

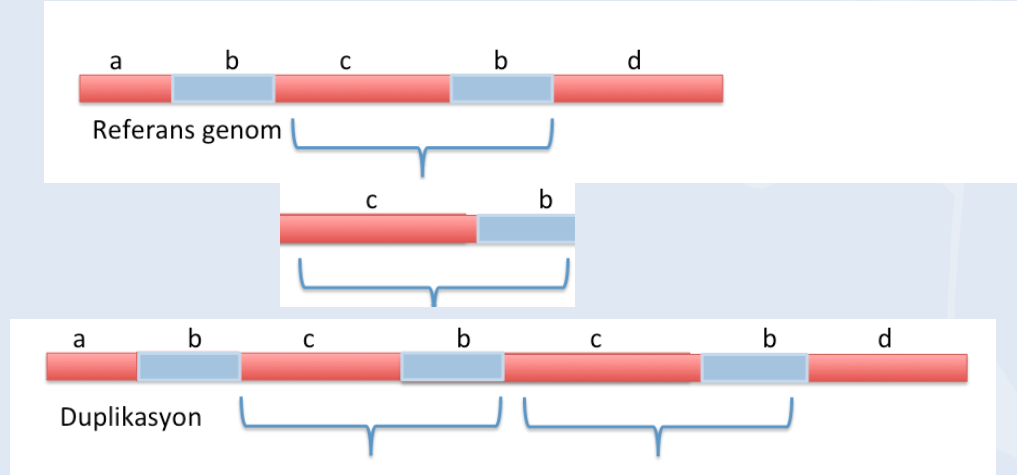
# MİKRODİZİN YÖNTEMİ VE ANALİZ ALGORİTMALARI

Dr. Ahmet Cevdet CEYLAN  
Tıbbi Genetik Uzmanı  
Ankara Atatürk EAH



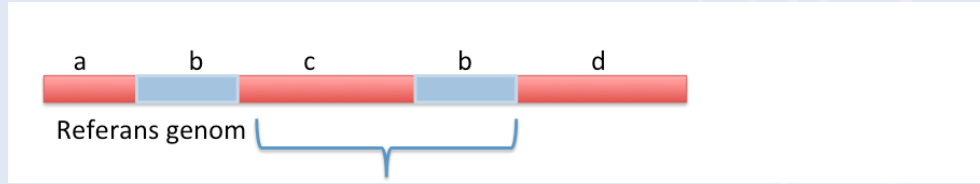
# CNV tanımı

Kromozom bölümlerinin 50 bazdan büyük değişikliklerine kopya sayısı değişikliği **Copy Number Variations-CNV** adı verilir



# CNV tanımı

Kromozom bölümlerinin 50 bazdan büyük değişikliklerine kopya sayısı değişikliği **Copy Number Variations-CNV** adı verilir



# Kopya Sayısı Değişiklikleri

- 1 Mb > toplumun yüzde 5
- 10 kb > her bireyde 10 ↑
- 1 kb > her bireyde 100 ↑



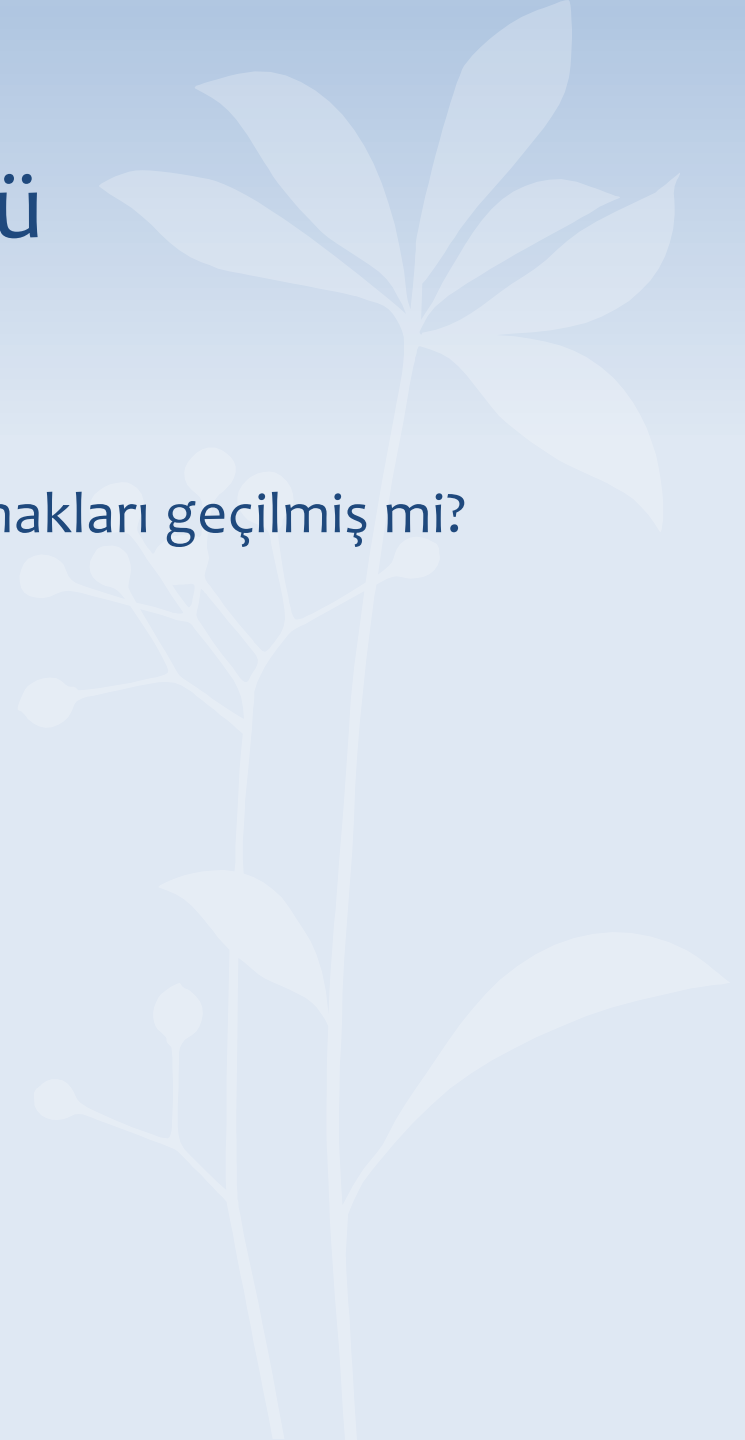
# Önce Klinik veriler

- Hastanın Öyküsü,
- Özgeçmişi,
- Soygeçmişi,
- Dismorfik Bulguları,
- Fizik Muayene Bulguları,
- Diğer Görüntüleme Yöntemleri,
- Diğer Genetik Testler
- 3 Kuşaklı Aile Ağacı



# İlk adım → Kalite kontrolü

- Çalışma sırasında kalite kontrol basamakları geçilmiş mi?
- Log2 ratio
  - $0,2 > \text{Derivative Of Log Ratio SD}$
- QC Metrics
  - $\text{SNP QC} > 8.5$
  - $\text{mapd} \leq 0.29$

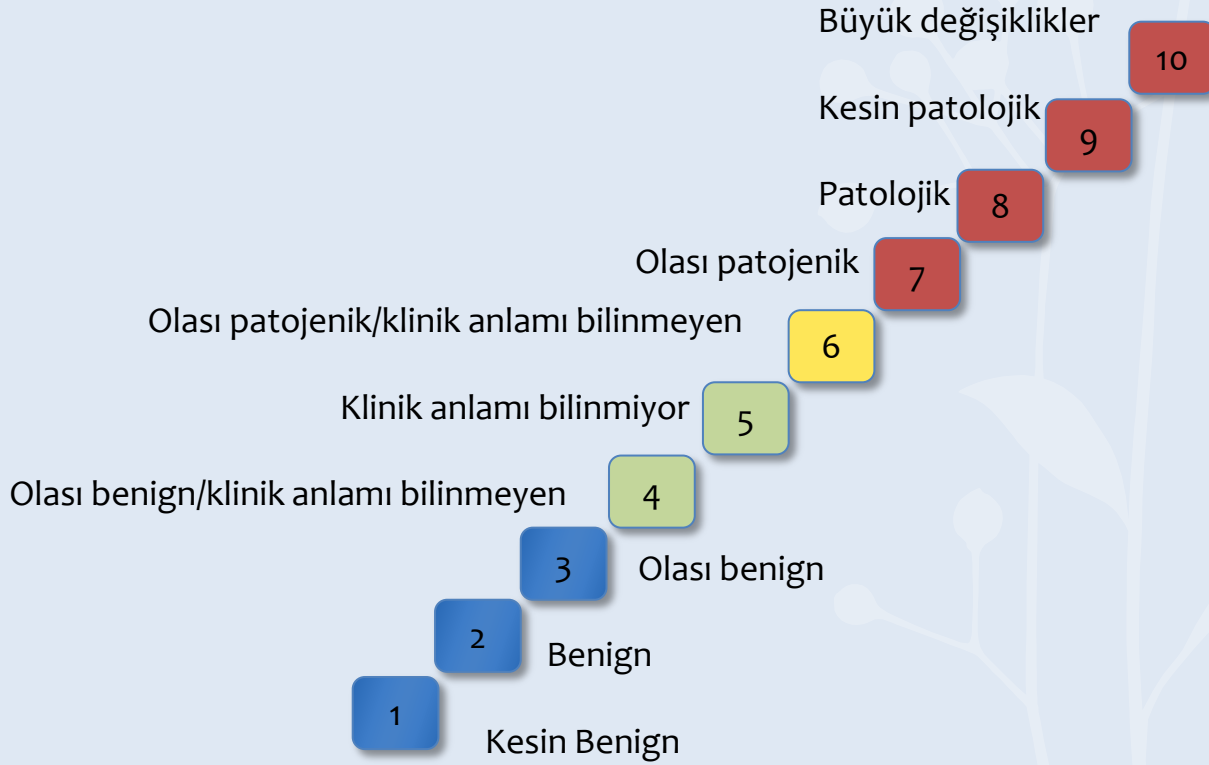


# İkinci adım → Yerel karşılaştırma

- Platform farkı
- Platform hatası
- Toplumda sık görülmesi
- Gen çölleri



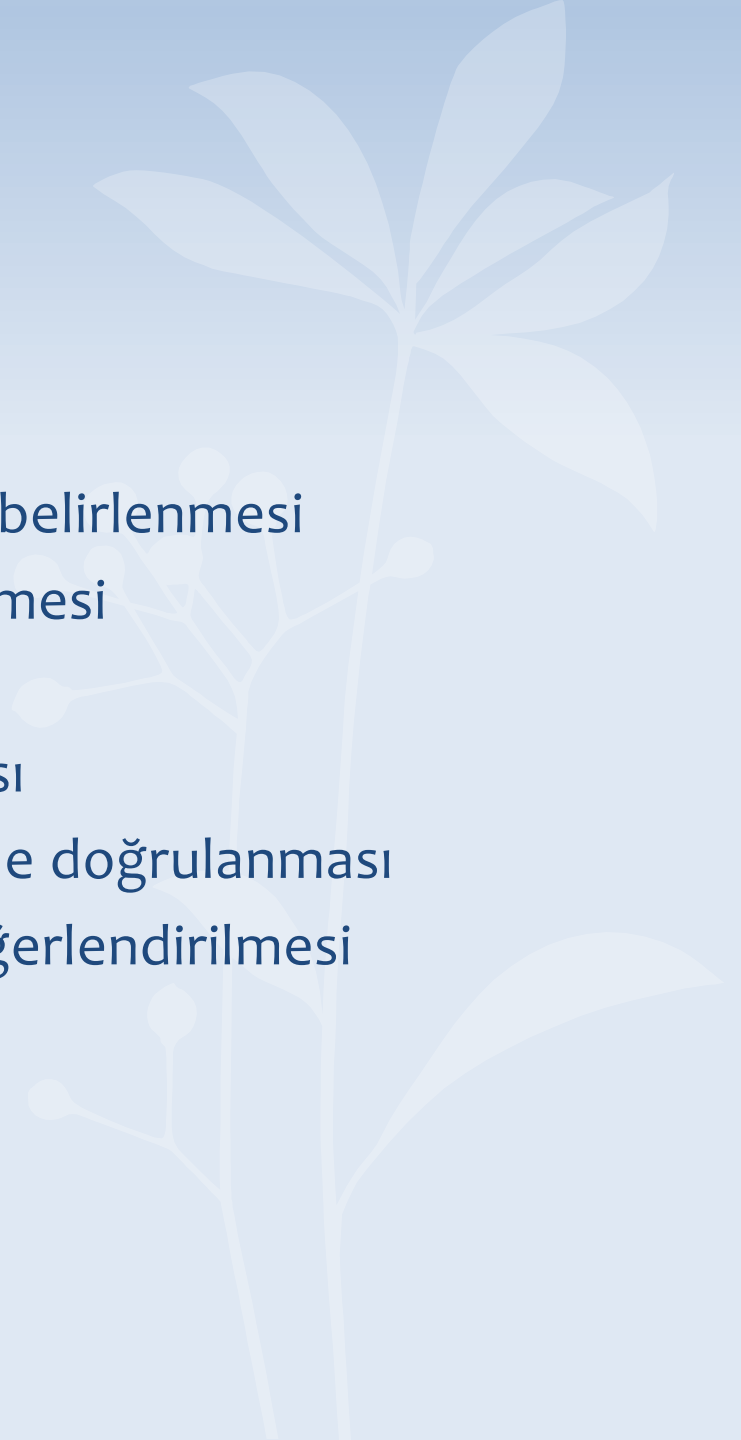
# Üçüncü adım → Derecelendirme

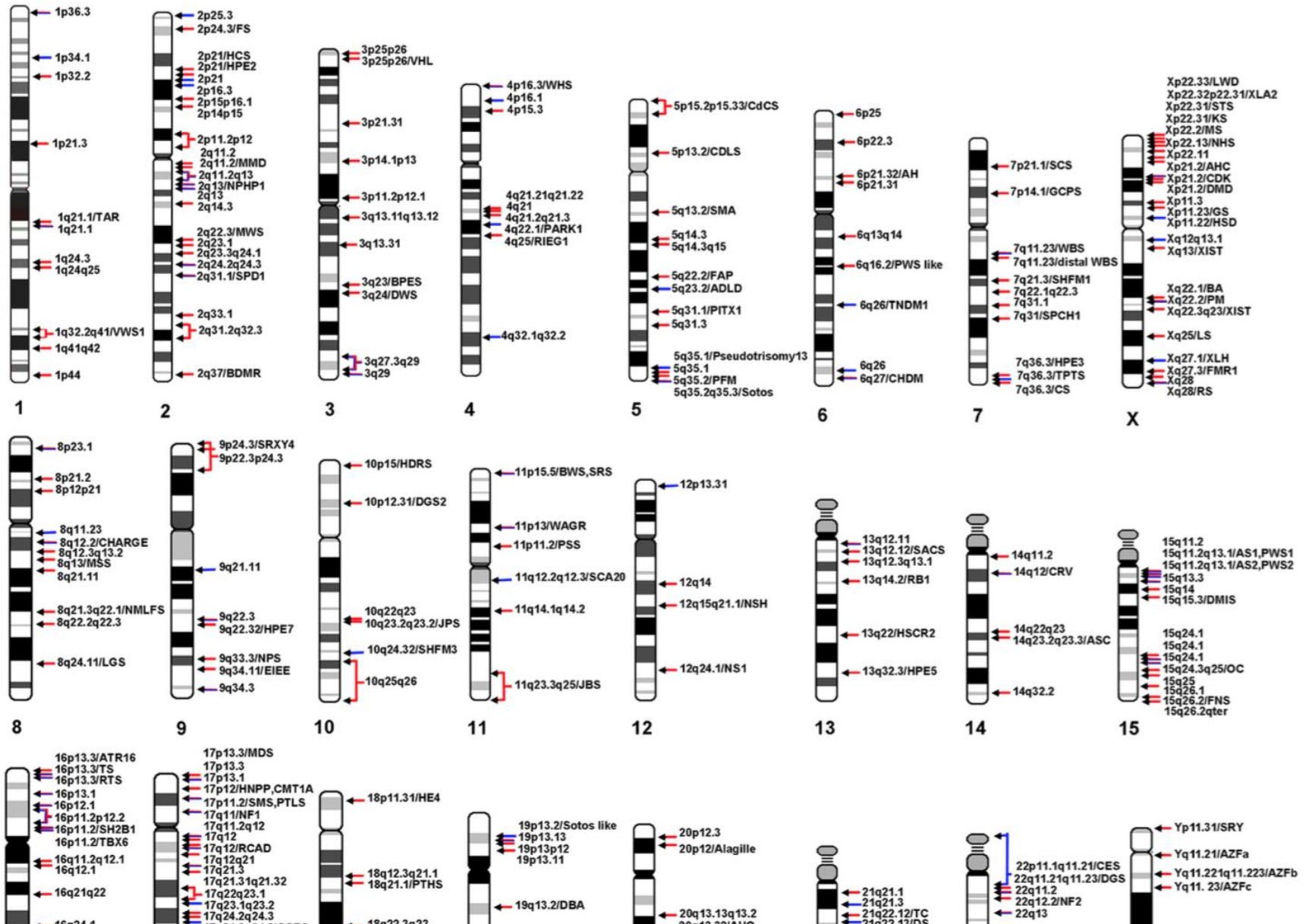




# Patojenite araştırması için

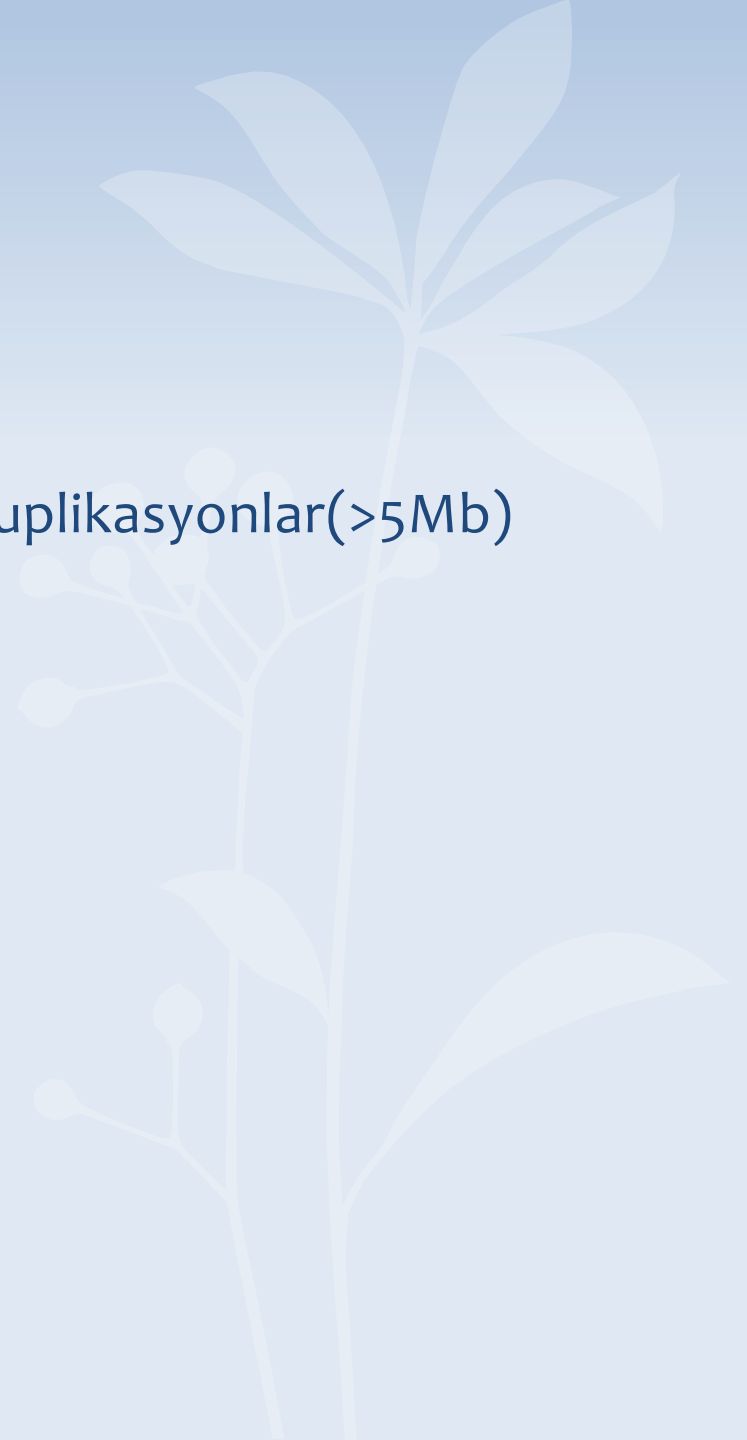
- Bilinen sendromlarla ortak bölgelerin belirlenmesi
- CNV'lerin büyüklüğünün deęerlendirilmesi
- İçerdiği genlerin değerlendirilmesi
- CNV'nin veritabanlarıyla karşılaştırması
- Mikrodizin verisinin başka bir yöntemle doğrulanması
- Verilerin hastanın cinsiyetine göre deęerlendirilmesi





# Patojenite; Büyüklük ve içerik

- Büyük delesyonlar(>2Mb) ve büyük duplikasyonlar(>5Mb)
- Gen içeriđi
  - OMIM geni
  - Hastalıkla ilişkili OMIM geni
  - Gen fonksiyonu (Gene cards)
  - Diğer genlerle ilişkisi



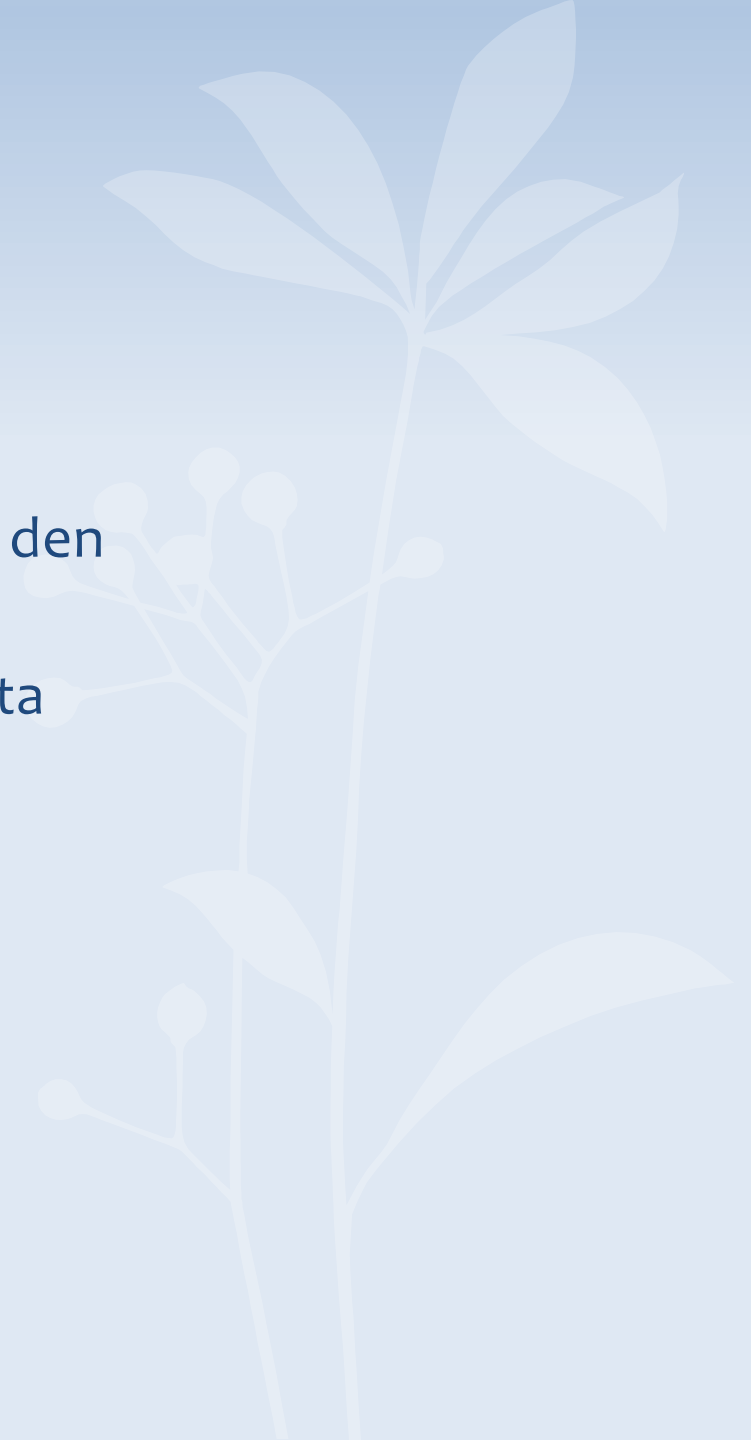
# Veri tabanı çalışması

- CNV'nin veritabanlarıyla karşılaştırması
  - DECIPHER
  - CLINGEN
  - ECARUCA
  - DGV

- Patojenik
  - Mikrodelesyon Sendromları
  - Mikroduplikasyon Sendromları
  - Kritik gen delesyonları (de novo)
  - Sağlıklı bireyde bildirilmemiş
- Olası patojenik
  - Kritik gen duplikasyonları (sağlıklı bireyde bildirilmemişse)
  - De novo duplikasyonlar
  - Bildirilen değişiklik 10 dan fazla hastada bildirilmiş ve 1-2 DGV datası mevcutsa

# Klinik ile ilişkisi yok

- **Benign:** Yaygın gözlenen değişiklik. (100 den az birey) Kırılma noktaları farklı
- **Olası Benign:** 10 kadar sağlıklı birey. Hasta bireyler 1-2 tane Kritik gen yok!!!



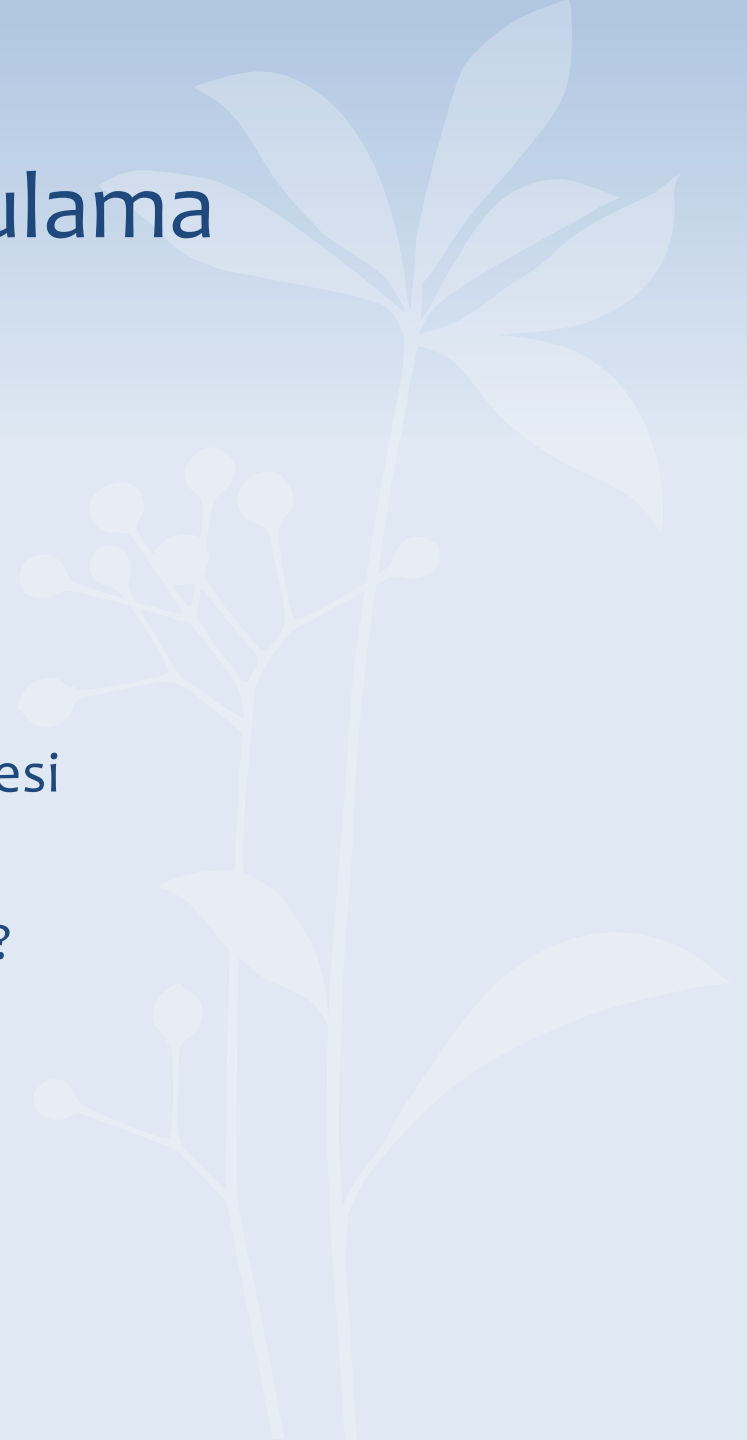
# Klinik ile ilişkisi bilinmiyor



- Olası patojenik/KAB
- PatojeniĐe yakın
- KAB
- HiĐ veri yok!!!
- Olası Benign/KAB
- Benigne yakın

# Dođrulama ve Kliniđe uygulama

- Dođrulama gerekli mi?
- Anne- babada var mı? De novo mı?
- Eşlik eden başka bir durum var mı?
- Cinsiyet ve deđişikliđin deđerlendirilmesi
- Kalıtım kalıbına uyuyor mu?
  - Gendeki tek nokta değişikliği ile ilişkili mi?
  - Deđişken ekspresivite?



## MİKRODİZİN VERİ ANALİZİ

Büyüklik, içerik analizi

Segregasyon Analizi

Veritabanı araştırılması

Büyük CNV  
Benzer fenotipler bildirilmiş  
Kritik genler içeriyor  
De novo

Hem sağlıklılarda hem de  
hastalarda bildirilmiş  
ya da tanımlayıcı veri yok

Kritik gen içermiyor  
Sağlıklı toplumda sık  
gözlenmiş.  
Ailevi kalıtım gösteriyor

PATOJENİK

OLASI PATOJENİK

KLİNİK ANLAMI BİLİNMEYEN

OLASI BENİGN

BENİGN





- Teşekkür ederim.

# Kaynaklar

- Kearney, H.M., et al., *American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants*. Genet Med,
- Michelson, D.J., et al., *Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2011. **77**(17): p. 1629-35.
- Riggs, E.R., et al., *Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation*. Clin Genet, 2012. **81**(5): p. 403-12.
- Riggs, E.R., et al., *Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation*. Clin Genet, 2012. **81**(5): p. 403-12.