

Bir ailede kromozom 9qh+ segmentinin inversiyonu

Tülin ÇORA, Ayşe Gül ZAMANI, M. Selman YILDIRIM, Sennur DEMİREL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, KONYA

ÖZET

Kromozomlar arasında heterokromatin bölgesinin inversiyonu bakımından en sık varyasyon göstereni kromozom 9'dur. 9qh bölgesinin büyüklüğünde ve pozisyonunda saptanan varyasyonlar çeşitli sınıflandırmaların yapılmasına neden olmuştur. Laboratuvarımıza üreme kayıpları ve hafif mental retardasyonlu çocuğa sahip olma şikayetleri ile başvuran bir aile incelemeye alınarak sitogenetik analizleri yapıldı. Babada kromozom 9'un heterokromatik bölgesinde duplikasyon ve ayrıca perisentrik inversiyon [46,XY,inv(9)(p11q13)] saptandı, annenin karyotipi normal bulundu. Aile çalışmaları ile inversiyonlu polimorfik bölgenin parental orijini saptandı ve kromozom 9 varyantlarının sitogenetik önemi literatür ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Inversiyon 9, genetik polimorfizm, kromozom.

SUMMARY

Inversion of chromosome 9 qh+ segment in a family

Among human chromosomes, chromosome 9 shows the highest degree of morphological variation owing to the inversions of heterochromatic region. They are classified in a number of types because of the size of 9 qh region and its positional variation. Cytogenetic analyses of a family, who were referred to our laboratory because of reproductive wastage and having a mild mental retarded child, were done. It was indicated that father had a duplicated heterochromatin segment which was inverted to 9p region such a block [46,XY,inv(9)(p11q13)], while mother's karyotype was normal. Parental origin of the inverted polymorphic region was detected by family studies. The cytogenetic importance of chromosome 9 variants were discussed under light of literature.

Key Words: Inversion 9, genetic polymorphism, chromosome.

Polimorfizm gösteren kromozom 9'un heterokromatin bölgesi en problemleri inversiyonları oluşturmaktadır. Heterokromatin bölgenin değişkenliğini ve perisentrik inversiyon sıklığını bulmak için yapılan çalışmalar, farklı formların varlığını ortaya koymuştur (1-2). Konvensiyonel C-bandlama ile yapılan ön çalışmalarda, inversiyona katılan heterokromatin bölgenin büyüklüğüne göre üç farklı tip belirlenmiştir. Total heterokromatin bölgenin üçte birinden daha azının kısa kola lokalize olması birinci tipi; heterokromatin bölgenin üçte birinin kısa kola lokalize olması ikinci tipi; total heterokromatin bölgenin blok halinde kısa kola lokalize olması ise polimorfizm çalışmalarında en az rastlanan üçüncü tipi oluşturmaktadır(1). Daha sonra geliştirilen moleküler sitogenetik çalışmalarda, perisentrometrik heterokromatin bölgede bulunan alfa, beta ve klasik satellit DNA tekrar dizilerinin yeniden düzenlenmesiyle oluşan heterojenite dikkati çekmiş ve sentromere spesifik alfa, beta ve klasik satellit problemlerinin kullanılması, perisentrik inversi-

yonların kırık noktalarına göre en az dört tipinin olduğunu göstermiştir. Bunlar; alfa ve beta satellit DNA bölgelerindeki kırıklarla oluşan A tipi, beta satellit DNA bölgesi içinde ve 9q13 bandındaki kırıklarla oluşan B tipi, beta ve klasik satellit DNA bölgelerindeki kırıklarla oluşan C tipi ve alfa ve klasik satellit DNA bölgelerindeki kırıklarla oluşan D tipi olarak belirlenmiş, ancak bu inversiyonlar ile fenotip arasında tam bir korelasyon sağlanamamıştır (3-5).

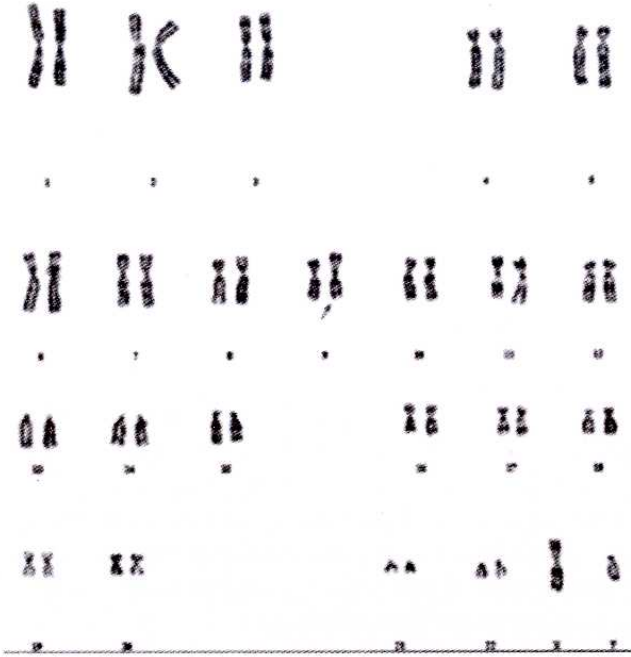
Bu çalışmada karyotipi 46,XY,inv(9)(p11q13) olan bir olgu nedeniyle, kromozom 9'un perisentrik inversiyonları incelenmiş, ailedeki diğer taşıyıcıların saptanması ve aynı inversiyonu taşıyan bireylerin fenotip – genotip uyumunun araştırılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Bölümümüze üreme kaybı şikayeti ile başvuran, iki düşüğü, biri mental reterdasyonlu ve diğeri normal iki kız çocuğu olan aile incelemeye alındı. Alınan detaylı anamnezde düşüklerin sebebinin bulunamadığı anlaşıldı. Çiftin tüm ultrasonografik rutin biyokimyasal

ve mikrobiyolojik tetkikleri ile semen analizi normaldi. Sitogenetik laboratuvarında gerçekleştirilen GTG (Şekil 1) ve C-bantlama (Şekil 2) sonucunda, probandın karyotipinin 46,XY,inv(9)(p11q13) olduğu

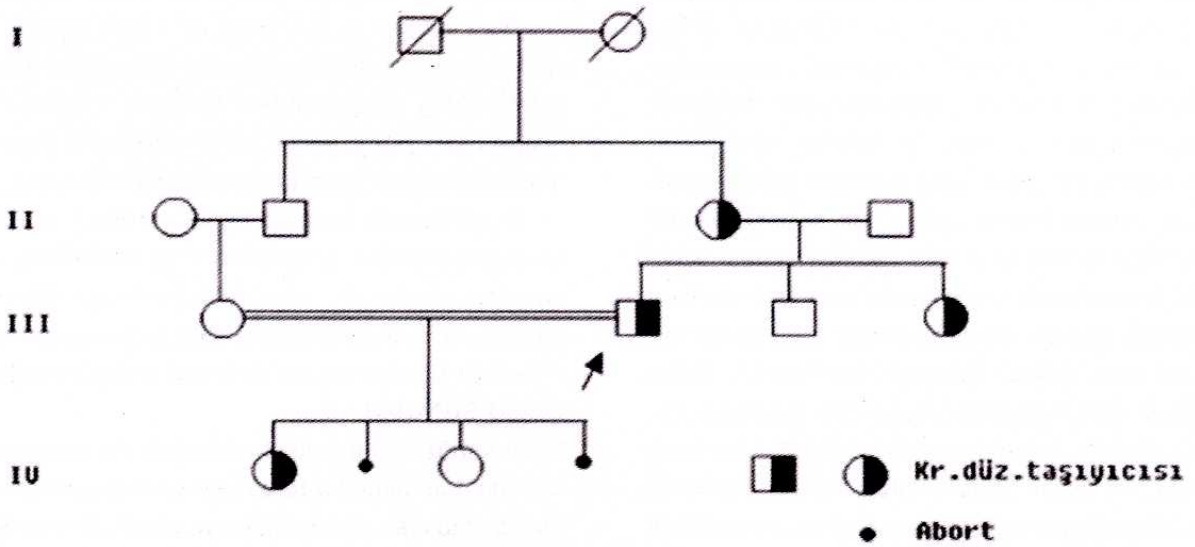
ve inversiyona uğrayan heterokromatin bölgenin duplike olduğu saptandı. Aile çalışmalarında bu kromozomun maternal orjinli olduğu ve proband tarafından normal olan kız çocuğuna aynen kalıtıldığı



Şekil 1. Probandın GTG-bantlama uygulanan karyotipi



Şekil 2. Probandın CBG-bantlama uygulanan metafaz plağı



Şekil 3. Duplike olmuş kromozom 9qh bölgesinin inversiyonu saptanan ailenin pedigrisi

görüldü. Ailenin pedigrisi Şekil 3' de verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kromozom 9'un sentromerik heterokromatin bölgesindeki inversiyonlar sık rastlanan polimorfizm örneklerinden biridir (3,4,6). Bu inversiyonların genetik etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kromozomal inversiyonların ele alındığı bir çalışmada, yapısal farklılıkların rekombinasyon riskini artıran bir model oluşturduğu ve evlusionel mekanizmasının kompleksliği vurgulanmıştır (7). Colls ve arkadaşları 46,XY,inv(9)(p11q13) karyotipine sahip bir bireyin sperm nükleuslarında yaptıkları floresan in situ hibridizasyon çalışmalarında normal ve inverted kromozom 9'un heterokromatin bölgesinde kiazma oluşmadığını ve bu nedenle rekombinant kromozom 9 içeren spermlerin oranında anlamlı bir artış bulunmadığını bildirmişlerdir (8). Lee ve arkadaşları, yaygın kromozomal yeniden düzenlenmeleri olan kromozom 9 perisentrik inversiyonlarının, farklı kırık noktalarıyla değişik formlarının bulunduğunu kaydederek, kromozom 9 inversiyonuna bağlı familial şizofreni saptadıkları çalışmalarında, şizofreni geninin kırık noktasına lokalize olduğunu ve şizofreninin gen hasarı veya pozisyon etkisi ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (9). Diğer bir çalışmada Walker-Warburg sendromunun inv(9qh) ile ilgili olduğu gösterilmiştir (10). Mevcut çalışmada, kromozom 9'un sentromerik

heterokromatin bölgesinin duplikasyonu ve ayrıca perisentrik inversiyonu bulunan bir aile incelenmiş; bu yeniden düzenleme sonucu inverted kromozom 9'un metasentrik morfoloji kazandığı saptanmıştır (Şekil 1). Familial inv(9qh+) kromozomunu alan birinci çocuk fenotipik olarak normaldir. Mental retarde olan çocuğun ise karyotipi normal olup, düşüklerin nedeni açıklanamamıştır (Şekil 3). Mayoz sırasında duplike olmuş inversiyon 9qh ile normal kromozom 9 arasında eşit olmayan kros-over olgusunun daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Çeşitli araştırmalarda, böyle anormal yapılanmaların kromozomlar arası etkileşim (interchromosomal effect) ile sayısal kromozomal anomalilere de neden olabileceği gösterilmiştir (11-13). Murthy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise inv(9qh)' in mitotik karışıklığa neden olarak spontan abortuslar oluşturabileceği ileri sürülmüştür (14). Diğer bir çalışmada, heterokromatin bölgesinde duplikasyon olan kromozom 9'un de novo perisentrik inversiyonu (p11q13), prenatal dönemde saptanmış ve doğum sonrasında takibe alınarak bir yıl boyunca takip edilen olguda, fenotipik herhangi bir anomali saptanamamıştır (6). Sonuç olarak, sentromerik heterokromatin bölgesinde varyasyon gösteren kromozom 9'un inversiyonları ile ilgili daha fazla veri toplanması fenotip-karyotip korelasyonunun açıklanmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kaises P: Pericentric inversions: Problems and significans for clinical genetic. *Human Genet* 1984; 68:1-47.
2. Verma RS : Pericentric inversion of chromosome 9qh are "real" but the mechanism of their origin are highly complex. *Human Genet* 1999; 105: 183-4.
3. Samonte RV, Conte RA, Ramesh KH, Verma RS : Molecular cytogenetic characterization of break points involving pericentric inversions of human chromosome 9. *Hum Genet* 1996 ; 98: 576-80.
4. Ramesh KH, Verma RS : Break points in alpha, beta and stallite III DNA sequences of chromosome 9 results in a varrey of pericentric inversions. *J Med Genet* 1996; 33: 395-98.
5. Wang J-CC, Miller WA : Molecular cytogenetic characterization of two types of chromosome 9 variants. *Cytogenet Cell Genet* 1994;67: 190-2.
6. Kim JJ, Rhee HS, Chung YT, Park SY, Choi SK : Prenatal detection of de novo inversion of chromosome 9 with duplicated heterochromatic region and postnatal follow-up. *Exp Mol Med* 1999; 31(3): 134-6.
7. Daniel A : Structural differences in pericentric inversions. Application to a model of risk of recombinants. *Human Genet* 1981;56: 321-8.
8. Colls P, Blanco J, Martinez PO, Vidal F, Egozcue J, Marquez C, Guitart M, Templado C : Chromosome segregation in a man heterozygous for a pericentric inversion, inv (9) (p11q13), analyzed by using sperm karyotyping and two color fluorescence in situ hybridization on sperm nuclei. *Human Genet* 1997; 6: 761-5.
9. Lee KB, Kunugi H, Nanko S : Familial schizophrenia with pericentric inversion of chromosome 9: a case report. *Schizophr Res* 1998; 2 : 123-6.
10. Baltacı V, Ors R, Kaya M, Balcı S : A case associated with Walker- Warburg syndrome phenotype and homozygous pericentric inversion 9 : coincidental finding or actiological factor? *Acta Paediatr* 1999; 88 (5) : 579-83.
11. Schinzel AA: Origin and mechanism of formation of chromosome aberrations. 3 th National Prenatal Diagnosis and Medical Genetics Congress, 1998, Marmaris , Türkiye p: 20-22.
12. Çora T, Acar H, Oran B: A partial trisomy 15q due to 15;17 translocation detected by conventional cytogenetic and FISH techniques. *Genet Couns* 2000; 11(1):25-32.
13. Serra A, Brahe C, Millington-Ward A, Neri G, Tedeschi B, Tassone F, Bova R: Pericentric inversion of chromosome 9: Prevalence in 300 Down Syndrome families and molecular studies of nondisjunction. *Am J Med Genet* 1990;7:162-168.
14. Murthy SK, Prabhakara K: Mitotik disturbances associated with inversion 9qh. *Ann Genet* 1990; 33(3): 169-72. bölgenin üçte birinden daha azının perisentrik inversiyonla kısa kola yerleşmesi en yaygın