

# TIBBİ GENETİKTE ALGORİTMALAR

## KLİNİK MOLEKÜLER GENETİK RAPORLAR

Z. Oya Uyguner  
Tıbbi Genetik AD  
İstanbul Tıp Fakültesi  
03.06.2017-Ankara

## MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ RAPORLARI

### MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ RAPORU NEDİR?

LABORATUVARDAN TESTİ İSTEYEN KLİNİSYENE YAZILMIŞ RESMİ BİR DÖKÜMANDIR.

#### TÜRKİYE'DE

TESTİ İSTEYEN KLİNİSYENE

OLGUYA (EBEVEYN, KARDEŞ YA DA BAKIMI ÜSTLENMİŞ KİŞİ)

GENETİK UZMANLARINA

### AMACI NEDİR?

KLİNİK SORUYA NET, AÇIK, DOĞRU VE DÜZGÜN YORUMLANMIŞ BİR CEVAP YAZMAKTIR.

### NASIL YAZILMALIDIR?

GENETİK ALANINDA SINIRLI BİLGİLERE SAHİP BİR KLİNİSYENİN ANLAYABİLECEĞİ BİÇİMDE YAZILMALIDIR.

**MÜMKÜNSE BİR SAYFAYI AŞMAMALIDIR.**

**SONUÇLAR, OLGUNUN DİĞER AİLE BİREYLERİNİ DE İLGİLENDİREBİLECEĞİNDEN, İYİ BİÇİMDE ARŞİVLENMELİDİR.**

**TEST ÖNCESİ OLGU VE AİLESİNE ÖN GENETİK DANIŞMA VERİLMİŞ OLMALDIR**

**TEST İÇİN ONAMLARI ALINMIŞ OLMALIDIR.**

## HANGİ BİLGİLER BULUNMALIDIR

- LABORATUAR KİMLİĞİ
- RAPOR TARİHİ
- OLGU VE ÖRNEK ALINAN KİŞİLERİN BİLGİLERİ (Ad, Soyad, Doğum tarihi)
- ÖRNEK TÜRÜ
- MATERYAL GELİŞ TARİHİ
- KLİNİK ENDİKASYON
- TESTİ İSTEYEN DOKTOR VE KURUMU
- YÖNTEM HAKKINDA BİLGİ
- SONUÇ
- YORUM VE ÖNERİ
- TESTİN LİMİTLERİ
- SORUMLULAR, İMZALAR
- REFERANSLAR
- SENARYOYAYA BAĞLI OLARAK HER BİR OLGUYA AYRI YAZILMALIDIR

KLİNİK BİLGİ PARAGRAFI ?

## NOMENKLATÜR

**MUTASYON NOMENKLATÜRÜ,  
HUMAN GENOME ORGANISATION (HUGO) VE HUMAN GENOME VARIATION  
SOCIETY'E (<http://varnomen.hgvs.org>) GÖRE YAZILMALIDIR.**

**-Ekzon delesyon/duplikasyonlarında, kırık noktaları bilinmediğinde, dinamik mutasyonlarda sözlü tanım yapılabilir.**

**NOMENKLATÜRE UYMASA DA DAHA ÖNCEKİ YILLARDAN ALIŞILAGELMİŞ MUTASYON TANIMI VARSA BU «ALT NOT'DA» ya da «PARANTEZ İÇİNDE» BELİRTİLMELİDİR.**

B-talasemi örneği

*HBB* geninde intron 1'de homozigot c.93-21G>A (**IVS-I-110**, rs35004220) saptandı.

## YORUM VE ÖNERİ

**EKSİKSİZ VE NET OLMALIDIR.**

**GÖNDEREN KLİNİSYEN YORUM İSTEMESE DE BU BÖLÜM MUTLAKA YER ALMALIDIR.**

**BAŞKA TESTLERİN YAPILMASI ÖNERİLEBİLİR**

**MUTASYON BULUNMADIĞI DURUMLARDA, TESTİN HASSASİYETİ, MUTASYON FREKANSI BİR REFERANS EŞLİĞİNDE VERİLMELİDİR. ANCAK RAPOR BİR BİLİMSEL TARTIŞMAYA DA DÖNÜŞMEMELİDİR.**

**MUTASYON SAPTANMAMASI DURUMU, OLGUDA HASTALIĞIN TÜMÜYLE DIŞLANDIĞI BİÇİMİNDE ALGILANABİLİR. BU DURUMA YOL AÇMAMAK İÇİN YORUM ÇOK NET OLARAK SUNULMALIDIR**

## GENETİK DANIŞMA

**MUTASYON GÖSTERİLEN TÜM OLGULARA SONUÇLARI GENETİK DANIŞMA EŞLİĞİNDE VERİLMELİDİR.**

**SONUÇLARIN DİĞER AİLE BİREYLERİ İÇİN DE ÖNEMLİ OLDUĞU MUTLAKA BELİRTİLMELİDİR.**

## TESTLERİN GENEL LİMİTLERİ

Not : **DNA analiz raporları** değerlendirilirken, polimorfizm, nadir genetik varyantlar, saptanamayan mozaikler ve rekombinasyon gibi DNA yapısına özgün durumların ve teknik hataların yanlış tanıya yol açabileceği ve ayrıca öngörülemeyen teknik nedenlerle ilişkili sorunlar nedeniyle bazı durumlarda sonuç verilemeyeceği göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca **DNA dizi analizi yöntemi**, gende incelenmeyen bölgelerdeki (regulatör, promoter, derin intronik vs.) patolojik dizi değişimlerini ya da büyük gen delesyon/duplikasyon ve inversiyonlarını gösteremez. **PZR + RE yöntemi** hedefe yönelik tek bir nükleotid değişimini gösterir, bunun dışında varsa başka varyantları gösteremez. **DNA fragman, MLPA ve real time PZR** raporları değerlendirilirken de, polimorfizm, nadir genetik varyantlar, saptanamayan mozaikler ve rekombinasyon gibi nedenlere bağlı potansiyel yanlış tanı hataları olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu analiz yöntemleri, incelediği gen noktalarının (nükleotidlerin) dışında kalan bölgelerdeki değişiklikleri gösteremez. **Yeni Nesil Dizileme (YND)** tabanlı Panel-Gen Testin diğer tüm testlerde olduğu gibi kapsam limitleri vardır. YND verilerinin biyoinformatik analizi, sadece tıbbi öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi bilinen genler ve varyantları için yapılır. Nadir polimorfizmler yanlış pozitifliğe/yanlış negatifliğe, yanlış, yetersiz ve doğru olmayan yorumlara neden olabilir. Sonuçların klinik bulgularla örtüşmediğinin düşünülmesi durumunda ek biyoinformatik analizlerin yapılması istenebilir. **YND testi tekrar dizi bölgelerini, bu bölgelerdeki artış ve eksilmeleri, dinamik mutasyonları ve delesyon/duplikasyonları** gösteremez.

# Nomenklatür

## Aynı Dili Konuşmalıyız

<http://www.hgvs.org/mutnomen>

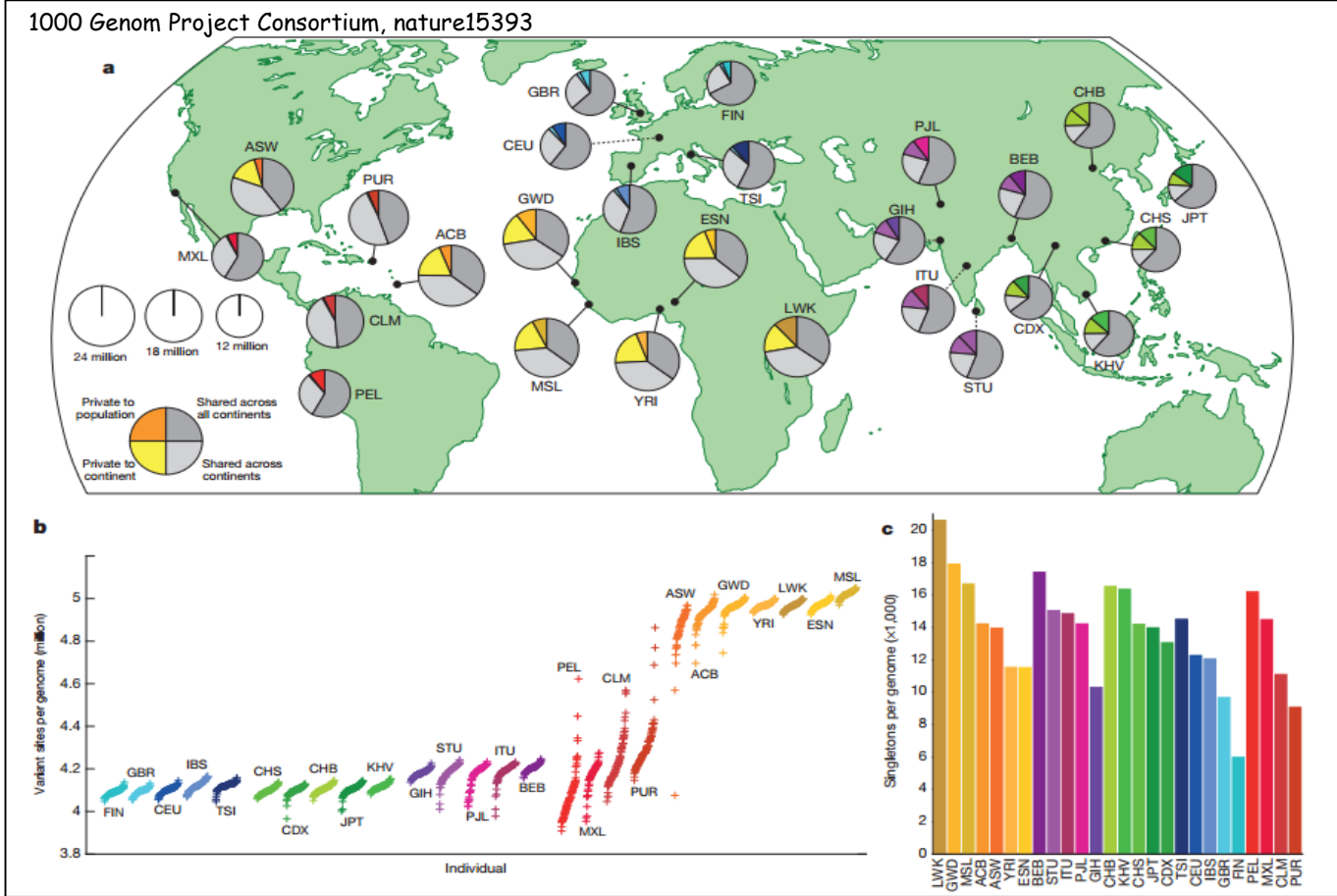


**Referans gen, transkript**

En kapsamlı ve entegre olmuş iyi tanımlanmış

- Klinik olarak ilişkilendirilmiş olan
- HGMD (Human Genome Mutation Database)
- CCDS (Concensus Coding Database Sequence)
- LRG (Locus Reference Genomic)
- Bilinen en uzun transkript

# Varyantların Nadir Görülen Bir Kısmı Coğrafik Bölgelere/Topluluklara Özgündür



Bu nedenle kendi coğrafyamıza özgün nadir  
ve  
zararsız varyantları  
bilmemiz çok önemli



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**Tıbbi Genetik Anabilim Dalı**

**MOLEKÜLER TANI TESTLERİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU\***

1. Genetik konsültasyon sonucu hastalığına/ sendromuna neden olan gen/genlerin tanımlanabilmesi amacı ile yapılacak analizler için sizden/çocuğunuzdan/ailenizin etkilenmiş/etkilenmemiş üyelerinden kan örnekleri almamız gerekecektir. Kan alınması sırasında (1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulması. (2) İğne batması sonrasında çok nadiren enfeksiyon gelişebilir.
2. Bu analizler sonucunda elde edilen genetik bilgiyi, sizin dışınızda başka birisi ile paylaşmamız sizin iznimize bağlı olacaktır.
3. İncelemelerimiz sonucunda çocuğunuzda/ sizde hastalığa yol açan gen saptandığında bu durum ailedeki diğer bireyler ve ilerdeki kuşaklar için bir risk oluşturabilir. Test sonuçları, çocukluk çağındakilere erişkin çağa ulaşıncaya kadar anlatılmayacak ve onlarla tartışılmayacaktır. Erişkin dönemlerinde isterlerse bilgi verilecek ve genetik danışma sağlanacaktır. Bu nedenle çocuğunuzun bu çalışmaya katılması için her iki ebeveynin eğer mevcut değilse bir tanesinin izin formunu imzalaması gerekmektedir.
4. Bu tip çalışmalarda örneklerin karışması, polimorfizm veya nadir genetik varyantlar gibi yanlış tanıya yol açabilecek potansiyel tanı hatalarının olabileceği daima göz önünde tutulmalıdır. Ailelerin, bütün bu nedenlerle nadir de olsa tanı hatalarının olabileceğinin bilincinde olmaları önemlidir.
5. Yapılan test araştırılan riske yönelik olup, diğer hastalıklarla ilgili bilgi vermez. Testlerin normal bulunmasına karşın genetik veya genetik olmayan başka hastalıklar ortaya çıkabilir. Yapılacak testlerin önerilme nedenleri, riskleri, testlerin anlamı ve doğruluk oranları Bizlere tarafından ayrıntılı olarak anlatıldı. Yapılması önerilen testler ile ilgili bilgileri okudum ve anladım. Testlerin yapılmasına izin veriyorum.

Tarih:

Genetik Danışmanın adı ve imzası İncelenecek kişi/kişilerin ad(ları) ve imza(ları):

İncelenecek kişinin (18 yaş altı ise) velisinin adı ve imzası:

\* Diagnostik amaçlı DNA için kan alınan hastalara imzalatılmalıdır

## OTOZOMAL DOMİNANT HEDEFE YÖNELİK TEST

**Protokol No:**  
**Adı Soyadı / Doğum tarihi / DNA No**

**Materyal Geliş Tarihi:**  
**Raporun verilmiş tarihi:**

**Endikasyon:** **Akondroplazi**

**İncelenen Materyal:** DNA (Periferik kan)

**İnceleme Yöntemi :** **FGFR3** (4p16.3, *Fibroblast growth factor receptor 3*, NM\_000142.4, NO\_000133) geninde ekzon 8'de c.1138G>A incelemesi için «PZR + RE» analizi

**Sonuç:**

İndeksin periferik kanından elde edilen DNA materyalinde, *FGFR3* geninde ekson 8 de yapılan analizde, **heterozigot c.1138G>A (rs28931614, p.Gly380Arg)** saptandı.

**Yorum:**

Bu sonuç akondroplazi tanısı ile uyumludur.

Genetik danışma önerilir.



**HASTALIĞIN KALITIM MODELİNİ, LİMİTLERİNİ, AİLEDEKİ SEGREGASYONU VE  
SAPTANAN YENİ DEĐİŐİMLERİN BİRLİKTE YORUMLANMASI ÖNEMLİDİR**

# TANIMLANMAMIŞ DEĞİŞİMLERDE AİLE İNCELEMESİ YORUMU KOLAYLAŞTIRABİLİR

**Endikasyon:** Patolojik ultrason bulguları (**Tüm tübüler kemiklerde kısalık**)  
**İncelenen Materyal:** DNA (Fetus için kordon kanı, anne ve baba için periferik kan)  
**İnceleme Yöntemi :** **FGFR3** geninde (4p16.3, NM\_000142.4, NP\_000133.1), ekzon 3-14 dizi analizi

## Sonuç ve Yorum:

Fetüste *FGFR3* geninde ekzon 3'de daha önce literatürde, mutasyon ve polimorfizm veri bankalarında tanımlanmamış heterozigot c.329G>A (p.Arg110Gln) saptandı. **Bağımsız analiz** ile bu yanlış anlamlı değişim doğrulandı. **Sağlıklı** annenin bu değişimi taşıdığı ve babanın taşımadığı belirlendi. İnsanlarda saptanan DNA dizi değişimlerinin "zararlı" olup olmadığını değerlendiren *in silico* veri analizlerinde (Mutation Taster, PolyPhen2, SIFT) bu değişimin tolere edilebilir bir polimorfizm olabileceği yönünde tahmin bildirildi.

Edinilen tüm yukarıdaki bilgiler kapsamında, saptanan değişimin fetüsteki fenotip ile ilişkili olmadığı, nadir bir polimorfizm olduğu kanaatine varıldı.

Fetüste saptanan anomalilerin *FGFR3* geninde dizi ile saptanabilen mutasyonlarla ilişkisi dışlanmıştır.

Saygılarımızla,

## OTOZOMAL DOMİNANT HASTALIKTA TEK BİLİNEN GENDE ANALİZ

Protokol No.:

Adı Soyadı /Doğum Tarihi /DNA No

Materyal Geliş Tarihi:

Raporun Veriliş Tarihi:

Endikasyon: **Hipokondroplazi**

İncelenen Materyal: DNA (periferik kan)

İnceleme Yöntemi : **FGFR3** (4p16.3, *Fibroblast growth factor receptor 3*, NM\_000142.4, NO\_000133) geninde kodlanan bölgelerde (ekzon 3-15) dizi analizi

Sonuç:

Herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Yorum:

Hipokondroplazi olgularının % 49 unda ekzon 12 de c.1620C>A (p.Asn540Lys), % 21 inde ekzon 12 de c.1620C>G (p.Asn540Lys) ve % 80 ninde ise ekzon 9 , 10, 13, ve 15 de dizi analizi ile gösterilebilen mutasyonların saptandığı bildirilmektedir.

Hipokondroplazi nedeniyle *FGFR3* geni incelenmiş ve dizi analizi ile saptanabilen mutasyonlar dışlanmıştır.

Hipokondroplazi ile ilişkisi bilinen tek gen *FGFR3*, tanımlı tek bir büyük delesyonu var, diğerleri yanlış anlamlı



*FGFR3* ekzon 10-11 heterozigot delesyonu Wilms Tümöründe gösterilmiş (kan ve tümör dokusunda; *germ line*)

# OTOZOMAL RESESİF HASTALIK ÖRNEĞİ

## TESTİN LİMİTLERİNİ BİLMEK VE YORUMLAMAK ÖNEMLİDİR

Protokol No:

Adı Soyadı / Doğum tarihi /DNA no  
İndeks:

Materyal geliş tarihi:

Rapor Tarihi:

Endikasyon : **Mukopolisakkaridoz Tip IVA (MPS Tip IVA)**

İncelenen Materyal : DNA (periferik kan)

İnceleme Yöntemi : **GALNS** (16q24.3, *Galactosamine (N-acetyl)-6-sulphate sulphatase*, NM\_000512.4, NP\_000503.1) geninde dizi analizi

Sonuç:

Herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Yorum:

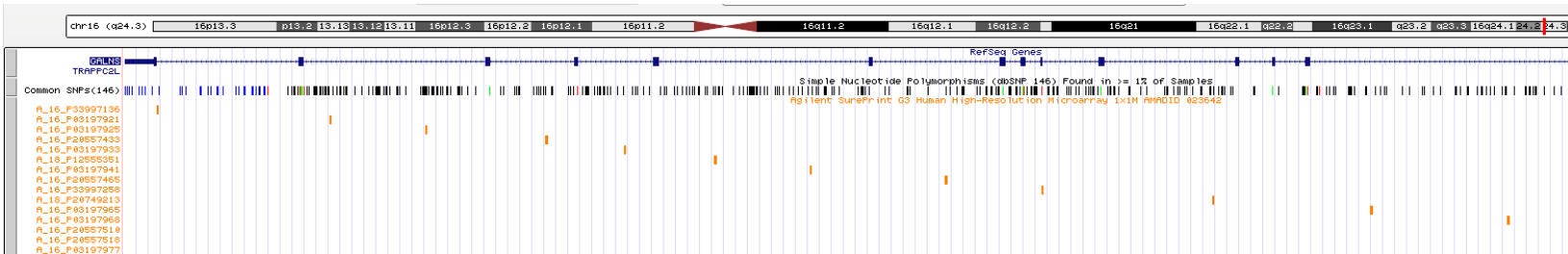
MPS Tip IVA olgularında, % 94 oranında **GALNS** geninde DNA dizi analizi ile, % 2-3 oranında da mikro *array* ya da MLPA yöntemleri ile gösterilebilen mutasyonlar saptanmaktadır. Bu incelemede kullanılan yöntem ile indekste, DNA dizi analizi ile gösterilebilen mutasyonların yanı sıra olası homozigot ekzon ve gen delesyonları da dışlanmıştır.

Birleşik heterozigot delesyonların dışlanması için *array* (**GALNS** genine özgün problemleri olan) ya da **MLPA** analizi yapılması önerilir.

Saygılarımızla,

**Agilent SurePrint G3 Human High-Resolution Microarray**

**GALNS için MLPA probu yok**



# OTOZOMAL RESESİF HASTALIK ÖRNEĞİNDE HETEROZİGOT MUTASYON SAPTANIRSA BAŞKA BİR TEST İÇİN ÖNERİ YAPILABİLİR

**Protokol No:**

**Adı Soyadı / Doğum Tarihi / DNA No**

**Anne:**

**Baba:**

**Materyal Geliş Tarihi:**

**Rapor Tarihi:**

**Endikasyon :** Cinsiyet Gelişim Kusuru, Steroid 5 alfa redüktaz enzim eksikliği

**İncelenen Materyal :** DNA (Periferik kan)

**İnceleme Yöntemi :** *SRD5A2* (NM\_000348.3, NP\_000349) geninde dizi analizi

**Sonuçlar:**<sup>1</sup>

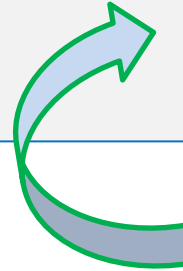
Ekzon 5 de **heterozigot c.736C>T (rs121434244, p.R246W)** saptandı.

**Yorum:**

*SRD5A2* genindeki homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlar 5 alfa redüktaz enzim eksikliği ile ilişkilendirildiğinden, Yasin'de heterozigot olarak saptanan *SRD5A2* geni mutasyonu fenotipi açıklayamamaktadır. Diğer allelde ekzon delesyonu ya da genin incelenmeyen bölgelerinde (regülatör, intronik) mutasyon olabilir.

Saygılarımızla

<sup>1</sup>Thigpen (1992) J Clin Invest 90, 799



Diğer allelde ekzon delesyonu olabilir.  
SALSA MLPA-P334 ile incelemek önerilebilir.

# OTOZOMAL RESESİF HASTALIK ÖRNEĞİNDE HETEROZİGOT MUTASYON SAPTANIRSA YORUM NASIL OLMALI

Protokol No :  
Adı Soyadı / Doğum tarihi / DNA no

Materyal geliş tarihi:

Raporun veriliş tarihi:

Endikasyon : **Non Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (NKAH)**  
İncelenen Materyal : DNA (periferik kan)  
İnceleme Yöntemi : **CYP21A2** geninde (NM\_000500.7; NP\_000491.4) dizi analizi ve **MLPA** (P050\_CAH) analizi

## Sonuçlar:

**CYP21A2** geninde yapılan dizi analizinde ekzon 7'de **heterozigot c.844G>T (p.Val282Leu, p.V282L, rs6471)** saptandı. MLPA analizinde hastalık ilişkisi olmayan homozigot psödogen duplikasyonu dışında herhangi bir patojenik delesyon/duplikasyon saptanmadı.

## Yorum:

NKAH, otozomal resesif bir hastalık olduğundan mutasyonların homozigot ya da birleşik heterozigot formda saptanması beklenir. İndekste tek allelde mutasyon saptanmış ve diğer allel için beklenen mutasyonların ~% 98'i dışlandığından, bulguların genetik kökeni açıklanamamıştır.

Saygılarımızla,



# VERİ TABANINDAKİ BİLGİLER YANILTICI OLABİLİR, REFERE ETTİĞİ YAYINLARI OKUMAK GEREKİR

**Protokol No :**

**Adı Soyadı /Doğum Tarihi / DNA No**

İndeks: Fetüs / 17.03.2016'da 19+. GH'da gebelik ürünü /---

Anne:

Baba:

**Materyal geliş tarihi:**

**Raporun verilmiş tarihi:**

**Endikasyon : Dış merkezde *PTPN11* geninde saptanan mutasyon için confirmasyon**

**İncelenen Materyal :** DNA (fetüs için CVS materyalinden, anne ve baba için periferik kandan)

**İnceleme Yöntemi :** *PTPN11* (12q24, NM\_002834.3) geninde ekzon 5'de Sanger dizi analizi ve STR markör (CSF1PO, AML, D16SS539, VWF, D10S1248, D8S1179, D1S1656, DYS392, D12S391, D19S433, D22S1045, D21S11, PENTD , D2S1778, D18S51, D2S1338) analizi

## **Sonuçlar:**

Fetus: ekzon 5'de heterozigot c.556C>T (p.R186W, rs143433437) saptandı.

Anne: Normal.

Baba: ekzon 5'de heterozigot c.556C>T (p.R186W, rs143433437) saptandı.

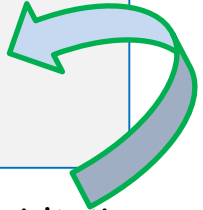
STR markörleri ile yapılan analiz, fetal DNA da maternal hücre kontaminasyonunun dışlandığını gösterdi.

## **Yorum:**

Dış merkezde ekzon 5'de fetüste saptanan mutasyon bu test ile doğrulanmıştır. Anne ve babada yapılan çalışmada, babanın da aynı mutasyon için taşıyıcı olduğu belirlenmiştir. Veri tabanlarında yapılan araştırmamızda, HGMD'de hastalık ilişkili mutasyon<sup>1</sup> olarak tanımlanmış olmasına rağmen NCBI-SNP "**önemi bilinmeyen değişim**", Mutation Taster "**polimorfizm**" olarak değerlendirmektedir. Bu değişim ExAC veri tabanına göre sağlıklı bireylerde de son derece nadir görülen bir alleldir (ExAC).

Genetik danışma önerilir.

Saygılarımızla,



Literatür incelendiğinde, değişim aynı ancak «dur» kodonu olarak yazılmış; Noonan klinik tanılı bir olguda gösterilmiş, aile taraması yapılmamış; yani tesadufi bir birliktelik olma ihtimali çok yüksek.

# YENİ NESİL TABANLI GEN/PANEL TESTLERİNDE MUTLAKA SANGER KONFİRMASYONU YAPILMALI

Protokol No.:

Materyal geliş tarihi:

Adı Soyadı / Doğum Tarihi /DNA No

İndeks:

Anne:

Baba:

**Endikasyon:** Fanconi Anemisi

**İncelenen Materyal:** DNA (periferik kan)

**İnceleme Yöntemi :** IonTorrent PGM'de (43 adet gen paneli); *TBX5* (NM\_000192.3), *SALL4* ( NM\_020436.3), *SALL1* (NM\_002968.2), *FANCA* ( NM\_000135.2), *FANCC* (NM\_000136.2), *FANCG* (NM\_004629.1), *FANCD2* (NM\_033084.3), *FANCB* ( NM\_001018113.1), *FANCM* ( NM\_020937.2), *BRCA2* (NM\_000059.3), *FANCL* (NM\_018062.3), *BRIP1* (NM\_032043.2), *PALB2* (NM\_024675.3), *FANCE* (NM\_021922.2), *FANCF* ( NM\_022725.3), *FANCI* (NM\_001113378.1), *RAD51C* (NM\_058216.2), *SLX4* ( NM\_032444.2), *XRCC2* (NM\_005431.1), *ERCC4* (NM\_005236.2), *NIPBL* (NM\_133433.3), *SMC1A* (NM\_006306.3), *SMC3* (NM\_005445.3), *RAD21* (NM\_006265.2), *HDAC8* (NM\_001166419.1), *ESCO2* (NM\_001017420.2), *RBM8A* (NM\_001031743.2), *SF3B4* (NM\_005850.4), *EFTUD2* ( NM\_004247.3), *RECQL4* ( NM\_004260.3), *RPS19* (NM\_001022.3), *RPL15* (NM\_002948.3), *RPS10* (NM\_001014.4), *RPL11* (NM\_000975.3), *RPL35A* (NM\_000996.2), *RPS17* (NM\_001021.4), *RPS24* (NM\_033022.3), *RPL26* (NM\_000987.3), *RPS7* (NM\_001011.3), *GATA1* (NM\_002049.3), *RPL15* ( NM\_002948.3), *RPS29* (NM\_001032.4), *PLZF* (ZBTB16) (NM\_006006.4) genlerinin tüm kodlayan ekzonlarının, ekzon-intron sınırlarının -10 bp'ye kadar uzanan sınırlarını içeren (213.6 kb; toplam 765 amplikon, %98.6 kapsmda) bölgelerin yeni nesil teknolojisi ile dizilenmesi, saptanan mutasyonun Sanger dizileme yöntemi ile konfirmasyonu, **mutasyon saptanmayan olgularda panelin kapsamadığı gen bölgelerinin Sanger yöntemi ile dizilenmesi**. Mutasyon saptanan *FANCA* (16q24.3, Fanconi anemia, complementation group A , NM\_000135.2, NP\_000126.2) geni intron 10 bölgesinin Sanger ile dizilenmesi

**Sonuçlar:**

İndekste *FANCA* geninde intron 10'da **homozigot c.894-2A>G** saptandı. Bu mutasyonu annesi ve babasının heterozigot taşıdıkları belirlendi.

**Yorumlar:**

Bu sonuçlar indeksteki Fanconi Anemisi ile uyumlu olup<sup>1</sup>, annesi ve babasının taşıyıcı olduklarını göstermektedir.

XXXXX ailesine genetik danışma önerilir.

# YENİ NESİL TABANLI GEN/PANEL TESTLERİNDE MUTASYON SAPTANMADIĞINDA, TESTİN KAPSAMADIĞI ALANLAR VARSA MUTLAKA SANGER İLE DİZİLENMELİ

**Protokol No.:**

**Adı Soyadı / Doğum Tarihi /DNA No**

**İndeks:**

Materyal geliş tarihi:

Rapor Tarihi :

**Endikasyon:**

**Duchenne / Becker Müsküler Distrofisi (DMD/BMD)**

**İncelenen Materyal:**

DNA (periferik kan)

**İnceleme Yöntemi :**

Ion Torrent PGM'de *DMD* geninin (Xp21.2, NM\_004006.2), tüm kodlayan 79 ekzonu, ekzon intron sınırlarının -10 bp'ye kadar uzanan sınırlarının ve HGMD Professional 'da ilişkisi bildirilmiş 23 diğer derin intronik mutasyon noktasını içeren (28.6 kb; toplam 148 amplikon) bölgelerinin yeni nesil dizileme teknolojisi ile ve kapsanmayan bölgelerin (**ekzon 24 ve 27'nin**) Sanger yöntemi ile dizilenmesi

**Sonuç:**

Herhangi bir mutasyon saptanmadı.

**Yorum:**

İndekse, 09.09.2015 tarihinde verilen rapor ile *DMD* geninde delesyon/duplikasyonlar, bu raporda da *DMD* geninde tüm ekzon ve ekzon-intron sınırları ile daha önce mutasyon ilişkili derin intronik bölgelerde dizi analizi ile gösterilebilen mutasyonlar dışlanmıştır.

*DMD* hastalığının moleküler genetik tanı yaklaşımında, *DMD*-MLPA ve *DMD* gen dizi yöntemleri "altın standart" olup, olguların % 90-95'inde mutasyon gösterebilmektedir. Bu durumda, indekste *DMD* ile ilişkili mutasyonların çok yüksek bir oranda dışlandığı ancak, genin taranmayan (derin intronik ve regülatör bölgeler) bölgelerinde olası mutasyonların bulunabileceği düşünülmektedir.

Saygılarımızla,

Klinik ekzom testlerinin raporlarında tesadüfi olarak saptanan varyantlar yazılsın mı?

*ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)'nin Çalışma Grubunun yaptığı saha çalışması sonucunda*

Çocuğun, erişkinin ve ailesinin sağlığı için 'bilinmesinde tıbbi fayda bulunan' **56 genin** tesadüfi olarak saptanan ve kesin ilişkili olan mutasyonların raporlarda yazılması *ACMG Board'*unda kabul edildi.

**Ekzomda bu genlerin her türlü mutasyonlarının tarandığı da zannedilmemelidir!**

Ekzom testleri, yapısal varyantlar (translokasyonlar ve inversiyonlar) dinamik mutasyonlar ve kopya sayı değişimleri konusunda bilgi vermez, ve kapsanmayan gen bölgeleri olabilir.

Hastalıklar	Genler
Kalıtısal meme ve over kanserleri	<i>BRCA1, BRCA2</i>
Li-Fraumeni Sendromu	<i>TP53</i>
Peutz-Jegher Sendromu	<i>STK11</i>
Lynch Sendromu	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
Familyal Adenomatöz Polipozis	<i>APC</i>
Kolorektal Kanserler	<i>MUTYH (bi-allelık)</i>
Von Hippel Lindau Sendromu	<i>VHL</i>
Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 ve 2	<i>MEN1, RET</i>
Familyal MedularTiroid Kanseri (FMTC)	<i>RET, NTRK1</i>
PTEN Hemartom Tümör Sendromu	<i>PTEN</i>
Retinoblastom	<i>RB1</i>
Hereditör Paranganglioma-Feokromositoma Sendromu	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>
Tuberoz Skleroz Kompleksi	<i>TSC1, TSC2</i>
WT1 ilişkili Wilms Tümörü	<i>WT1</i>
Nörofibromatoz Tip 2	<i>NF2</i>
EDS-Vasküler tip	<i>COL3A1</i>
Marfan S, Loey-Diez S, Familyal Torasik Aortik Anevrizma ve Diseksiyon	<i>FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYLK, MYH11</i>
Hipertrofik kardiyomyopati, Dilate kardiyomyopati	<i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA</i>
Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi	<i>RYR2</i>
Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati	<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>
Uzun QT sendromu tip 1, 2, 3 ve Brugada Sendromu	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i>
Familyal hiperkolesterolemia	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>
Malignant hipertermi yatkınlığı	<i>RYR1, CACNA1S</i>

## Tesadüfi saptanan varyantların raporlara yazılması konusundaki tavsiyeler

- ✓ İncelemeyi yapan laboratuvar, önemli görürse ek genler için de sonuç yazabilir.
- ✓ Yaş tahdidi yoktur.
- ✓ Konstitüsyonel doku çalışmalarında çıkan sonuçlar yazılabilir (Tümör değil).
- ✓ Varyantın hastalık ilişkisi daha önce yayınlamış ve kanıtlı olmalıdır.
- ✓ Bazı genlerdeki mutasyonlar fenotipe yansımadiğundan yazılmamalıdır (örneğin Hipertrofik kardiyomiyopatide, dominant negatif etki nedeniyle «yanlış anlamlı mutasyonlar» patojenik, «anlamsız» mutasyonlar «non-patojenik» olduğundan *COL3A1* geninde heterozigot fonksiyon-kaybı mutasyonları «yazılmamalıdır»)
- ✓ Medikal yaptırımı olmalıdır (fonksiyonel polimorfizmler yazılmamalıdır!)

# Dikkat edilmesi gereken konular

1. Klinik yararlılık
2. Laboratuvar ve personelin kalite standardı
3. Testin amacı ve uygunluğu konusunda test öncesi bilgilendirme
4. Teste ve hastalığa uygun şekilde genetik danışma. Bazı durumlarda psikososyal değerlendirme ve test sonrası bilgilendirme ve izlem gerekebilir
5. Test sonuçlarının kişiye özel olup gizlilik kurallarına uyulması
6. Kanunen vasi gereken özürleri olanlar ve 18 yaş altında olanlar için uygun koşullarda testlerin planlanması
7. Genetik testler ile ilgili şeffaflık, reklamsız, önyargısız ve adil olması
8. Uluslararası etik kurallara uygunluk
9. Ülke bazında tüm adı geçen maddeleri içeren yön göstericilerin (yönergelerin) hazırlanması

TEŞEKKÜRLER