

Amaç

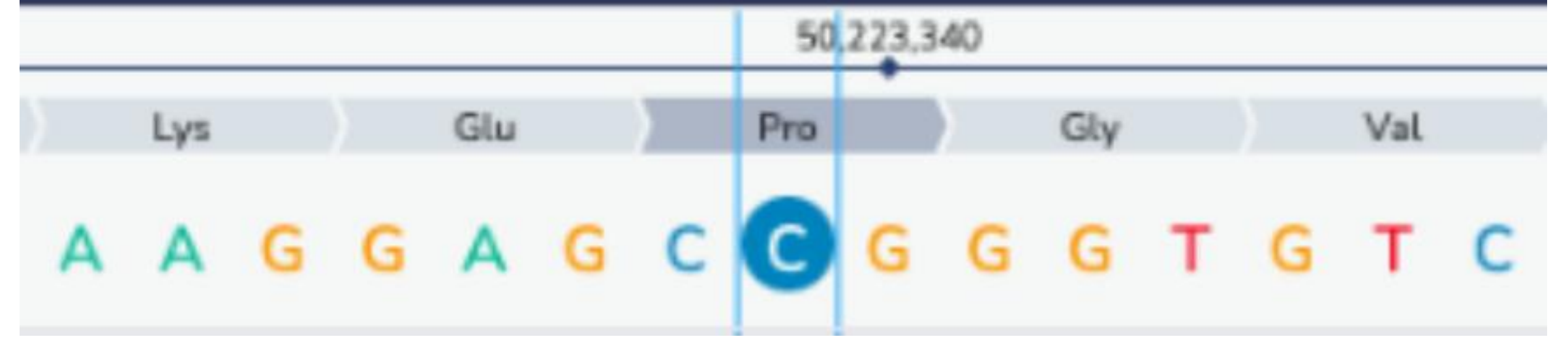
Bu çalışmada, anorektal malformasyon (ARM) tanısı alan ve çeşitli ek klinik özelliklere sahip dokuz hastada, yeni nesil dizileme yöntemiyle anal atrezi ile ilişkili genlerde olası patojenik varyantları tespit etmek amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya, ARM ve ek klinik bulgulara sahip, yaşları bir yıl sekiz ay ile dokuz yıl sekiz ay arasında değişen beşi kız dördü erkek dokuz hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda, literatürde ARM ile ilişkili olduğu bildirilen *ACOT9*, *B9D1*, *BMP4*, *CAPN15*, *DACT1*, *FGF10*, *FGF8*, *FOXF1*, *FREM1*, *GLI2*, *HOXD12*, *HOXD13*, *LPP*, *MKKS*, *MYH14*, *PCSK5*, *PTEN*, *RECQL4*, *SP8*, *TCF4*, *TRAP1*, *TLL11*, *WNT11*, *WNT3A*, *WNT5A*, *ZIC3* ve *ZNF157* genleri yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Saptanan varyantlar ACMG 2015 kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Şekil 1. Varyantların genomik lokalizasyonları

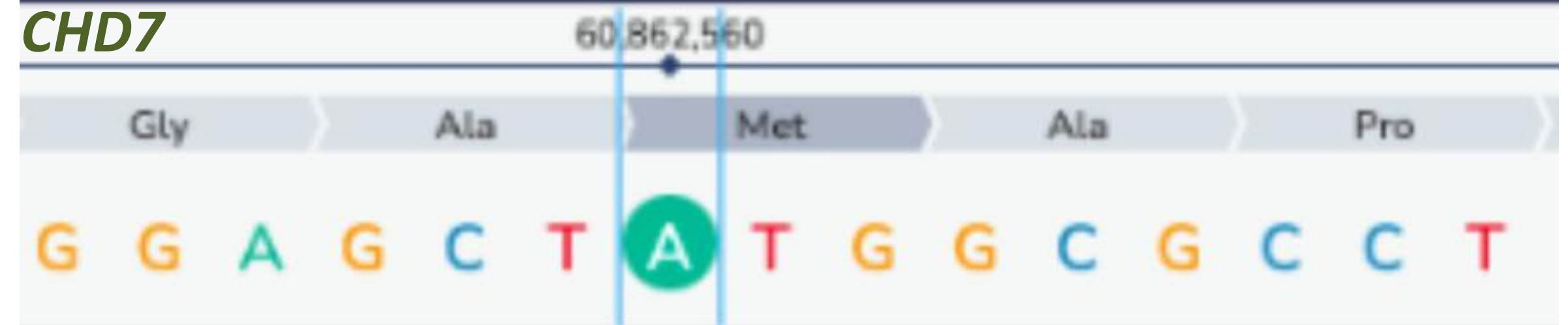
MYH14



CAPN15



CHD7



Bulgular

Dokuz hastanın üçünde klinik önemi belirsiz varyantlar (VUS) saptanmış olup, hastaların hiçbirinde olası patojen veya patojen varyant tespit edilememiştir. Klinik önemi belirsiz varyantlar, *MYH14* geninde c.683C>T (p.Pro228Leu) heterozigot, *CAPN15* geninde c.1630A>G (p.Ile544Val) heterozigot ve *CHD7* geninde c.7984A>G (p.Met2662Val) heterozigot olarak saptanmıştır. *MYH14* ve *CAPN15* genlerindeki varyantlar, homozigot ya da bileşik heterozigot durumlarda hastalıkla ilişkili raporlandığından, bu hastalarda ikinci bir mutasyonun varlığını araştırmak amacıyla başka genetik analizlerin yapılması planlanmıştır. *CHD7*'de ise bazı heterozigot varyantlar CHARGE sendromuyla ilişkili bildirilmiştir. *MYH14*'te varyant saptanan hastanın öyküsünden, mikrodizin analizinde Cat-Eye sendromu şüphesi olduğu öğrenilmiştir. Diğer altı hastada ise, birinde VACTERL ile uyumlu klinik bulgular (sol renal agenezi, sakral agenezi) ve diğerlerinde çeşitli konjenital anomaliler (atriyal septal defekt, veziköüreteral reflü, tethered cord) saptanmış olmasına rağmen, ARM ile ilişkili olabilecek herhangi bir varyant saptanamamış ve bu hastalara ileri genetik inceleme planlanmıştır.

Tablo 1. Saptanan varyantların özellikleri

Gen	Varyant tipi	Bölge	Nükleotid değişikliği	Aminoasit değişikliği	Zigosite	ACMG Sınıflandırması
<i>MYH14</i>	Missense	Ekzon 5/43	c.683C>T	p.Pro228Leu	Heterozigot	VUS
<i>CAPN15</i>	Missense	Ekzon 5/14	c.1630A>G	p.Ile544Val	Heterozigot	VUS
<i>CHD7</i>	Missense	Ekzon 37/38	c.7984A>G	p.Met2662Val	Heterozigot	VUS

Sonuç

Bu çalışmada, anorektal malformasyonlu üç hastada klinik önemi belirsiz bazı varyantlar tespit edilmiştir. Bu varyantların hastalık patogenezindeki rolü, ileride yapılacak geniş kapsamlı araştırmalarla daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Anorektal malformasyonun genetik temelini anlaşılması; tanı, genetik danışmanlık ve potansiyel tedavi yaklaşımları açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- 1) Zhu, Z., et al., Mutations of MYH14 are associated to anorectal malformations with recto-perineal fistulas in a small subset of Chinese population. Clin Genet, 2017. 92(5): p. 503-509.
- 2) Carter, T.C., et al., Anorectal atresia and variants at predicted regulatory sites in candidate genes. Ann Hum Genet, 2013. 77(1): p. 31-46.
- 3) Draaken, M., et al., Involvement of the WNT and FGF signaling pathways in non-isolated anorectal malformations: sequencing analysis of WNT3A, WNT5A, WNT11, DACT1, FGF10, FGFR2 and the T gene. Int J Mol Med, 2012. 30(6): p. 1459-64.
- 4) Janssen, N., et al., Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. Hum Mutat, 2012. 33(8): p. 1149-60.
- 5) Hilger, A.C., et al., Exome survey of individuals affected by VATER/VACTERL with renal phenotypes identifies phenocopies and novel candidate genes. Am J Med Genet A, 2021. 185(12): p. 3784-3792.
- 6) Hilger, A.C., et al., Targeted Resequencing of 29 Candidate Genes and Mouse Expression Studies Implicate ZIC3 and FOXF1 in Human VATER/VACTERL Association. Hum Mutat, 2015. 36(12): p. 1150-4.