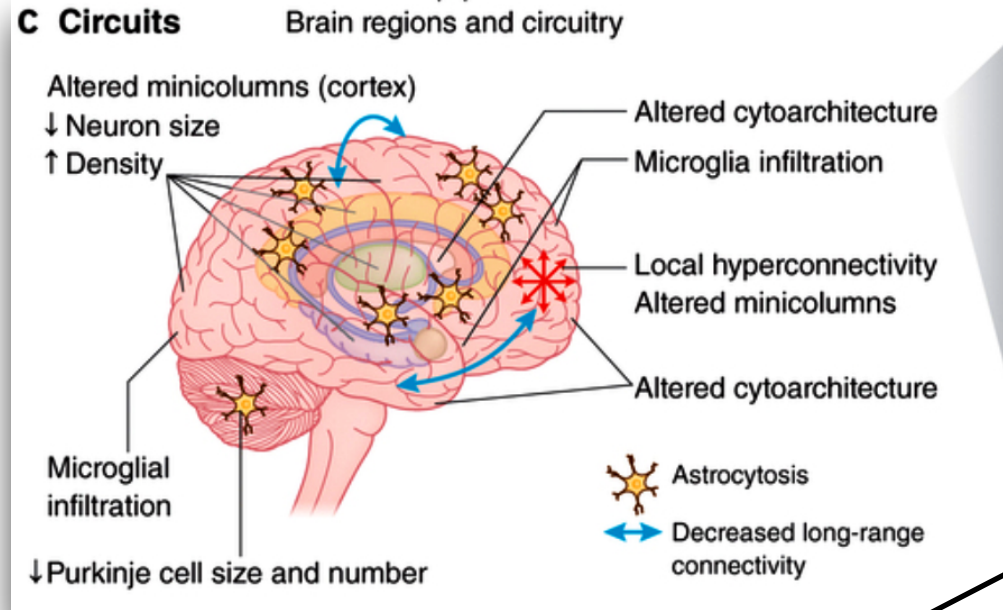
Cytoarchitecture

C Circuits

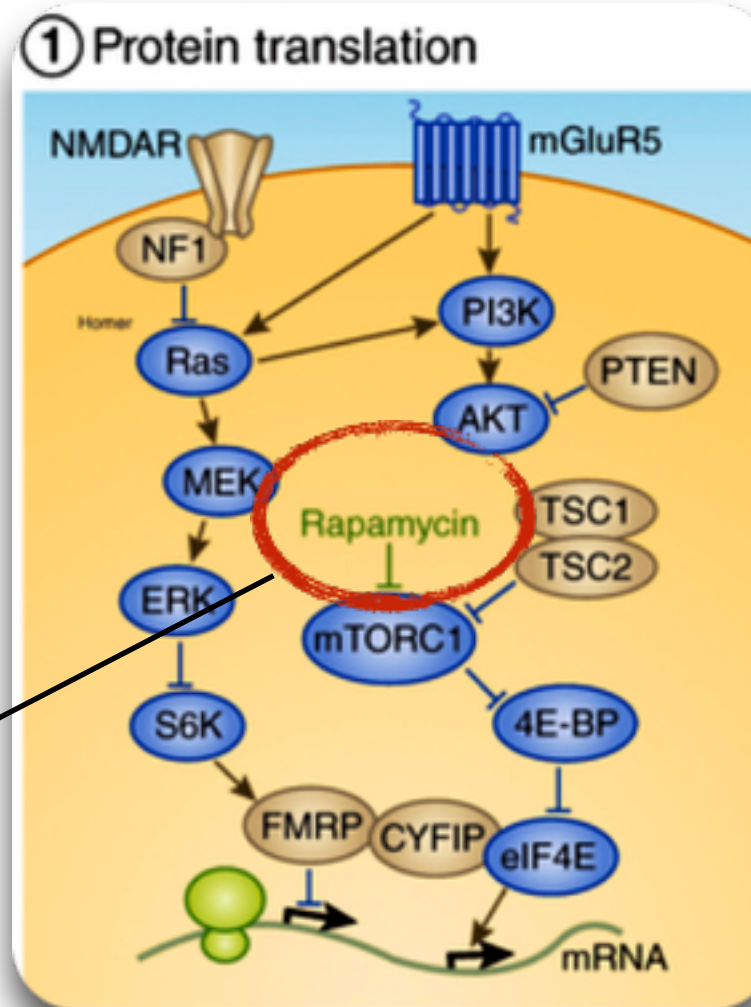
Brain regions and circuitry



Fetal kortikal gelişimin bozulması



Tsc2+/- mice

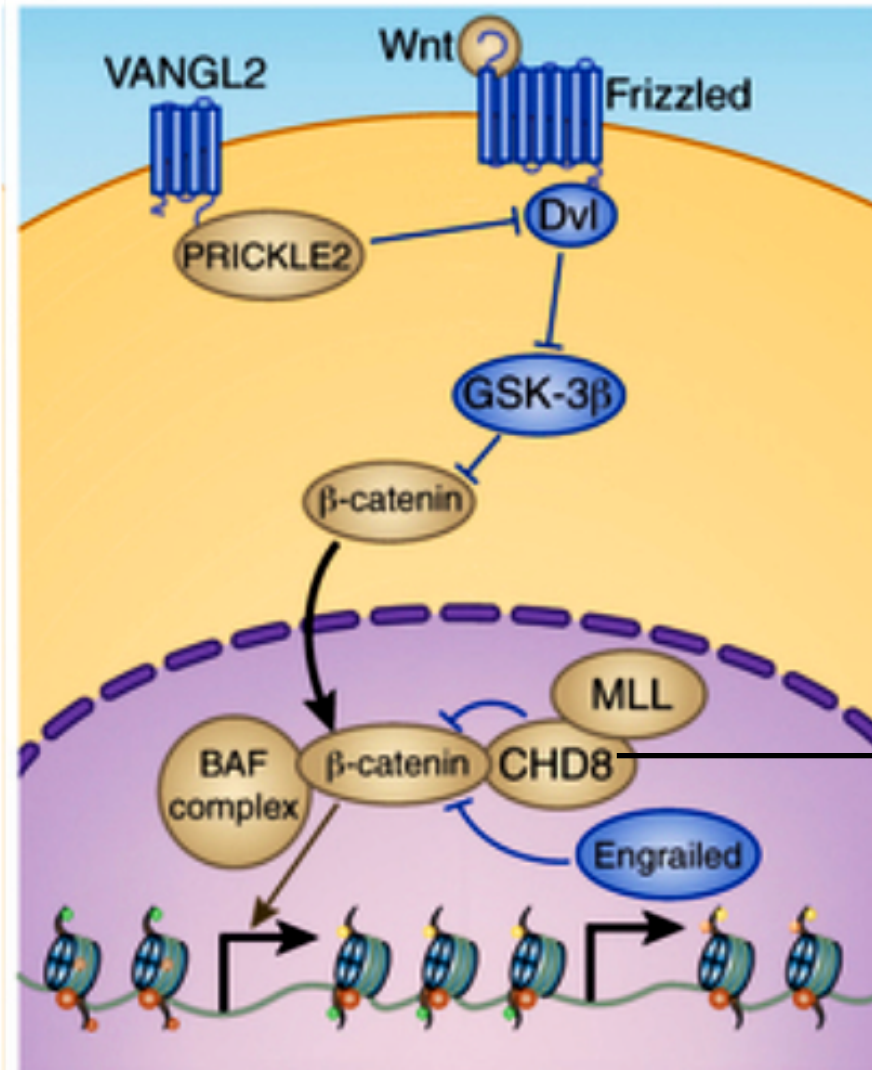


- hücre proliferasyonu
- hücre büyümesi
- nöronal morfogenez

model sistem çalışmaları

- Fragile X mental retardation 1 (FMR1)
- Tuberous sclerosis 1 and 2 (TSC1 and TSC2)
- Phosphatase and tensin homolog (PTEN)
- Contactin associated protein-like 2 (CNTNAP2)
- Chromodomain helicase DNA binding protein 7 (CHD7)

② Wnt signaling

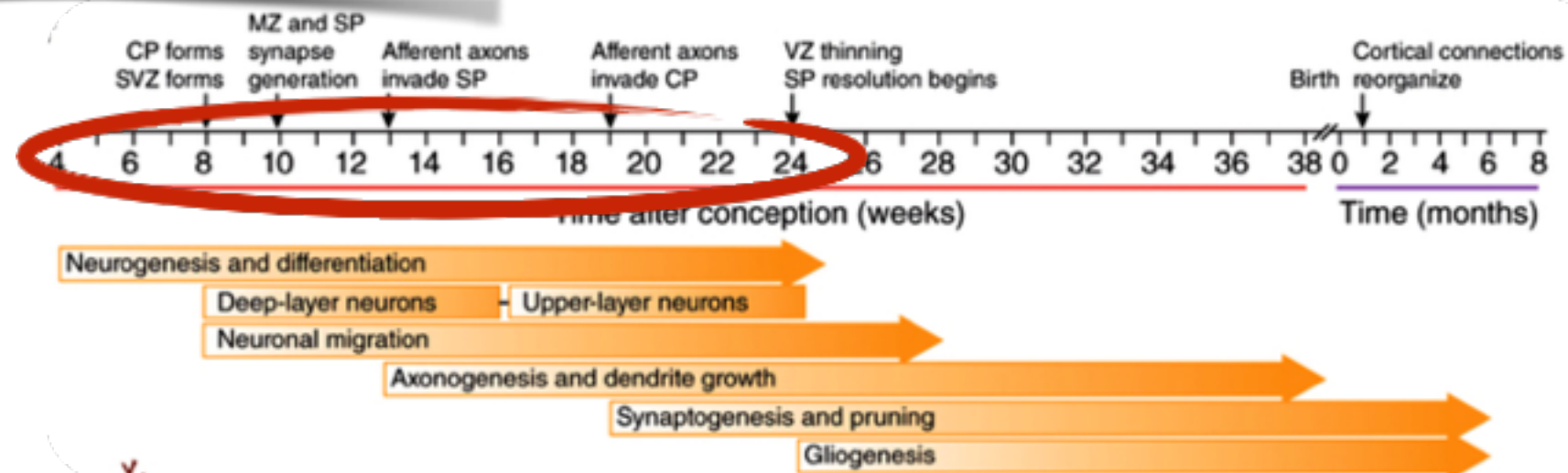


Wnt
pathway

radial glia yenilenmesi

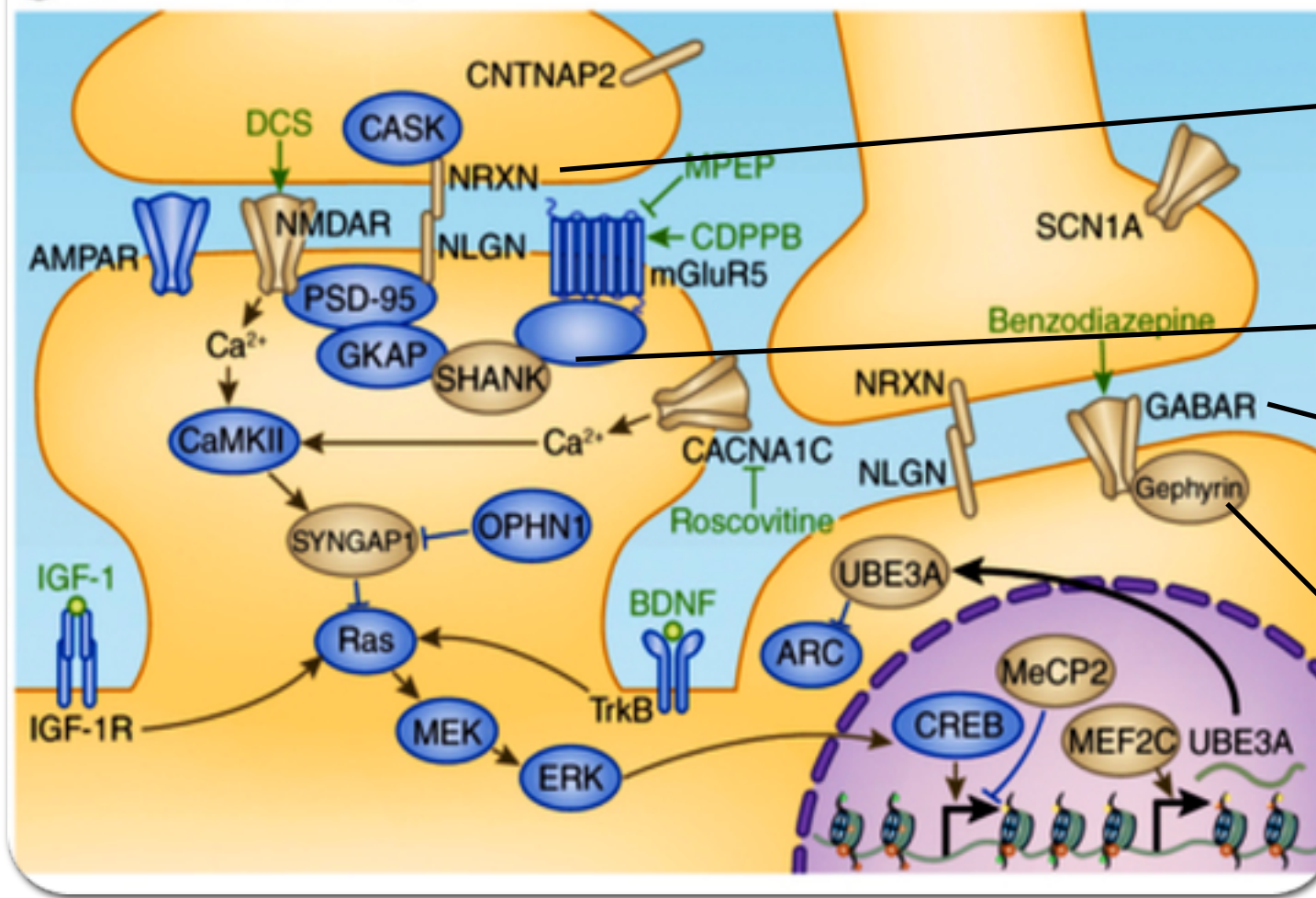
nöronal farklılaşma

makrosefali



Sinaptik disfonksiyon

③ Synaptic signaling



sinaptik hücre adhezyon molekülleri

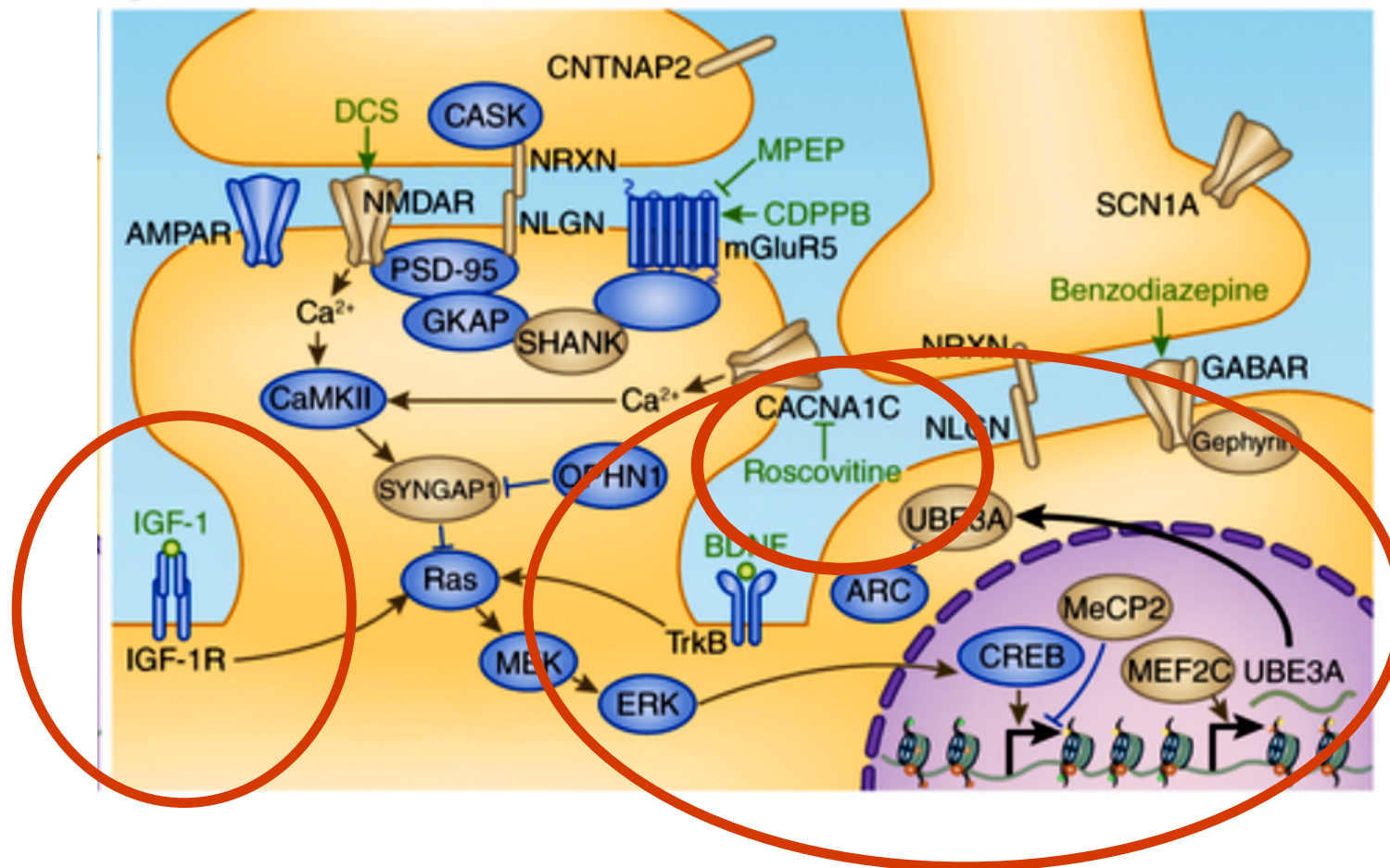
eksitator sinaptik yapı molekülleri

inhibitor GABAergic reseptör (GABAR)

inhibitör sinaptik yapı molekülü
gephyrin (GPHN)

Aktivite bağımlı transkripsiyon ve translasyon

③ Synaptic signaling



Phelan-McDermid sendromu

Timothy sendromu

Rett sendromu

insulin-like growth factor 1 (IGF1)

roscovitine

hiPSCs

fenotipik
regresyon

RNA-splicing

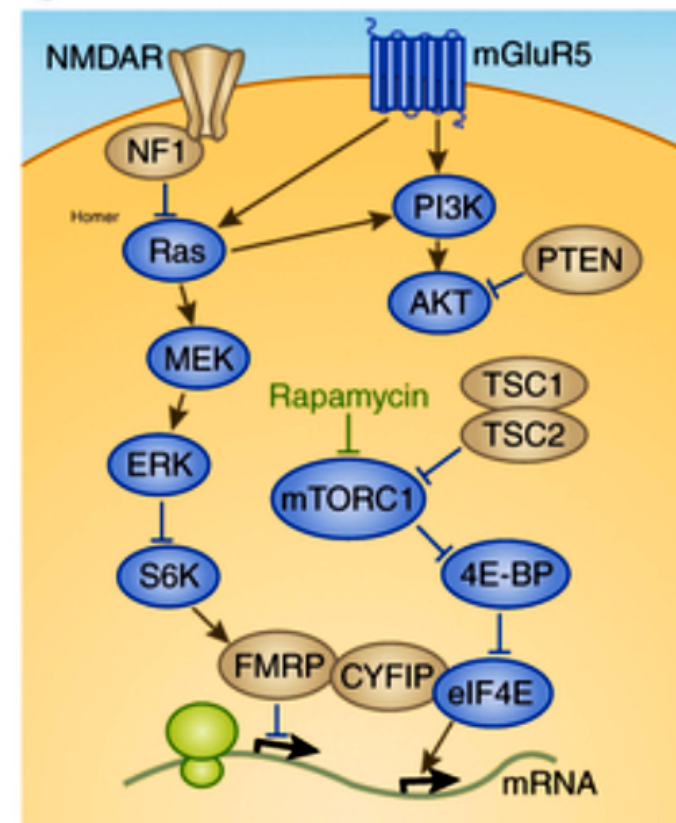
mTOR pathway

Wnt signaling

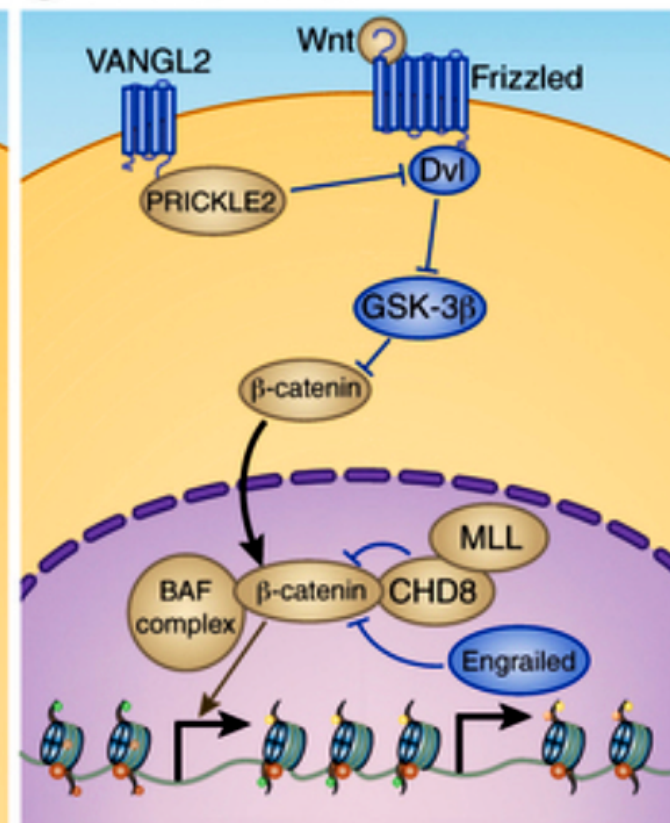
chromatin modifications

Ca²⁺ signaling

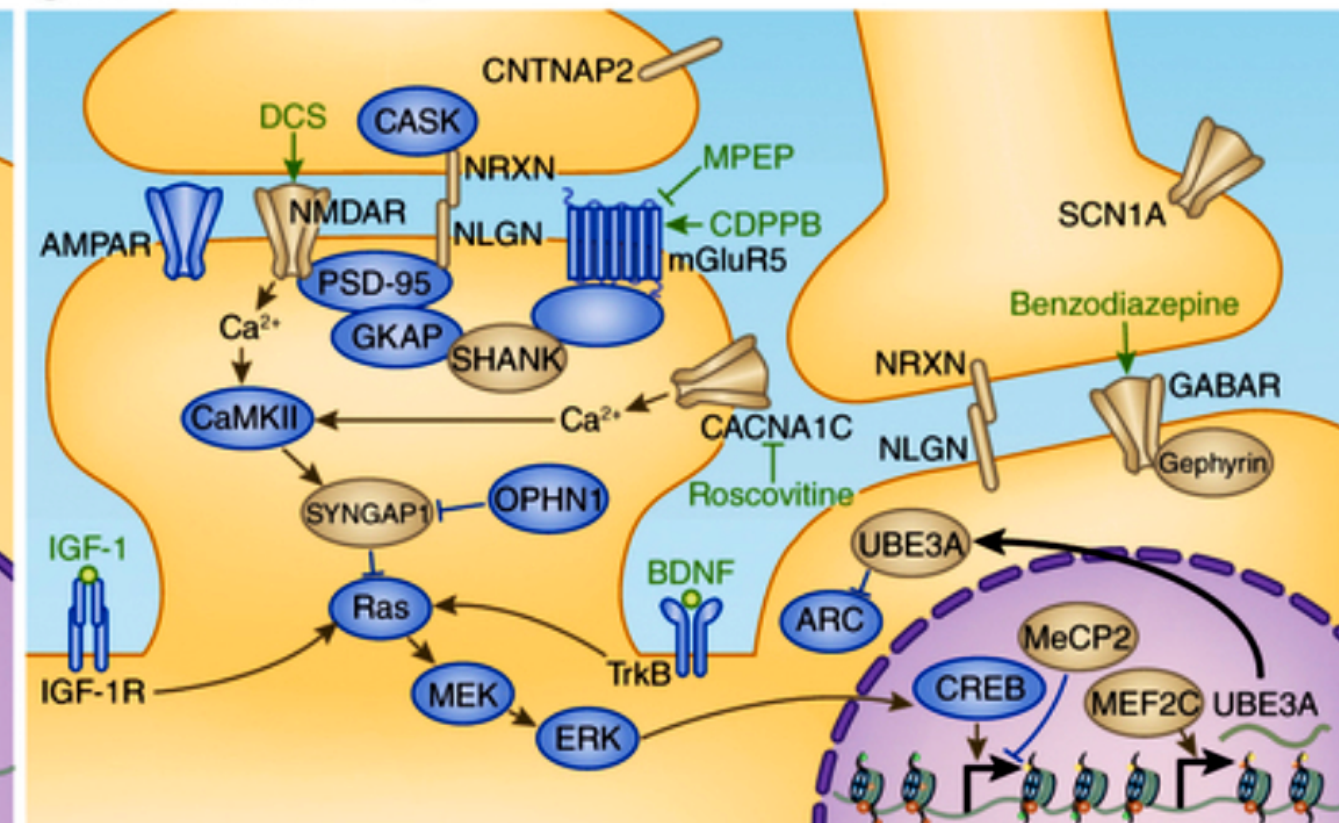
① Protein translation



② Wnt signaling

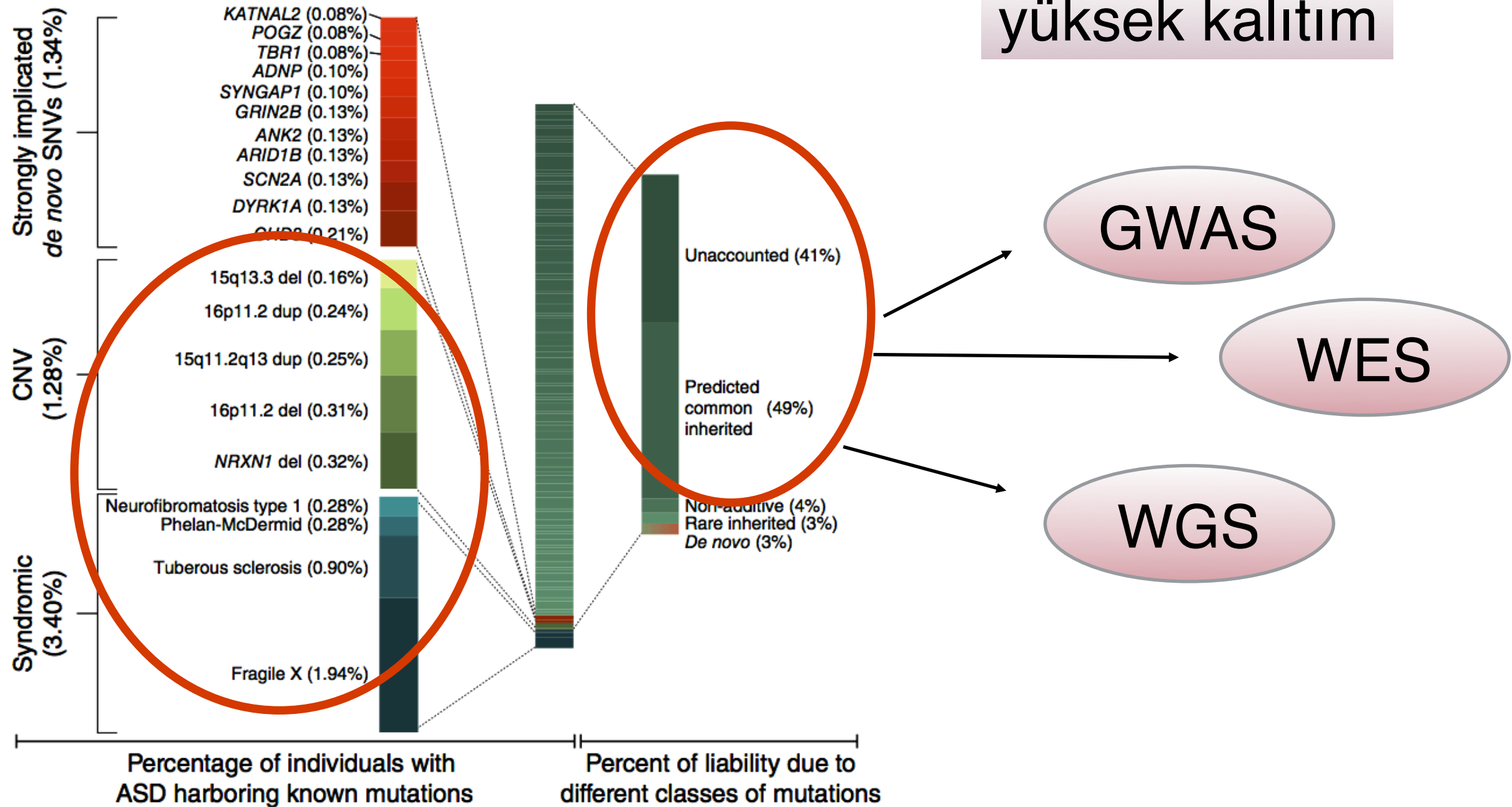


③ Synaptic signaling



sendromik %5

yüksek kalıtım



Otizm

```
graph TD; A[Otizm] --> B["kompleks (ASD plus)  
dismorfik bulgular ve/veya  
mikrosefali  
%20-30"]; A --> C["non-sendromik  
dismorfik bulgu veya mikrosefali  
yok  
%70-80"];
```

kompleks (ASD plus)

dismorfik bulgular ve/veya
mikrosefali

%20-30

non-sendromik

dismorfik bulgu veya mikrosefali
yok

%70-80

kompleks (ASD plus)

dismorfik bulgular ve/veya
mikrosefali

%20-30

kötü prognoz

**male/female oranı
düşük**

**kardeşlerde tekrarlama oranı
daha düşük**

**%30: otizm ilişkili sendromlar veya
kromozomal hastalık**

non-sendromik

dismorfik bulgu veya mikrosefali
yok

%70-80

daha iyi prognoz

sıklıkla erkek cinsiyet

**kardeşlerde tekrarlama oranı
daha yüksek**

**geniş aile öyküsü: otizm ve ilişkili
hastalıklar (alkolizm, depresyon vb.)**

mikrosefali

kötü prognoz

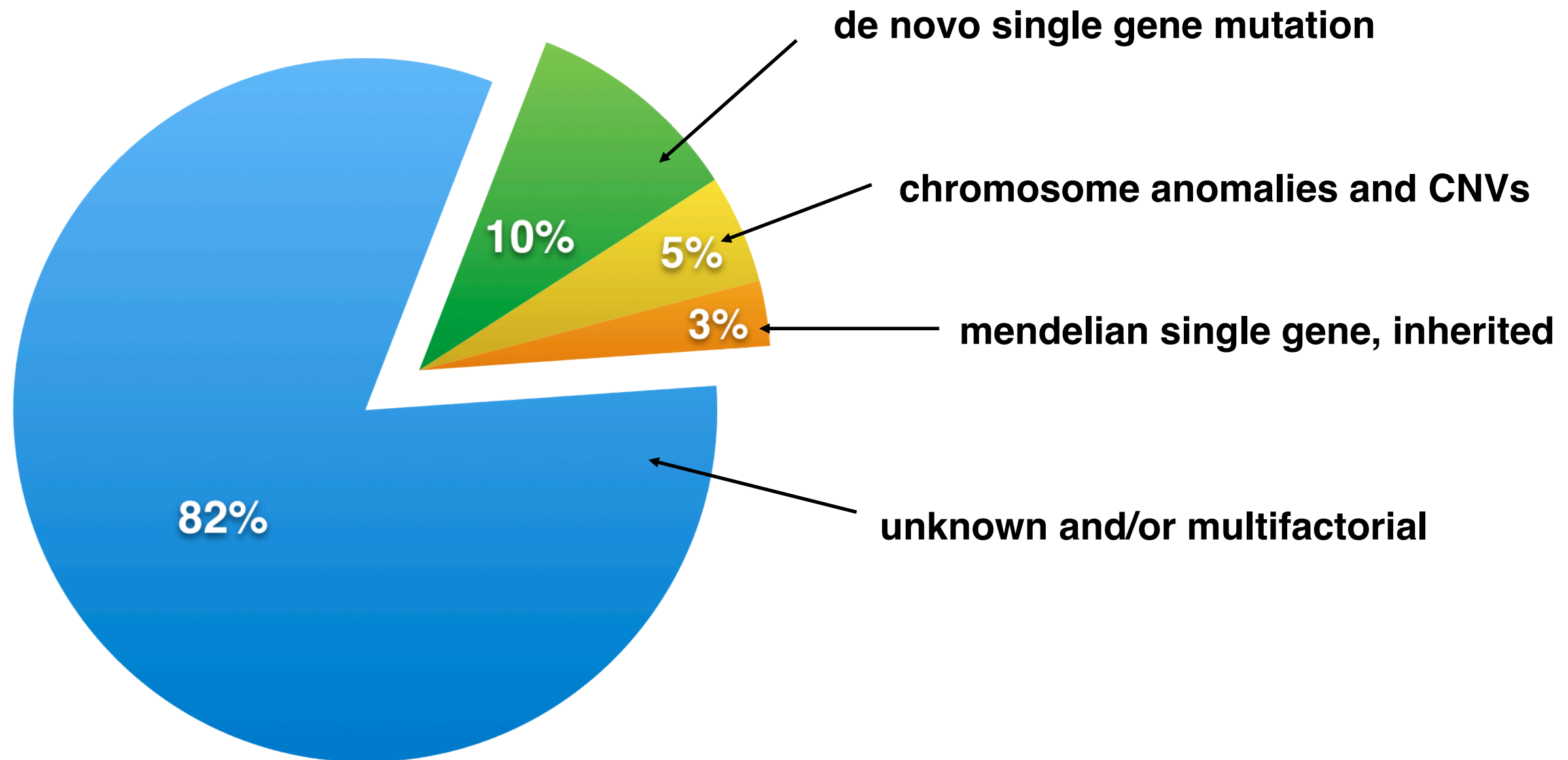
makrosefali

otizmlı çocukların %30' unda

prognoz ya da IQ ile ilişkili değil

**ilk kelimeyi söylemede gecikme ile ilişkili
(Lainhart ve ark)**

Otizm etyolojisi

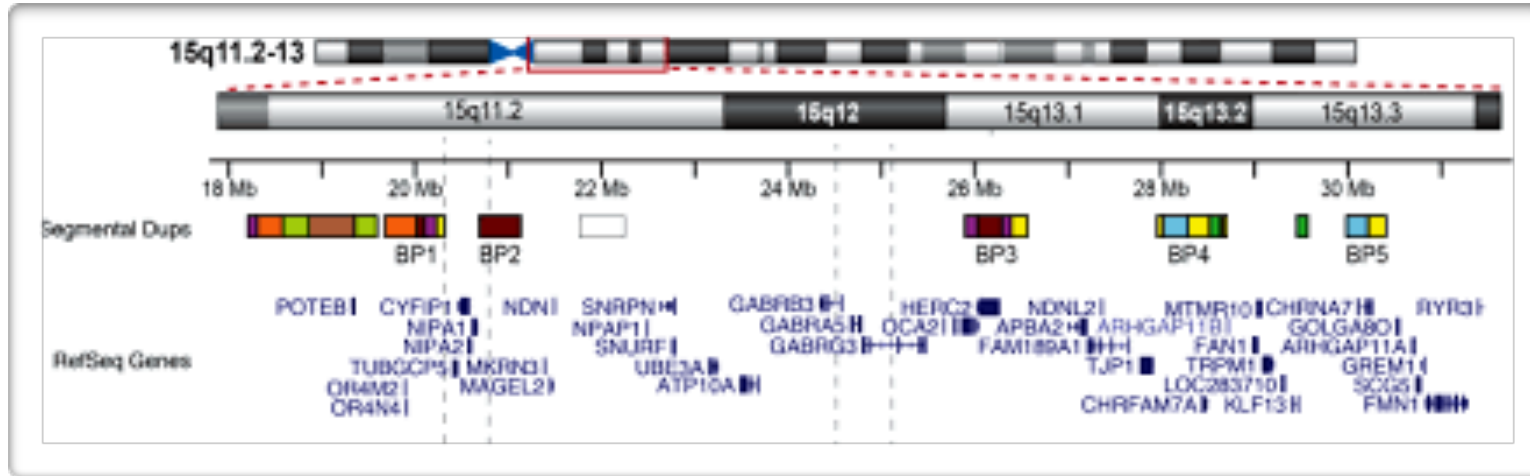
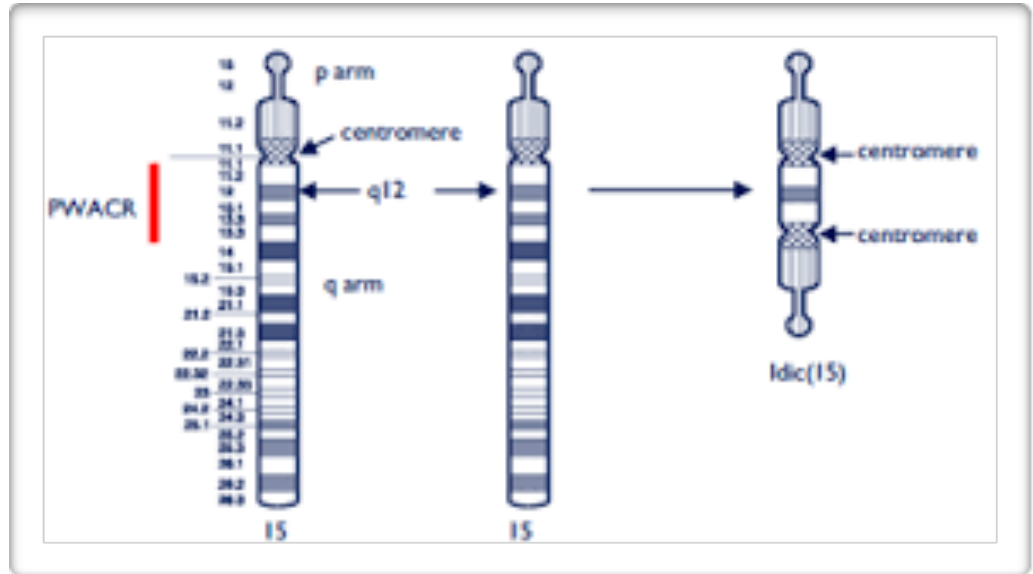
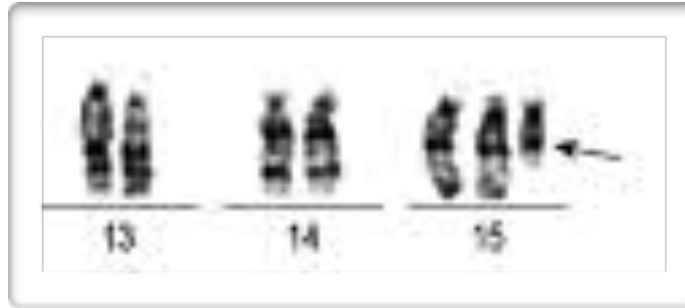


Sitogenetik Olarak Tespit Edilebilen Kromozomal Anomaliler

Prader Willi/Angelman Sendromu kritik bölgesinin maternal duplikasyonu (15q11-q13)

hipotoni, nöbet,
mikrosefali, gelişme
geriliği

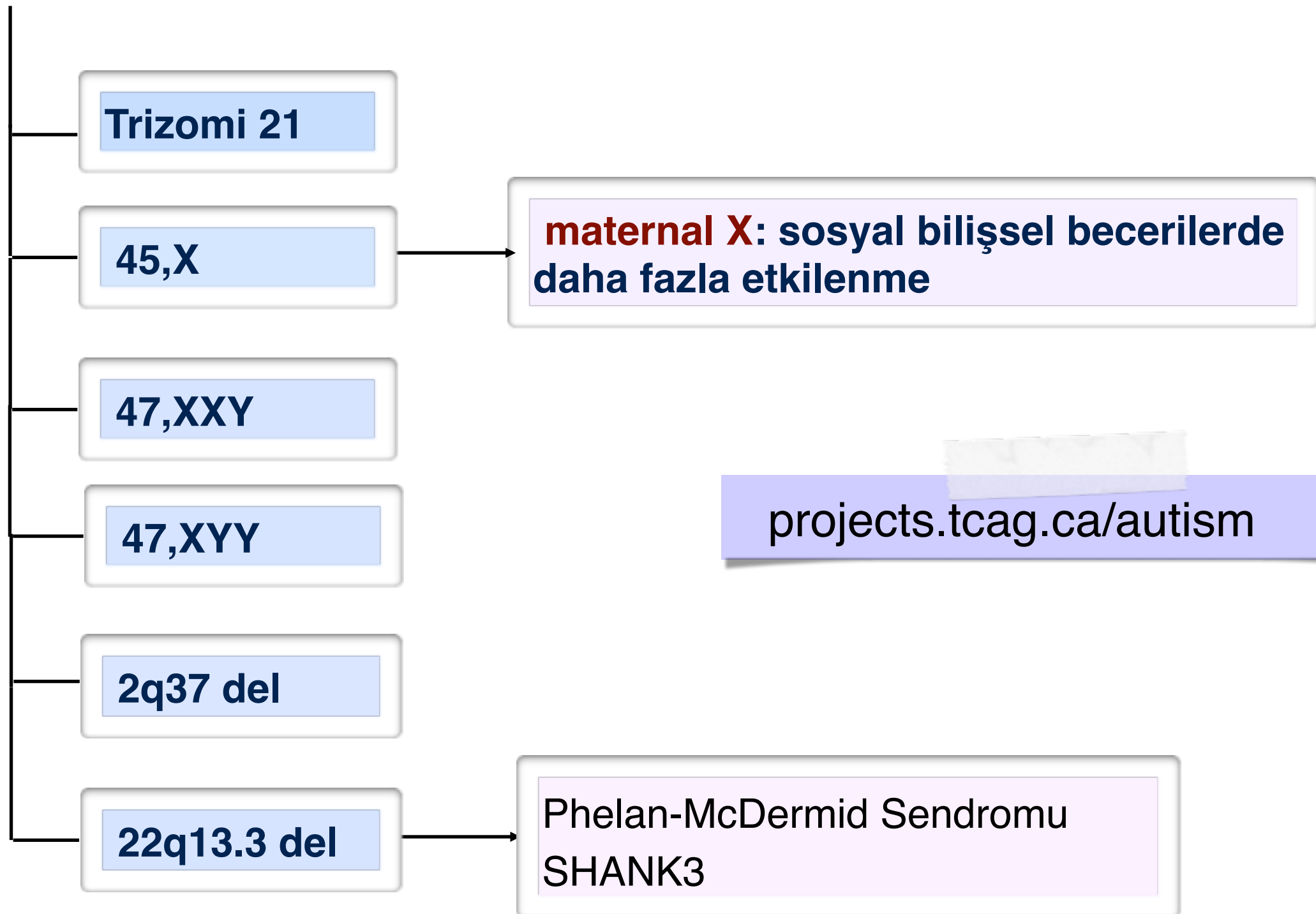
de novo supernumerary isodicentric 15q



minör dismorfik bulgular

translokasyon segregasyon ürünü

maternally derived interstitial 15q duplication



projects.tcag.ca/autism

CNV' ler (kopya sayısı değişiklikleri)

SNP/CGH array

Jacquemont et al [2006] →

29 hasta (otizm ve dismorfoloji)
CNV: 8/29 (%27.5)
normal karyotip

Sebat et al [2007] →

de novo CNV:
%10 (simplex family)
%2 (multiplex family)
(kontrol: %1)

Marshall et al [2008] →

427 aile: %44' ü CNV +
kontrol aileler -
%7 *de novo*
%93 kalıtsal

Glessner et al [2009] →

ASD: 859, kontrol:1409
NRXN1, CNTN4, NLGN1, ASTN2
(hücre adhezyon molekülleri)
UBE3A, PARK2, RFWD2, FBXO40
(ubiquitin pathway)

Patojenik CNV:

1. *De novo* veya etkilenmiş ebeveynden kalıtılmış

2. Beyinde eksprese olduğu bilinen genleri içeren
delesyon ya da duplikasyonlar

3. Büyük CNV'ler

4. Delesyonlar

**16p11.2 del/
dup**

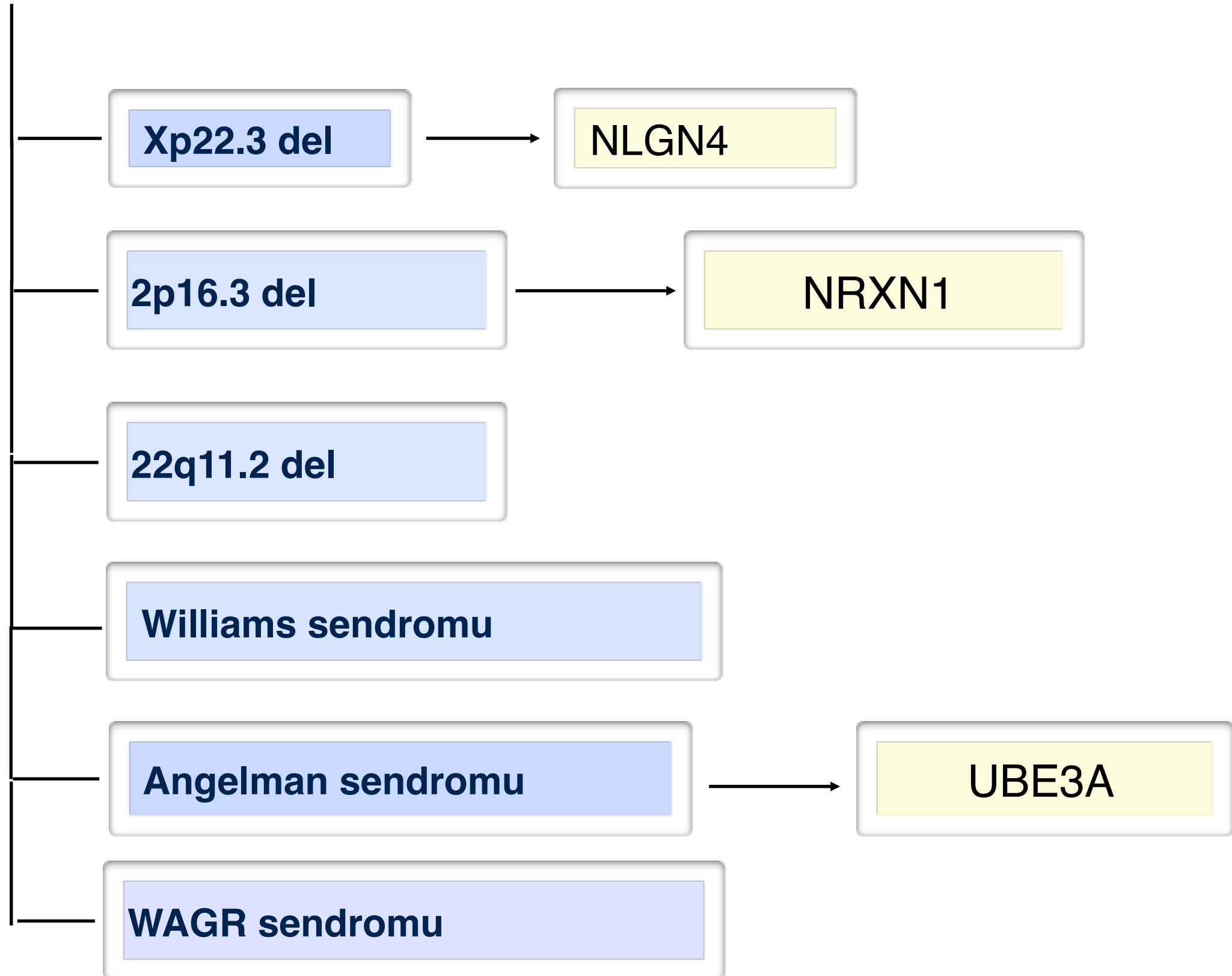
gelişme geriliği, entellektüel yetersizlik ve/
veya ASD

Weiss et al [2008]; Marshall et al [2008]:
otizmli hastalarda %1
gelişme geriliği ve konuşma gecikmesi olan
hastalarda %1.5

15q13.3 del

epilepsi, entellektüel yetersizlik, ASD

CHRNA7



Tek gen hastalıkları

Frajl X

FMR1 geni: >200 CGG tekrarı

otizmlili hastaların %1-3' ünü oluşturur

Frajl X' li hastaların yarısında otizm tanımlanmakta

Göz temasından kaçınma
konuşmada gecikme
tekrarlayan davranışlar
uyku bozuklukları
hiperaktivite, dikkat eksikliği
ses hassasiyetleri de dahil olmak üzere
otistik davranışlar

nöronlar ve gen
susturma üzerine
RNA toksisitesi

Frajl X

otizmde çoğunlukla premutasyon

Farzin et al [2006]:
premutasyonlu 14 hasta
%71' i ASD kriterlerini karşılıyor

[Takahashi & Miles 2009]:
Full mutasyonlu 5 hastanın 1' i ASD
Premutasyonlu 5 hastanın 4' ü ASD,
1' i PDD--NOS

ASD tanılı
hastalarda FMR1
analizi önemli !!

PTEN makrosefali sendromu

makrosefali, ID, obezite, otizm

multipleks aile

1% [Buxbaum et al 2007], 8.3% [Varga et al 2009], 17% [Butler et al 2005]

simpleks aile

makrosefali;
(+3.7) - (+9.6) SD [ort +5.4 SD]

tümör gelişimi açısından takip !!

Rett Sendromu

%98: MECP2 mutasyonları
kız cinsiyet

otizm tanılı kız hastaların %1' inde
MECP2 ilişkili Rett sendromu

6-18.ayda gelişmenin durması	kazanılmış becerilerde gerileme
konuşma yokluğu	stereotipik hareketler
mikrosefali	nöbet
mental retardasyon	

%17.6' sı erken dönemde otizm tanısı
alıyor!

Ayırıcı tanıda:

- mikrosefali
- progresif yürüme bozukluğu

ÖNEMLİ !

Tuberoz skleroz kompleks

OD; TSC1, TSC2

hipopigmente makuller, adenoma
sebaseum, ID, nöbet
aile öyküsü

ASD' nin % 1.1-1.3' ünü oluşturur

TSC' NİN %25-50' sinde otizm kriterleri
bulunmakta

erken başlangıçlı infantil spazm ve
temporal lob tuberleri → **otizm riski**
yüksek

Nörofibromatozis Tip 1

- Café au lait spots
- nörofibromlar
- skolyoz
- iris tümörü
- kognitif disfonksiyon
- epilepsi
- otizm

Timothy Sendromu

OD; CACNA1C

- uzun QT
- sindaktili
- kardiyak defekt
- dismorfik bulgular
- gelişme geriliği
- otistik bulgular

Metabolik hastalıklar

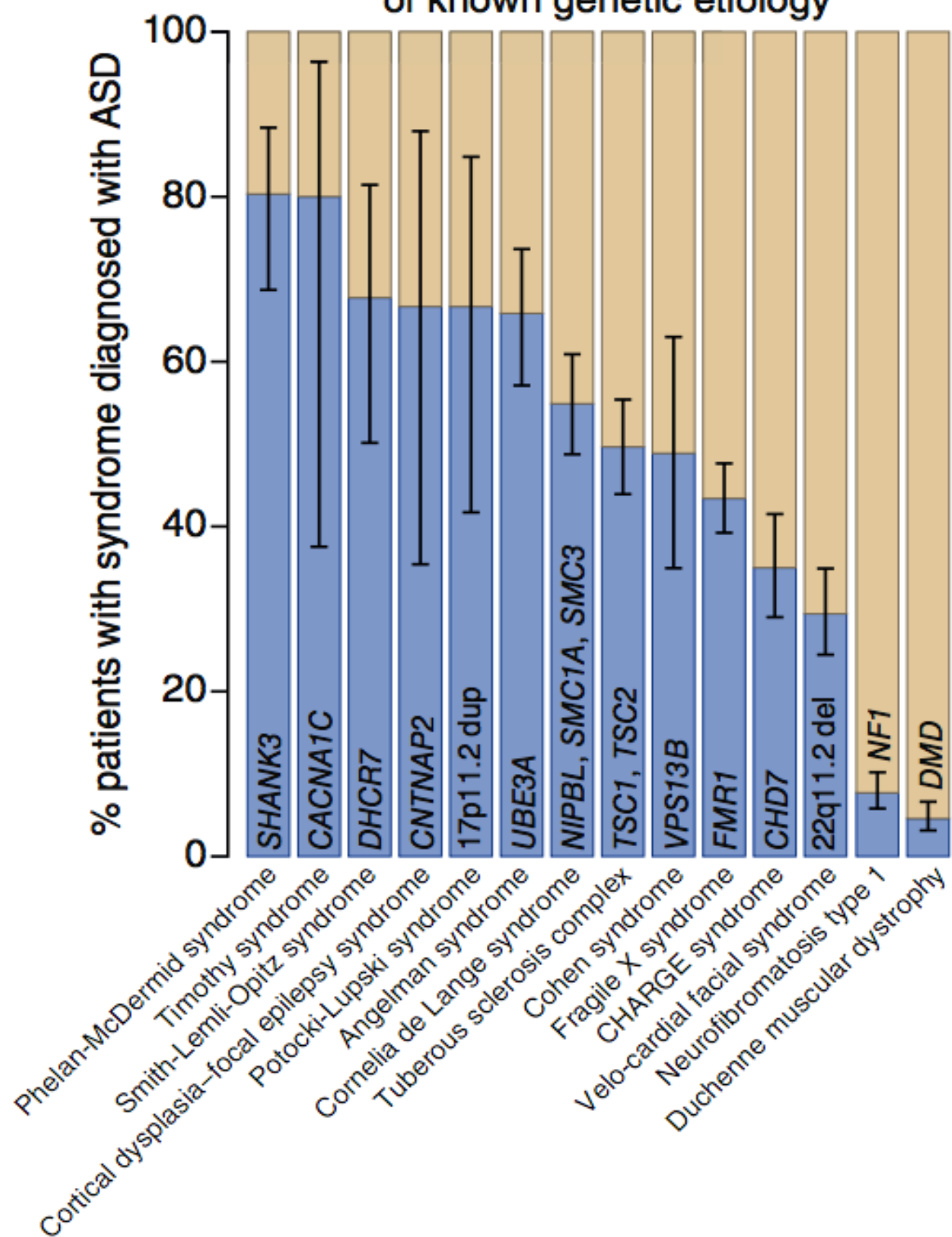
- Fenilketonüri
- Adenilsüksinat liyaz yetmezliği
- Kreatin yetmezliği
- San Filippo hastalığı
- Smith-Lemli-Opitz Sendromu
- Joubert Sendromu

Diğer tek gen hastalıkları

- Sotos sendromu
- Cohen sendromu
- Cornelia de Lange sendromu
- DMD

Penetrance

Prevalence of ASD in syndromes of known genetic etiology



Mitokondrial hastalıklar

Otistik çocuklarda laktat yüksekliği sık

[Oliveira et al 2005]: 20% (14/69)
complexes I, IV, and V: enzim aktivitesi %20 azalmış

atipik bulguları **(hipotoni, büyüme geriliği, intermittan regresyon epizodları)** olan otistik çocuklarda düşünülmesi

Multifaktöriyel kalıtım



nedeni bilinmeyen otizmin büyük çoğunluğu multifaktöriyel mi?

1. yüksek kalıtım
2. major otizm genlerinin tanımlanamaması
3. 4:1 male-/-female oranı
4. kardeşte görülme riski %4
5. sosyal ve davranışsal farklılıklar birinci derece akrabalarda topluma göre daha sık

Çevresel etkenler

son 20 yılda prevalansta artış

monozigotik ikizlerde inkomplet konkordans

intra uterin maruziyet

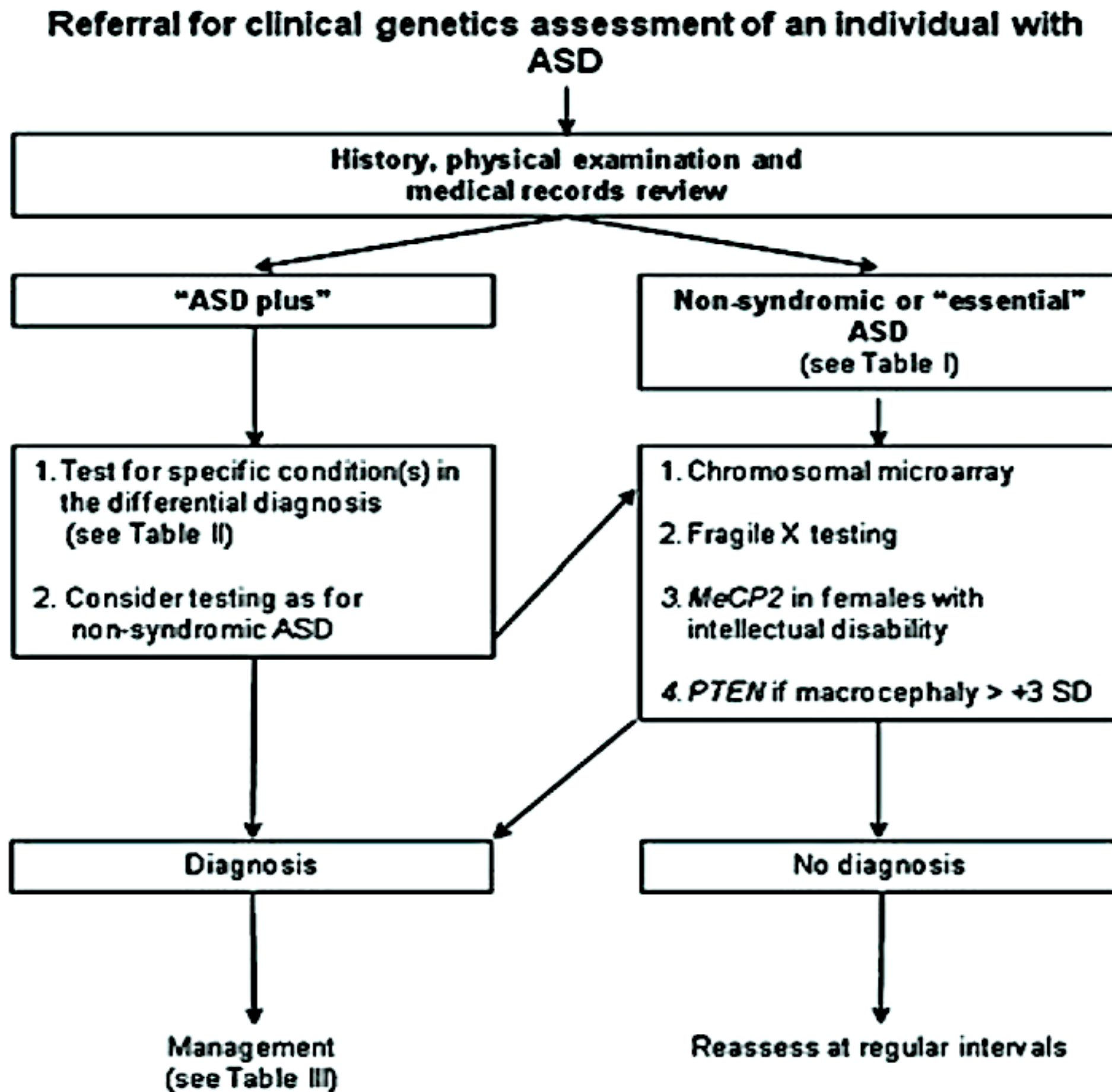
valproik asit
misoprostol

çocukluk aşıları

organik civa

diğer etkenler

yardımcı üreme
teknikleri
tokolitik ajanlar
(terbutalin)



Genetik danışmanlık

nedeni bilinen

etyolojiye yönelik genetik danışmanlık

Autosomal recessive

Smith-Lemli-Opitz syndrome
Cohen syndrome
Cortical dysplasia–focal epilepsy
Deficiencies in *AMT*, *PEX7*,
SYNE1, *BCKDK*

X-linked

Fragile X syndrome
Duchenne muscular
dystrophy

Autosomal dominant

Phelan-McDermid syndrome	Velo-cardial facial syndrome
Timothy syndrome	Neurofibromatosis type 1
Cornelia de Lange syndrome	Angelman syndrome
Tuberous sclerosis complex	Potocki-Lupski syndrome
CHARGE syndrome	
<i>CHD8</i> , <i>DYRK1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>ARID1B</i> , <i>ANK2</i> , <i>GRIN2B</i> , <i>SYNGAP1</i> , <i>ADNP</i> , <i>TBR1</i> , <i>POGZ</i> , <i>KATNAL2</i>	

nedeni bilinmeyen

kardeşlerde otizm için ampirik risk: %5-10

daha hafif bulgular için %10-15
(dil, sosyal, psikiyatrik hastalık)

erkek kardeşlerde risk
otizm için %7
daha hafif ASD için ek risk %7

kız kardeşlerde risk
otizm için %1
daha hafif ASD için risk bilinmiyor

>1 etkilenmiş çocuk öyküsü
rekürrens riski %35

kompleks otizm rekürrens riski %1
daha hafif ASD için %2

Referanslar

1. Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. NATURE MEDICINE 22;4, 2016.
2. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. Clin Genet 2013; 83: 399–407.
3. Yoo H, Genetics of Autism Spectrum Disorder: Current Status and Possible Clinical Applications. Exp Neurobiol. 2015 Dec;24(4):257-272.
4. Freitag CM, Staal W et al. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. Eur Child Adolesc Psychiatry (2010) 19:169–178
5. Judith H Miles, Rebecca B McCathren, Janine Stichter, and Marwan Shinawi. Autism Spectrum Disorders. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
6. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Amiel J et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. J Med Genet. 2006;43:843.
7. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. Science. 2007;316:445–9.
8. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. Am J Hum Genet. 2008;82:477–88.
9. Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. Nature. 2009;459:569–73.
10. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, et al. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007a;144B:484–91
11. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, Miles JH, Wang CH, Stratton R, Pilarski R, Eng C. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. J Med Genet. 2005;42:318–21.
12. Oliveira G, Diogo L, Grazina M, Garcia P, Ataide A, Marques C, Miguel T, Borges L, Vicente AM, Oliveira CR. Mitochondrial dysfunction in **autism** spectrum disorders: a population-based study. Dev Med Child Neurol. 2005;47:185–9.

Autism



the world from a different perspective

© 2012-2013 Little Star Center, Inc. All rights reserved.

TEŞEKKÜRLER