

Kromozom 22

Erdal Tunç¹

Figen Koç Direk²

Özet

Akrosentrik kromozom çiftlerinden biri olan kromozom 22 51,304,566 bç fiziksel büyüklüğe sahiptir. Kromozom 21'den sonra genomdaki ikinci en küçük kromozomdur. Üzerinde 949 gen ve 314 psödogen bulunmaktadır. Kısa kolunda (p kolunda) ribozomal RNA genlerini taşımaktadır. Komplit anöploidileri yaşamla bağdaşmadığı için kromozom 22'nin tam trizomi veya monozomisine sahip fetüslerin büyük çoğunluğu gebelik sürecini tamamlayamamaktadır. Bunun doğal sonucu olarak canlı doğan trizomi ve monozomi 22 olguları çok büyük oranda mozaik formdadırlar. Kromozom 22 çok çeşitli hastalık veya sendromlarla ilişkili bulunmuştur. Bu hastalık veya sendromlar arasında Nörofibromatoz Tıp 2, 22q11.2 Delesyon Sendromu, 22q11.2 Duplikasyon Sendromu, 22q13.3 Delesyon Sendromu, Kronik Miyeloid Lösemi, Ewing Sarkoma, Dermatofibrosarkoma Protuberans, Kedi Gözü Sendromu sayılabilirler. Kromozom 22 üzerinde 1 kb ve bundan daha büyük dizilere ait çok sayıda segmental duplikasyon bölgeleri bulunmaktadır. Bu segmental duplikasyon olguları arasında önemli olanlardan biri, kromozom 14'ten kromozom 22'nin en yakın perisentromerik bölgesine taşınmış olan yaklaşık 400 kb' lik duplike dizidir. Bu bölümde kromozom 22'nin fiziksel özellikleri, varyasyonları, gen kompozisyonu ve ilişkili olduğu hastalıklar konuları ele alınacaktır.

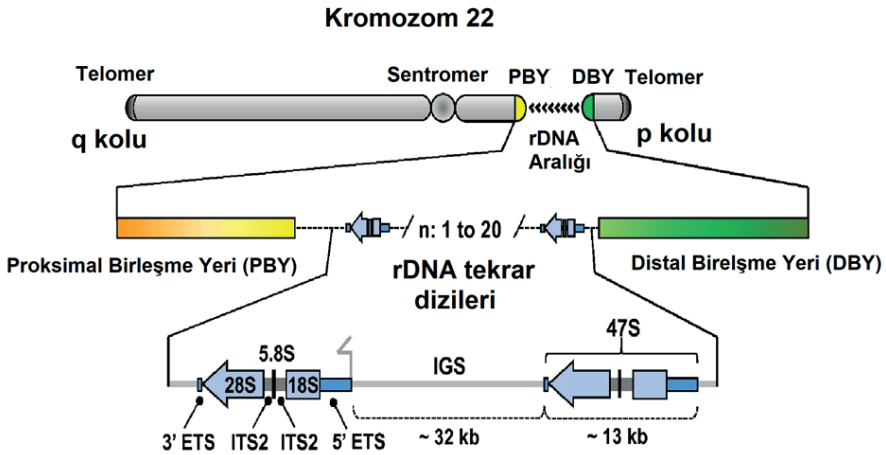
- 1 Prof. Dr. Erdal TUNÇ. Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, erdaltunc@artuklu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-4964-1004
- 2 Dr. Öğr. Üyesi Figen KOÇ DİREK. Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, figenkocdirek@artuklu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4748-2110

Kromozom 22

1. Fiziksel Özellikleri

Kromozom 22, insan kromozomları içerisinde en küçük ikinci kromozomdur. Beş akrosentrik kromozom çiftinden birisidir. Dizi yapısı bütünüyle belirlenen ilk kromozomdur (1-3).

Diğer akrosentrikler gibi kısa kolları üzerinde ardışık tekrar dizileri taşır ve bu tekrar dizilerinden bir kısmı ribozomal RNA genlerini kodlayan diziler şeklindedir (Şekil 1).



Şekil 1. Kromozom 22'nin temsili şematik görünümü. rDNA dizileri PBX (proximal junction) ve DBY (distal junction) bölgeleri arasında yerleşmişlerdir. Yirmi ikinci kromozom üzerindeki rDNA ünite sayısı (n) 1 ile 20 arasındadır. 13 kb'lık transkribe olan 47S rDNA bölgesi mavi ok ile gösterilmiştir. Her rDNA ünitesi 47S rRNA dizisi, 32 kb genler arası spaysır dizi, 5'ETS, 18S, ITS1, 5.8S, ITS2, 28S ve 3'ETS dizilerinden oluşmaktadır. Intergenic spacer sequence (IGS) : genler arası spaysır dizi; external transcribed spacer (ETS): transkripsiyona uğrayan harici (dıştan ekli) spaysır diziler; Internal transcribed spacer (ITS): transkripsiyona uğrayan dahili spaysır diziler (4,5) kaynaklarından Türkçeleştirilmiştir.

Yirmi ikinci kromozomun uzun kolu diğer kromozomlara kıyasla zengin gen içeriğine sahiptir. DiGeorge sendromu, kedi gözü sendromu, nörofibromatoz tip II gibi pek çok hastalıkla ilişkilidir. Yine üzerinde şizofreniye yatkınlık lokusu bulunmaktadır. Yirmi ikinci kromozom, Glutasyon S-transferazlar, Ret-finger benzeri proteinler, forbolinler, apolipoproteinler ve b-kristalin proteinleri kodlayan gen ailelerini duplike şekilde taşımaktadır. Yine γ -glutamil transferaz ve BCR benzeri gen aileleri

22'inci kromozom üzerinde bulunmaktadırlar. Yirmi ikinci kromozom üzerinde bulunan bazı gen aileleri geniş kromozom bölgelerine (diğer genler arasında) dağılmış şekilde lokalize olmuşlardır. Üzerindeki en kısa gen 1 kb, en uzun gen 583 kb lık bir DNA parçalarına karşılık gelmektedirler. İçerdiği ortalama bir genin büyüklüğü 19,2 kb'dır. Üzerinde bulunan fosfatidilinozitol 4-kinaz alfa (PIK4CA) geni 54 ekzon içerir, bu ekzon sayısı en çok ekzon içeren gen olma özelliğindedir. grch37.ensembl.org verilerine göre 22'inci kromozom bütün olarak 51, 304, 566 bç fiziksel büyüklüğe sahiptir (Human Genom Poster-2009'de 22'inci kromozomun 49 milyon bç'i büyüklüğünde olduğu ifade edilmiştir). Dört yüz doksan dokuz kodlama yapan gen, 450 kodlama yapmayan gen (RNA kodlayan ancak kodladığı RNA'nın proteine dönüşmediği genler) ve 314 de psödogen içermektedir (6,7). Kromozom 22'nin tüm kodlama yapan dizlerinin yaklaşık % 20 civarındaki miktarı psödogen karakterindedir. Bu genler karakteristik ekson-intron yapısı göstermemektedirler. Bu haliyle parental versiyonlarının splaying geçirmiş hallerini temsil ettikleri düşünülmektedir. İntronları çıkarılmış bir kısım psödogenler immunoglobulin k değişken genleri, b-crystallin genleri, CYP2D7, CYP2D8, GGT ve BCR gen ailelerinin duplike segmentlerini temsil etmektedirler. Psödogenler 22'inci kromozomun bütün dizisi boyunca dağılım göstermişlerdir. Aktif genlerin intron bölgelerinin içerisine yerleşmiş olanları da mevcuttur. Yirmi altı psödogenden oluşan bir psödogen kümesi sentromere bitişik 1,5 Mb'lık bölgeye yerleşmiştir. Yirmi ikinci kromozomun yarıya yakını dağılmış veya tandem tekrar dizilerinden oluşmaktadır. Yirmi ikinci G+C dizi içeriği ortalama değer olarak % 47 olarak bulunmuştur, bu oran tüm insan genomunun ortalamasına (%42) göre daha yüksektir. Kromozomun bazı bölgeleri G+C baz içeriği bakımından daha zengin iken bazı bölgeleri G+C içeriği bakımından daha fakirdir. Örneğin sentromere en yakın pozisyondaki 2 Mb'lık bölge G+C baz içeriği bakımından görece fakirdir (%40'ın altında G+C içeriğine sahip). Yine sentromere göre 16 Mb ile 18,8 Mb arasındaki bölge % 45'in altında G+C baz kompozisyonu göstermektedir. G+C baz içeriği bakımından zengin olarak kabul edilen bölgeler %55'in üzerinde G+C baz içeriği olan bölgelerdir. Örneğin sentromerin pozisyonuna göre 20,1 ile 23,4 Mb arasındaki bölge G+C baz içeriği bakımından zengin bölge özelliğindedir. Bu verilerden diğer omurgalıların genom yapılarına benzer olarak insan 22'inci kromozomunun da farklı G+C baz içeriğine sahip izokorlar şeklinde segmente olduğu gözlenmektedir. G+C baz içeriği bakımından zengin izokorlar çokça gen ve Alu dizileri içermektedirler. Bu bölgeler kromozom yapısında daha çok R bantlarına karşılık gelmektedirler. Buna karşın G+C baz içeriği bakımından fakir izokorlar düşük oranda gen ve

Alu dizileri içerirler. Bu bölgeler kromozom yapısında G bantlarına karşılık gelmektedirler. Yirmi ikinci kromozomun tüm dizisinin % 41.9'u interspers ve ardışık tekrar dizi ailelerinden oluşmaktadır (Tablo 1). Sentromerin başlangıcından 500 kb uzakta 120 kb büyüklüğünde ardışık tekrarlı satellit dizi bloğu (D22Z3 dizisi) bulunmaktadır. D22Z3 dizileri telomer bölgesinde 80 kb büyüklüğünde ve satellit 2 tekrar dizileri kümesi şeklinde bulunmaktadır. Sentromerik uca daha yakın pozisyonda yine alfoid satellit dizi tekrarları bulunmaktadır. Yirmi ikinci kromozom üzerinde düşük sayıda tekrar ünitelerinde oluşan diziler de bulunmaktadır. Örneğin bu kromozomun üzerinde immunoglobulin λ lokusu, immünoglobulin sentezleyen çok sayıda duplike geni ve psödogeni içermektedir. Benzer şekilde glutatyon S transferaz, b-kristalin, apolipoprotein, forbolin (APOBEC), lektin, CYP2D, LGALS1 ve LGALS2 genleri, 22'inci kromozom üzerindeki diğer duplike gen ailelerini temsil etmektedirler. 22 kromozom üzerinde 13 düşük kopya sayılı tekrar motifi bulunmaktadır ve bunlar 7 LCR22 (low-copy repeats) bölgesinde kümelenmişlerdir. Bunlar 22q11 bandında 6,5 Mb'lık uzunluğa yayılmışlardır. LCR22 bölgeleri gen ve psödogen setleri içermektedirler. Örneğin bu bölgeler g-glutamil transferaz genleri ve g-glutamil-transferaz ilişkili genleri içermektedirler. Yine sentromer start noktasından yaklaşık 16 Mb uzakta LCR22 tekrar dizileri ile belirli oranda dizi benzerliği gösteren bir bölge bulunmaktadır. Özellikle 22q11 bölgesi tekrar dizi kümeleri bakımından zengindir (1).

Tablo1. Yirmi ikinci kromozomun İçerdiği interspers tekrar diziler

Tekrar dizisi tipi	Toplam sayı	Büyükük (bp)	Büyükük (%)
Alu	20,188	5,621,998	16.80
HERV	255	160,697	0.48
Line1	8,043	3,256,913	9.73
Line2	6,381	1,273,571	3.81
LTR	848	256,412	0.77
MER	3,757	763,390	2.28
MIR	8,426	1,063,419	3.18
MLT	2,483	605,813	1.81
THE	304	93,159	0.28
Other	2,313	625,562	1.87
Dinucleotide	1,775	133,765	0.40
Trinucleotide	166	18,410	0.06
Quadranucleotide	404	47,691	0.14
Pentanucleotide	16	1,612	0.0048
Other tandem	305	102,245	0.31
Total	55,664	14,024,657	41.91

(1) kaynağından Türkçeleştirilmiştir.

2. Yirmi İkinci Kromozomun Genetik Varyasyonları

Kromozom 22'nin mozaik olmayan trizomisi ve monozomisine prenatal dönemde rastlanabilmektedir. Spontan düşüklerde trizomi 16'dan sonraki en yaygın anöploidi yirmi ikinci kromozom trizomisidir. Canlı doğan trizomi ve monozomi 22 olgularının kahir ekseriyeti mozaik formdadır. Bunlarında az bir kısmı uzun yaşamaktadırlar. Az sayıda canlı doğan komplite trizomi 22 ile doğan bebekler kötü prognoz göstermekte ve ortalama 3-4 gün yaşayabilmektedirler (8,9). Bir çalışmada komplite trizomi 22 ile doğup 29 gün yaşamış bir olgu rapor edilmiştir. Canlı doğan bu olguda dolikosefali, hipertelorizm, düzleşmiş burun kökü, displastik kulaklar, mediyal damak yarığı, anal atrezi, hipospadias gibi fenotipik bulgulara rastlanmıştır. Yine bu çalışmada 2 dakika ile 18 ay arasındaki, çeşitli sürelerde hayatta kalmış komplite trizomi 22 olgularının listesi verilmiştir. Bu listede sunulan olgularda çeşitli kombinasyonlarda kranial anomaliler, displastik kulaklar, hipertelorizm, epikantal katlanma, yarı damak, düzleşmiş burun kökü, mikrognati, kısa boyun, kardiyak anomaliler, böbrek anomalileri, genital anomaliler ve anormal anus formasyonlarına rastlanmıştır (9). Bunun yanı sıra komplite trizomi 22 olgularda cinsiyet organ anomalilerine de rastlanmıştır (10). Mozaik trizomi 22 olgularında trizomik hücrelerin oranı ve dağılımları fenotipik bulguları etkilemektedir. Buna karşın başlangıçta kromozom 22'nin 3 kopyasını taşıdığı halde trizomi kurtarma mekanizması ile bir kromozom kopyasını kaybeden, nihayetinde iki kromozom kopyası kalan hücrelerin fenotipe etkileri yoktur. Trizomi kurtarma mekanizması ile trizomik durumdan kurtulup dizomik duruma geçen hücrelerde, çoğu durumda, bir ebevynden gelen kromozom kopyası kaybedilir, kalan iki kromozom kopyası aynı ebeveynden gelir. Bu durumun da zararı yoktur, çünkü kromozom 22 üzerinde imprinting etkisi gösteren gen bilinmemektedir. Kromozom 22 üzerindeki özellikle gen bölgelerinde nokta mutasyonları da meydana gelebilmektedir. Bu nokta mutasyonlarının bir kısmı dominant veya resesif kalıtım modeli gösteren hastalıklara yol açmaktadırlar. Bu nokta mutasyonları genel olarak DNA replikasyonu sürecinde meydana gelen hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonların bazıları de novo olarak oluşmakta, bazıları ise ebeveynlerden aktarılmaktadırlar. Daha önce de belirtildiği gibi kromozom 22'nin q11 (22q11) bölgesi LCR tekrar dizileri bakımından zengindir. Bu tekrar dizileri mayoz sırasında, kromozom içi veya kromozomlar arası allellik olmayan yanlış homolog eşleşmelere ve hatalı rekombinasyonlara neden olabilmektedirler. Bu şekilde delesyonlar ve duplikasyonlar gelişmektedir. 22q11.2 distal delesyon ve 22q11.2 distal duplikasyon sendromları bu tip düzensizliklerden kaynaklanmaktadır (8,11,12).

3. Yirmi İkinci Kromozomda Ring Oluşumu

Kromozom 22'de ring oluşumu ilk kez 1968 yılında Weleber ve ark. tarafından tanımlanmıştır. O tarihten bu yana çok sayıda (2024 verileri ile 250'nin civarında) vaka tespit edilmiştir (13,14). Diğer ring kromozom oluşumlarında olduğu gibi 22 kromozom p ve q kollarının her ikisinin distal bölgelerinde (telomer ve telomere yakın bölgelerde) parça kopması (delesyon) meydana gelmekte, telomerlerin kaybına bağlı olarak p ve q kollarında meydana gelen yapışkan uçlar yapışarak ring formasyonunu oluşturmaktadırlar. Delesyonlarla kaybedilen genetik materyal miktarı 10 ile 100 kb arasında değişmektedir (15). Hemen hem tüm olgularda kromozomun 22q13.3 bandında yer alan SHANK3 geni kaybolmaktadır. Bu gen bir yapısal proteini kodlamakta ve bu proteinde beyindeki sinyal yollarında görev almaktadır. Proteinin işlevini tam olarak yerine getirebilmesi için SHANK3 geninin iki kopya halinde genomda bulunması gerekmektedir. Ring 22 oluşumu olguların çoğunda de novo ortaya çıkmakta, ancak ailesel geçiş gösteren olgulara da rastlanabilmektedir. Yüzük formasyonundaki 22'inci kromozom kararsız bir yapı gösterdiğinden olguların geneli mozaik yapı gösterirler (16). Ring 22 taşıyıcısı kişilerde mental retardasyon, kas hipotonisi, motor gelişim geriliği, epikantus, yüksek kemerli damak, mikrosefali, konuşma yeteneğinin gelişmemesi, nöbet geçirme, büyük kulaklar, ikinci ve üçüncü ayak parmakları arasında sindaktili bulgularına yaygın olarak rastlanmaktadır. Ancak bu yaygın bulgulara bütün olgularda tutarlı olarak rastlanmamaktadır. Yine bu hastalarda hiperaktivite ve yıkıcı davranışlara da rastlanabilmektedir (13).

4. Yirmi İkinci Kromozom İle İlişkili Bazı Genetik Hastalıklar/ Sendromlar

4.1. Nörofibromatoz Tip 2 (NF2): NF2 sinir sistemini ve deri dokusunu etkileyen (nöro-kutanöz) ve tümör gelişimi ile karakterize genetik bir hastalıktır. NF2 hastalığı kromozom 22 üzerinde 22q12.2 bölgesine lokalize NF2 geninde meydana gelen fonksiyon kaybı mutasyonları, delesyonlar veya epigenetik modifikasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlara bağlı olarak genin sentezlediği hücre zarı ile ilişkili merlin (nörofibromin 2 or schwannomin) proteininde fonksiyon bozukluğu oluşur, hastalığın gelişimi bu bozukluktan kaynaklanır. 70 kDa büyüklüğündeki Merlin proteini çeşitli sinyal yollarına katılan bir tümör baskılayıcı proteindir. Mutasyonların yarısından fazlası de novo olarak gelişir. De novo mutasyonların da yarısından fazlası mozaik formda ortaya çıkarlar. Hastalık otozomal dominant kalıtım modeline uyar. Mutasyonu taşıyan kişiler 60 yaşına kadar olan ömürlerinin bir bölümünde mutlaka hastalığa yakalanırlar. Klinik olarak tümörlerin

gelişimi yaşamın bir evresinde ortaya çıkar. Hastalık iç kulağın sinir arızını sağlayan denge ve işitme sinirlerini saran schwann hücreleri ile ilgili benign tümörlerin (bilateral vestibular Schwannoma) gelişimi ile karakterizedir. Bunun yanısıra NF2 hastalığının gelişim seyriinde ependimoma (ependim hücrelerinden köken alan merkezi sinir sistemi tümörleri) ve meningoma (menings tümörleri) tümör oluşumları da görülür. NF2 hastalığının klinik belirtileri geniş bir skalada çeşitlilik gösterir. Semptomuz hastalar olabildiği gibi, yaşamı tehdit eden semptomlar geliştiren hastalar da olabilmektedir. Vestibular Schwannoma tablosunda Schwann hücrelerinin aşırı çoğalmaları tümör oluşumuna yol açar. Sonuçta kafa, omurga ve periferel sinirlerde schwannoma gelişir. İşitme kaybı, kulak çınlaması (tinitus), denge fonksiyon bozukluğu hastalığın yaygın belirtileridir. Kutanöz belirtiler olarak subkutanöz nodüller ve intrakutanöz tümörler görülebilir. Deri belirtileri sinir sistemi belirtilerinden birkaç yıl önce ortaya çıkabilirler, bu durumda deri belirtileri erken tanıya ulaşılmasına katkı sağlarlar(17, 18).

4.2. 22q11.2 delesyon sendromu: Sendrom genel olarak fenotipik heterojenite gösterir. Ancak yine de bu sendromdan muzdarip kişilerde kalp kusurları, yarık damak, ayırt edici yüz anomalileri, düşük kalsiyum düzeyi, timüs aplazisi veya hipoplazisine bağlı olarak gelişen immün yetmezlik, şizofreni gibi mental hastalıklar ve davranış bozuklukları gibi klinik belirtilere yaygın olarak rastlanır. Bu delesyon sendromunda, hasta kişi yirmi ikinci kromozom kopyalarından birinde yaklaşık 3 milyon bazlık bir bölgeyi kaybetmiştir. Bu delesyon uzun kolun q11.2 bandında gerçekleşmektedir (2,19).

Delesyon bölgesinde birbiri ile çakışan yaklaşık 90 gen bulunmaktadır. Bu genlerden yaklaşık 50 tanesi protein kodlayan genler şeklindedir ve bu genler organ ve doku morfogenez sürecinde rol almaktadırlar (19,20). Tarihsel olarak DiGeorge Sendromu, Velokardiyofasiyal Sendrom, Konotrunkal Anomali Yüz Sendromu (Takao Sendromu), Otozomal Dominant Opitz G/BBB Sendromu ve Kayler Kardiyofasiyal Sendrom ayrı olarak tanımlanmış sendromlardır, ancak sonradan özellikle FISH tekniğinin devreye girmesi ile bu sendromlardan muzdarip kişilerin %90'ında 22q11.2 bölgesinde delesyon meydana geldiği tespit edilmiştir. Anlaşılacağı üzere bu bölgede meydana gelen mikrodelesyonlar standart kromozom analizi ile tespit edilememektedir (19). Olguların % 90-95'i de novo olarak ortaya çıkarlar. Bu gibi durumlarda delesyonun ortaya çıktığı kişinin ebeveynleri delesyon taşıyıcısı değildir ve hasta kişi delesyonu sonraki jenerasyona büyük olasılıkla aktarmaz. Olguların ancak % 5-10'unda hastalık hasta kişinin çocuklarına % 50 olasılıkla ve cinsiyetten bağımsız olarak aktarılır. Bu şekildeki kalıtsal aktarım otozomal dominant kalıtım modeline uyum gösterir. Delesyonun büyüklüğü ile semptomların ağırlığı arasında paralellik görülmez, küçük delesyonlar ağır

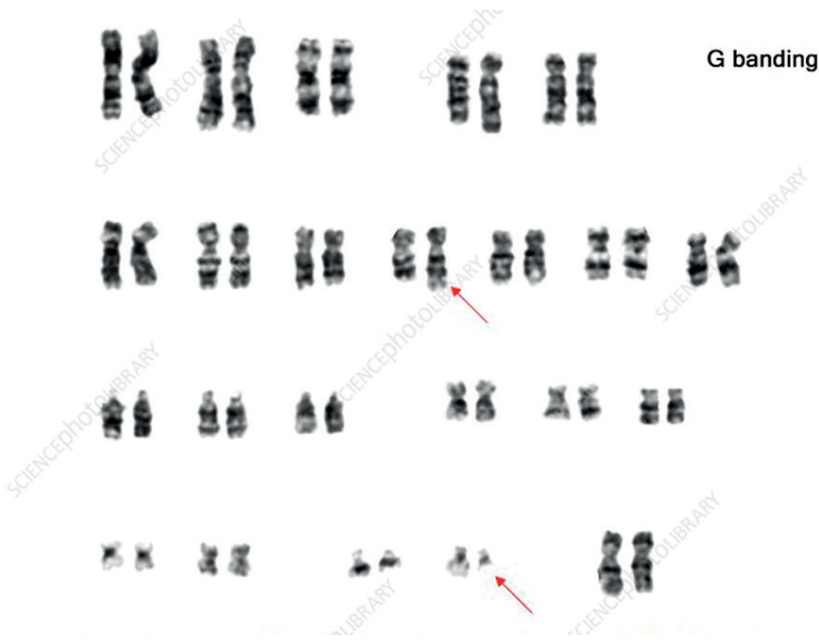
fenotipik belirtilere yol açabilirler. Delesyon bölgesi içerisinde TBX1 geninin kaybı bir çok fenotipik belirtinin (özellikle kardiyovasküler kusurların) ortaya çıkmasında etkilidir. TBX1 geni T-Box gen ailesi olarak adlandırılan ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir gen ailesinin üyesidir. Bu gen ailesinin üyeleri embriyogenez sürecinde doku ve organ morfogenezinde kritik roller oynarlar. TBX1 geni embriyonik kalp çıkış yolu (heart outflow tract, OFT) gelişiminde etkili bir gendir. Yine bu gen kaudal-faringeal arkların gelişiminde rol oynamaktadır. İlave olarak TBX1 gen dozajındaki düşüş üçüncü farengal kese çevresinde nöral-krest yapısından türeyen mezenkimal hücrelerin gelişimini engelleyerek timüs hipoplazisine yol açar (19,21).

4.3. DiGeorge Sendromu: DiGeorge sendromu ilk olarak Dr. Angelo DiGeorge tarafından 1965 yılında rapor edilmiştir. DiGeorge sendromlu olguların % 90'ında kromozom 22'de delesyon vardır. Mikrodelesyon çoğunlukla 22q11.2 bölgesindedir. Dolayısıyla DiGeorge sendromu 22q11 delesyon sendromlarından birisidir. Bu mutasyon embriyonik dönemde yutak keselerinin uygun gelişim gösterememesine yol açar. Bu keseler sonraki dönemde dış ve orta kulak yapılarını, maksilla, mandibula, bademcikler, tiroid, paratiroid, timüs yapılarını ve başka bazı yapıları oluştururlar. DiGeorge sendromu önemli belirtileri arasında kardiyak anomaliler, tekrarlayan enfeksiyonlar, timus hipoplazisi veya aplazisi, yarı damak, gelişme geriliği ve hipokalsemi sayılabilir. Özellikle timus dokusunun tamamen olmadığı az bir hasta grubunda şiddetli immün yetmezlik gelişmektedir. DiGeorge sendromuna yol açan mutasyonların çoğu de novo olarak ortaya çıkarlar. DiGeorge sendromunun patofizyolojik gelişiminde önceki başlık altında hakkında bilgi verilmiş olan TBX1 geninin önemli rolü bulunmaktadır (22).

4.4. 22q11.2 duplikasyon Sendromu: Yirmi ikinci kromozomun q11.2 bölgesinde bir kısım genetik materyalin ekstra kopya ile temsil edilmesi durumunu ifade etmektedir. Bu sendroma yol açan duplike olan veya ekstra kopya ile temsil edilen genetik materyal yaklaşık 3 milyon baz çifti (Mb) büyüklüğündedir. Bu bölge, 22q11.2 delesyon sendromunda kaybolan bölge ile aynıdır. Az sayıdaki olguda duplikasyon daha küçük bir bölgede meydana gelmektedir. Yine 22q11.2 delesyon sendromunda olduğu gibi genetik materyal miktarındaki değişim sadece bir kromozom kopyasında gerçekleşmektedir. 22q11.2 bölgesindeki duplikasyon kendini çeşitli manifestasyonlar ile göstermektedir. Farklı olgularda görülen bulgular arasında heterojenite olmakla birlikte mental/fiziksel gelişme geriliği, yeni doğan döneminde nöbet benzeyen episodlar, velofarengal yetmezlik, hafif özelliklerle kendini gösteren dismorfik yüz görünümü, konjenital kalp kusurları, mikrosefali, ürogenital anomaliler sendromun bazı bulgularını oluşturmaktadır (3,23)

4.5. 22q13.3 Delesyon sendromu: Kromozom 22'nin uzun (q) kolunun uç bölgesine yakın bölgede meydana gelen delesyon sonucunda Phelan-McDermid sendromu olarak da bilinen 22q13.3 delesyon sendromu ortaya çıkmaktadır. Yirmi ikinci kromozomda ring oluşumu da bu sendroma yol açabilmektedir. Kromozom 22'nin uzun kolunun uç bölgesinde çoklu gen kaybının meydana gelmesi 22q13.3 delesyon sendromunun gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Bu sendromdan muzdarip kişilerde delesyon büyüklüğü bakımından çeşitlilik gözlenmektedir. Özellikle SHANK3 geninin kaybedilmesi 22q13.3 delesyon sendromunun karakteristik bulguları olan gelişme geriliği, mental yetersizlik, hızlı büyüme, konuşma güçlüğü veya konuşamama gibi bulguların ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (3,24). SHANK-3 geninin kodladığı protein postsinaptik işlev gören bir proteindir. Bu proteinin de dahil olduğu SHANK gen ailesinin kodladığı proteinler nörotransmitter reseptörlerini, iyon kanallarını ve diğer membran proteinlerini aktin hücre iskeletine ve G-proteinine-eşlenik sinyal yollarına bağlar. SHANK proteinleri sinaps oluşumunda da rol oynarlar. SHANK-3 geni kaybının 22q13.3 delesyon sendromundaki nörolojik semptomlara yol açtığı düşünülmektedir (25). Buna karşın SHANK3 gen homologlarının her ikisinin de mevcut olduğu 22q13.3 interstisyel delesyon olgularına da rastlanmıştır, bu olgularda da yine 22q13.3 delesyon sendromu bulgularına benzer bulgulara rastlanmıştır, dolayısıyla klinik tablonun ortaya çıkmasında SHANK3 geni dışındaki genlerin de büyük etkisinin olduğu ortaya konmuştur (26). Bu sendromdan muzdarip kişilerde bu bulgulara ilave olarak neonatal dönemde hipotoni, otistik davranışlar ve hafif dismorfik özellikler görülür. Bu sendromla ilişkili diğer daha az yaygın özellikler arasında ağrıya karşı artan tolerans, displastik ayak tırnakları, etli eller, displastik kulaklar, sivri çene, dolikosefali, pitoz, aşırı ısınma eğilimi, epikantik kıvrımlar, üst solunum yolu enfeksiyonu geliştirme, gastroözofagiyal reflü ve ateşin eşlik ettiği/etmediği nöbet geçirme hali sayılabilir (24,27). Eğer Akrozin (Acrosin, ACR) genleri delesyona uğramış ise erkek 22q13.3 delesyon hastalarının fertilité kabiliyetleri etkilenebilir (28). Kaybedilen ancak burada ifade edilmeyen diğer genlerin de bu semptomların ortaya çıkmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. 22q13.3 delesyonuna tanı, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve kantitatif PCR gibi moleküler tekniklerle konabilir. Yirmi ikinci kromozom homologlarından birinde delesyonun oluşması (haplo-yetersizlik, haplo-insufficiency) hastalığın gelişimi için yeterli olabilmektedir. Sendromun daha çok paternal geçiş gösterdiği rapor edilmiştir (24,27). **Kronik miyeloid lösemi ve Fildelfiya kromozom formasyonu:** Fildelfiya kromozomu (Philadelphia chromosome, Ph) 9 ve 22'nci kromozomların uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon

sonucu oluşan 22'inci kromozomun anormal versiyonunu ifade etmektedir. Sitogenetik olarak $t(9;22)(q34;q11)$ şeklinde gösterilmektedir (Şekil 2).

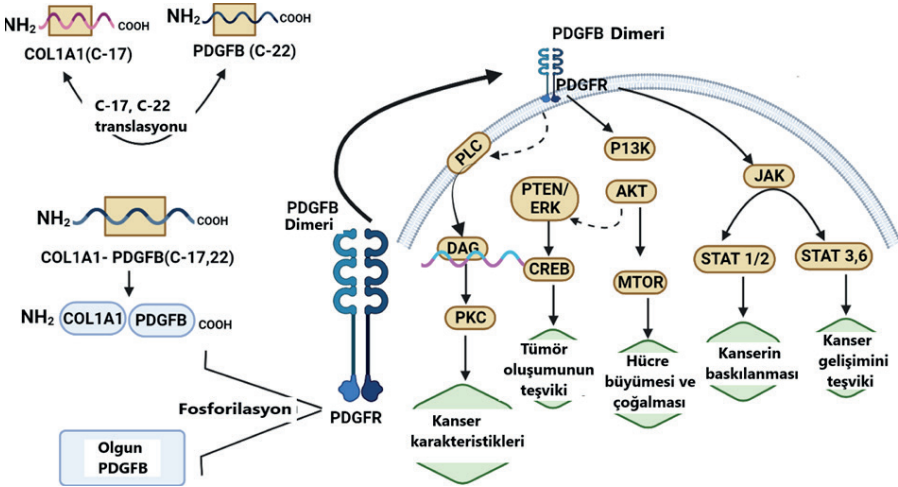


Şekil 2. Kronik miyeloid lösemi (KML) hastası kadında görülen Philadelphia kromozomu (GTG bantlama). Philadelphia kromozomu, kromozom 9 (ok) ve 22 (ok) arasındaki karşılıklı translokasyonun sonucu oluşur (29) kaynağından alınmıştır.

Filedefiya kromozomu kronik miyeloid lösemi gelişimi ile ilişkilidir ve kronik miyeloid lösemi vakalarının %90'ından fazlasında görülmektedir (30). Bu kanser tipi yavaş gelişim seyri gösterir, sonuçta anormal beyaz kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize hastalık tablosu gelişir. Genel klinik belirtileri arasında yorgunluk, kilo kaybı, ateş ve dalak büyümesi öne çıkmaktadır. Moleküler düzeyde ele alındığında $t(9;22)$ translokasyonu neticesinde 9'uncu kromozom üzerindeki ABL1 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog) geninin bir parçası 22'inci kromozom üzerindeki BCR (breakpoint cluster region) geninin bir parçası ile füzyon yapmaktadır. Sonuçta BCR-ABL1 füzyon geni oluşmaktadır. En nihayetinde oluşan anormal 22'inci kromozom, 9'uncu kromozomdan bir parça ve BCR-ABL1 füzyon geni taşımaktadır. Bu şekildeki anormal 22'inci kromozom Filedefiya (Philadelphia) kromozomu olarak adlandırılmaktadır. Bu türev kromozom adını keşfedildiği şehirden almıştır. Bu şekildeki mutasyon, somatik mutasyon olarak gelişmekte ve kalıtımla geçiş göstermemektedir. BCR-ABL1 füzyon geninin kodladığı anormal kinaz enzimi (proteini) miyeloid

hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını indüklemekte ve kronik miyeloid lösemi gelişimine yol açmaktadır. Neticede normal hücrelerin üretiminde kısıtlama gelişirken, anormal kanser hücrelerinin aşırı üretimi gerçekleşir. Akut lösemi gibi bazı hızlı gelişen kan kanserlerinde de Filedelphiya kromozomu oluşumuna rastlanmaktadır (3,31).

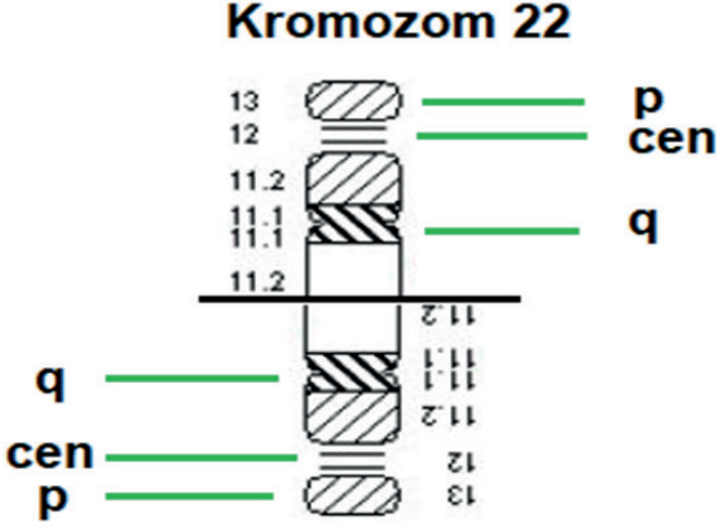
4.6. Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSB): On yedi ile 22 kromozomlar arasında meydana gelen ve sitogenetik olarak $t(17;22)$ (q22;q13) şeklinde gösterilen bir translokasyon, nadir görülen ve Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP) olarak adlandırılan bir deri kanserine yol açmaktadır. Bu translokasyon neticesinde 22'inci kromozom üzerindeki PDGFB (Platelet-Derived Growth Factor Beta) geninin bir parçası 17'inci kromozom üzerindeki COL1A1 (Collagen Type I Alpha 1) geninin bir parçası ile kaynaşmaktadır. Bu mutasyon kişinin yaşamında (somatik mutasyon) gelişir ve hücrelerinin bir kısmında görülür. Füzyon geninin kodladığı protein aktif PDGFB proteini gibi çalışır (Şekil 3), ancak füzyon COL1A1-PDGFB geni PDGFB genine ait gen aktivitesini sınırlayan DNA parçasını kaybetmiştir. Bu durumda COL1A1-PDGFB füzyon geninin aktivitesi, sadece COL1A1 genin kontrol dizi elemanları tarafından kontrol edilmektedir. Füzyon gen oluşumuna bağlı olarak oluşan yeni gen kontrol sistemi sonucunda PDGFB proteini olması gerekenden çok miktarda sentezlenir. Aşırı miktardaki PDGFB proteini hücrelerin çoğalma ve farklılaşma proseslerini olağanüstü düzeyde uyarır. Sonuçta Dermatofibrosarkoma Protuberans olarak tümör formasyonu gelişir (3,32).



Şekil 3. Şekilde PDGFB indüklediği DFSP'nin patogenezinde rol alan (kanser oluşumunu etkileyen) sinyal yolları verilmiştir. Bu şekil (33) kaynağından Türkçeleştirilmiştir.

4.7. Ewing Sarkoma: Ewing sarkoma tümörleri kemik, kıkırdak ve sinir dokularında görülmektedir. Bu olguların % 99'unda genetik aberasyonlar görülmektedir. Bu genetik aberasyonlardan en yaygın olan (olguların % 85'i) $t(11;22)(q24;q12)$ translokasyonudur. Bu translokasyon neticesinde 22 kromozom üzerindeki EWSR1 geninin bir parçası 11 kromozom üzerindeki FLI1 geninin bir parçası ile kaynaşmaktadır. Sonuçta EWSR1/FLI1 füzyon geni oluşmaktadır. Daha az yaygın olarak EWSR1 genini FLI1 ile ilişkili başka genlerle kaynaştıran farklı translokasyonlara da rastlanabilmektedir. Buna göre vakaların % 10'nunda $t(21; 22) (q22; q12)$ translokasyonu görülmektedir. FLI1 ile ilişkili başka genler arasında ERG, ETV1, ETV4 and FEV genleri sayılabilir. FLI1'inde içerisinde bulunduğu bu genler Ewing tümörleri transkripsiyon faktörleri gen ailesi olarak adlandırılan bir gen ailesinin üyeleridirler. Bu aberasyonlar somatik mutasyon tabiatında olup sadece tümör hücrelerinde görülürler. EWSR1/FLI1 füzyon geninin kodladığı protein EWS ve FLI1 proteinlerinin her ikisinin de fonksiyonlarını görebilmektedir. EWS ve FLI1 proteinleri transkripsiyon faktörleri olarak işlev görmektedirler (EWSR1 gen ekspresyonunu regüle edebildiği gibi hücre sinyalizasyonu ve RNA'nın işlenmesi süreçlerinde de görev alabilen multifonksiyonel bir proteindir), dolayısıyla EWSR1/FLI1 füzyon proteini anormal olarak bir çok geninin transkripsiyonunu aktifleştirmekte veya kapatmaktadır. Bu genlerin transkripsiyon regülasyonunun bozulması etkilenen hücrelerin kontrolsüz büyümelerine, çoğalmalarına ve yaşam sürelerinin uzamasına, dolayısıyla tümör gelişimine yol açar (3,34,35).

4.8. Kedi Gözü Sendromu (Cat-Eye Syndrome, CES): Kedi gözü sendromu, iris koloboması denen irisin içerisinde göz bebeğinin uzaması ile karakterize bir hastalıktır, bu haliyle hastanın gözü kedi gözüne benzediği için bu isim verilmiştir. Bunun dışında bu sendromu bulunan hastalarda çeşitli fenotipik özellikler görülebilmektedir. Bu özellikler arasında anal atrezi, kalp kusurları, yüz dismorfileri (hipertelorizm, aşağı yönlü palpebral fissürler, ürogenital defektler ve mental retardasyon sayılabilir. Bu hastalarda genel olarak sayı fazlası marker kromozom bulunur, bu kromozom 22'nin 22pter-22qll.2 bölgesinin invert duplikasyonundan oluşmuş disentrik bir kromozomdur (Şekil 4).



Şekil 4. Kedi gözü sendromunda görülen kromozom 22'nin 22pter-22q11.2 bölgesinin invert duplikasyonundan oluşmuş disentrik sayı fazlası marker kromozom, kalın çizgi kromozom 22 parçalarının invert şekilde yapışma bölgelerini göstermektedir, p kısa kolu, q uzun kolu ve cen sentromeri göstermektedir. Şekil yazar tarafından oluşturulmuştur, şeklin üretilmesinde (36,37) kaynaklarından faydalanılmıştır.

Dolayısıyla hastalar bu bölge bakımından tetrazomiktirler. Bunun dışında fazla marker kromozomun ring şeklinde görüldüğü, yine 22'inci kromozom içerisinde interstisyel duplikasyon şeklinde oluşan kromozom düzensizliği ile karakterize kedi gözü sendromu varyasyonları bulunmaktadır (37,38).

5. Yirmi İkinci Kromozom Üzerindeki Paralog Diziler (Dizi Benzerliği Yüksek Homolog Duplike Parçalar)

İnsan genomunda önemli oranda segmental duplikasyonlar meydana gelmiştir. Bir ile birkaç yüz kb arasında değişen büyüklüklerdeki DNA segmentlerinin duplikatif transpozisyon ile duplike olmalarına ve dolayısıyla dizi benzerliği yüksek homolog duplike parçalar halinde genomda temsil edilmelerine segmental duplikasyon denir. En önemli segmental duplikasyon olgularından biri kromozom 14'ten kromozom 22'nin en yakın perisentromerik bölgesine taşınan yaklaşık 400 kb'lik duplike dizidir. Bu duplikasyonda duplike dizi ile orijinal dizi arasındaki dizi benzerliği %99,4-%99,8 oranındadır. Bu yüksek benzerlik oranı, tüm otozomlarda duplikasyonla çoğalmış DNA segmentlerinin orijinal kopyaları ile olan benzerlik oranları göz önüne alındığında, duplikasyonla çoğalmış böylesine

büyük bir DNA segmentinde gözlenen en yüksek dizi benzerlik oranıdır. Bu şekildeki büyük duplike diziler (>100 kb) çeşitli evrimsel kökenlerden gelen farklı duplikasyon modüllerinin birleşiminden oluşmuşlardır. Bunun gibi segmental duplikasyon dizileri içerisinde genler, intronlar, ekzonlar olabilecekleri gibi Alu ve L1 elemanları gibi tekrar dizileri de bulunabilir. Bu segmental duplikasyonların hastalık gelişimi ve genomun (kromozomların) evrimi üzerine önemli etkileri olmuştur. Segmental duplikasyonlar ardışık dizi tekrarları oluşturabilecekleri gibi genoma dağılım gösteren dizi tekrarları da oluşturabilirler. Duplike dizi aynı kromozoma insersiyon yapabileceği (intrakromozomal duplikasyon) gibi farklı bir kromozoma da eklenebilir (interkromozomal duplikasyon). Genomdaki paralog (duplike diziler) diziler mayoz bölünme sırasında homolog rekombinasyon yaparak çeşitli düzensizliklere veya hastalıklara yol açabilirler. Bailey ve ark. (2002) kromozom 22 üzerindeki segmental duplike bölgelerin tespitine yönelik in silico ve FISH hibridizasyon tekniklerine dayalı bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kromozom 22 üzerinde 1 kb ve bundan daha büyük dizilere ait çok sayıda segmental duplikasyon bölgeleri bulunmaktadır. Duplike dizilerin orijinal dizilere benzerlik oranları % 95.4 düzeyindedir. Interkromozomal duplikasyon durumundakromozom 22'nin perisentromerik bölgesindeki duplike segmentlerin çoğu diğer kromozomların yine perisentromerik bölgelere lokalize olmuşlardır (perisentromerik bölgeleri ile eşleşmektedirler). Benzer şekilde, subtelomerik duplikasyon segmentlerinin büyük çoğunluğu diğer kromozomların yine subtelomerik bölgelerine yerleşmişlerdir. Kromozom 22 ile en yüksek miktarda ortak dizi yapısı gösteren kromozomlar, 2 ve 20'inci kromozomlardır. X, 5, 7, 14, 18, 19'uncu kromozomlar ise kromozom 22'ye ait hiçbir duplike segment (10 kb'dan büyük ortak dizi) taşımamaktadırlar. Anlaşılabacağı üzere diğer kromozomlar belli sayılarda kromozom 22 ile eşleşen duplike segmentler taşımaktadırlar. Buna karşın intrakromozomal duplikasyonların çoğunluğunda duplike DNA segmentleri kromozom kollarının proksimal üçte birlik bölgelerine yerleşmişlerdir. Duplikasyon neticesinde ekzon-intron içeren duplikonlar yeni transkriptler de oluşturabilmektedirler. Duplike olan segmentlerin yeni lokasyonlarda yan yana lokalize olmaları farklı ekzonların bir araya gelerek yeni transkriptler oluşturmalarının olası mekanizmasını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durumda ekzon karışması (Exon shuffling) olayına benzer şekilde mozaik transkriptler ortaya çıkabilmektedir. Bailey ve ark. (2002) kromozom 22 üzerinde segmental duplikasyon mekanizması ile 11 yeni veya modifiye transkriptin oluşmuş olduğunu tespit etmişlerdir. Kromozom 22 ile ilişkili yeni transkriptlerin oluşumuna, 5'inci kromozom üzerinde bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-ilişkili protein 5 (LRP5) geninin ilk

9 ekzonunun duplike olması ve duplike kopyanın kromozom 22 üzerine lokalize olması neticesinde oluşan yeni transkriptler örnek olarak verilebilir. Duplike segmentin kromozom 22 üzerindeki kopyası bir çok transkripti kodlar. Bu transkriptlerden birisi LRP5 geninin 5-9'uncu ekzonlarını içeren ve 252 amino asitlik bir proteini kodlayan yeni transkripttir. Yine tespit edilmiş bir BCR duplikasyonunda, oluşan yeni kopya (duplikon kopyası) zıt yönde transkribe edilen 428 aminoasitlik okuma çerçevesi olan yeni bir transkript üretmiştir (39). Yine 22q11.2 bölgesine lokalize immünooglobulin lambda (IGL) lokusu duplikasyon ile değişmiştir. Buna göre IGL lokusuna duplikasyon ile en az beş yeni değişken bölge ve bir yeni sabit bölge eklendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (39,40). Bu mekanizmaya benzer şekilde kromozom 22 ile ilişkili tam gen duplikasyonları, bir başka deyişle mevcut gen ailesine yeni üyeler katan gen duplikasyonları da tespit edilmiştir. Buna örnek olarak DiGeorge kiritik bölge 6 (DGCR6) genleri ve RETfinger protein-benzeri (RFLP) genler örnek verilebilir. Yine forbolin ve kristalin gen ailelerine parsiyel gen duplikasyonu mekanizması ile yeni genler eklenmiştir. Bu gen ailelerinde oluşan yeni duplike diziler alternatif splicing ve yeni ekzonların eklenmesi mekanizmaları ile değişime uğramışlardır. Bu tip duplikasyonlar ardışık kopyalar oluşturabildikleri gibi genoma dağılım gösteren (interspers) kopyalar da oluşturabilmektedirler (39).

Sonuç

Kromozom 22'nin DNA dizi içeriği (fiziksel dizi yapısı) detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Bu kromozomun DNA içeriğinin özellikleri ve işlevleri hakkında önemli görülen hususlar bu bölümde tartışılmıştır. Kromozom 22'nin mozaik olmayan anöploidilerinin kahir ekseriyeti mozaik formdadır. Çünkü kromozom kromozom 22'nin komplit anöploidileri yaşamla çok büyük oranda bağdaşmamaktadır. Kromozom 21 ile yakın büyüklükte olmasına karşın trizomilerinin kahir ekseriyetinin intrauterin yaşam evresinin tamamlayamaması (yaşamla bağdaşmaması) dikkat çekicidir. Bu da kromozom 22'yi oluşturan genetik materyalin yaşam açısından çok önemli olduğunu göstermektedir. Kromozom 22'yi içeren translokasyonların (Filedelfiya kromozomunu oluşturan t(9;22)(q34;q11) translokasyonu ve Dermatofibrosarkoma Protuberans hastalığı ile ilişkili t(17;22)(q22;q13) translokasyonu gibi) çeşitli hastalıkların seyri ile ilişkili olması, yine kromozom 22 üzerinde oluşan delesyonlar ve duplikasyonların çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmaları; bu kromozom ile ilgili çalışmaları tıbbi tanı açısından da önemli hale getirmektedir. Kromozom üzerinde bulunan gen ve psödogen dizileri büyük oranda tespit edilmişlerdir, ancak yine de bir transkript kodlama özelliği olan ve henüz bu özelliği keşfedilmemiş yeni dizilerin bulunması olasılığı vardır.

Kaynaklar

1. Dunham, I., Hunt, A., Collins, J. et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 402, 489–495 (1999). <https://doi.org/10.1038/990031>
2. Erişim: <https://www.genome.gov/25520396/online-education-kit-1999-chromosome-22> Erişim tarihi: 11.02.2025
3. Erişim: <https://medlineplus.gov/genetics/chromosome/22/> Erişim tarihi: 11.02.2025
4. Kim, JH., Noskov, V.N., Ogurtsov, A.Y. et al. The genomic structure of a human chromosome 22 nucleolar organizer region determined by TAR cloning. *Sci Rep* 11, 2997 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82565-x>
5. Ran Lin, Carl C. Correll, Arlen W. Johnson, Chapter Five - In vitro characterization of Dhr1 from *Saccharomyces cerevisiae*, Editor(s): Michael A. Trakselis, *Methods in Enzymology*, Academic Press, Vol. 673, 2022, Pages 77-101, <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2022.03.058>
6. Erişim:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_Genome_Poster_2009_from_Gene_Gateway.png; Erişim tarihi: 05-10-2024
7. Erişim: https://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=22 Erişim tarihi: 05-10-2024)
8. Yu, Shihua; Graf, William D.b; Shprintzen, Robert J.c. Genomic disorders on chromosome 22. *Current Opinion in Pediatrics* 24(6):p 665-671, December 2012. | DOI: 10.1097/MOP.0b013e328358acd0.;
9. Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zollner U, Fricauff E, Wirbelauer J, Grimm T, Schmid M. Live-born trisomy 22: patient report and review. *Mol Syndromol*. 2013 Jan;3(6):262-9. doi: 10.1159/000346189.
10. Nicholl RM, Grimsley L, Butler L, Palmer RW, Rees HC, Savage MO, Costeloe K. Trisomy 22 and intersex. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994 Jul;71(1):F57-8. doi: 10.1136/fn.71.1.f57
11. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, Amato S, Tartaglia N, Berg J, Sutton VR, Lalani SR, Chinault AC, Cheung SW, Lupski JR, Patel A. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008 Jan;82(1):214-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.014.;
12. Coppinger J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Shane K, Atkin JF, Asamoah A, Leland R, Weaver DD, Lansky-Shafer S, Schmidt K, Feldman H, Cohen W, Phalin J, Powell B, Ballif BC, Theisen A, Geiger E, Halde-man-Englert C, Shaikh TH, Saitta S, Bejjani BA, Shaffer LG. Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21-q11.23 distal

- to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. *Hum Mol Genet.* 2009 Apr 15;18(8):1377-83. doi: 10.1093/hmg/ddp042
13. Severien C, Felix S, Bartholomé K. Ring chromosome 22: a case report. *Klin Padiatr.* 1991 Nov-Dec;203(6):467-9. doi: 10.1055/s-2007-1025476; Phelan, K. (2024). Ring Chromosome 22. In: Li, P., Liehr, T. (eds) *Human Ring Chromosomes*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-47530-6_26.
 14. Ishmael HA, Cataldi D, Begleiter ML, Pasztor LM, Dasouki MJ, Butler MG. Five new subjects with ring chromosome 22. *Clin Genet.* 2003 May;63(5):410-4. doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00064.x
 15. Erişim: <https://rarediseases.org/rare-diseases/chromosome-22-ring/> Erişim tarihi: 06-03-2025
 16. Erişim: <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2022/Ring%2022%20FTNW.pdf> Erişim tarihi: 06-03-2025.
 17. Erişim: <https://www.nidcd.nih.gov/health/vestibular-schwannoma-acoustic-neuroma-and-neurofibromatosis#ref1> Erişim tarihi: 05-03-2025;
 18. Ghalavand MA, Asghari A, Farhadi M, Taghizadeh-Hesary F, Garsasbi M, Falah M. The genetic landscape and possible therapeutics of neurofibromatosis type 2. *Cancer Cell Int.* 2023 May 23;23(1):99. doi: 10.1186/s12935-023-02940-8.
 19. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, Monda E, Caiazza M, Signore G, Esposito A, Baban A, Versacci P, Putotto C, Marino B, Pignata C, Cirillo E, Giardino G, Sarubbi B, Limongelli G, Russo MG. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2022 Jan;18(1):155-164. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.009.
 20. Guna A, Butcher NJ, Bassett AS. Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):18. doi: 10.1186/s11689-015-9113-x
 21. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> Erişim tarihi: 11-02-2025.
 22. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549798/> Erişim tarihi: 05-03-2025.
 23. Erişim: <https://omim.org/entry/608363> Erişim tarihi: 12.02.2025.
 24. Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, Jonveaux P, Philippe A, Bourrouillou G, de Martinville B, Delobel B, Vallee L, Croquette MF, Mattei MG. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* 2003 Sep;40(9):690-6. doi: 10.1136/jmg.40.9.690).
 25. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> Erişim tarihi: 14-02-2025).

26. Wilson HL, Crolla JA, Walker D, Artifoni L, Dallapiccola B, Takano T, Vasudevan P, Huang S, Maloney V, Yobb T, Quarrell O, McDermid HE. Interstitial 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. *Eur J Hum Genet.* 2008 Nov;16(11):1301-10. doi: 10.1038/cjhg.2008.107).
27. Erişim: <https://omim.org/entry/606232/> Erişim tarihi: 14-02-2025.
28. Koç A, Karaer K, Ergün MA, Yirmibeş-Karaoğuz M, Kan D, Cansu A, Perçin F. A case with a ring chromosome 22. *The Turkish Journal of Pediatrics,* 2008; 50: 193-196.
29. Erişim: <https://www.sciencephoto.com/media/95220/view/philadelphia-chromosome-abnormality> Erişim tarihi: 25-02-2025.
30. Achkar WA, Wafa A, Ali BY, Manvelyan M, Liehr T. A rare chronic myeloid leukemia case with Philadelphia chromosome, BCR-ABL e13a3 transcript and complex translocation involving four different chromosomes. *Oncol Lett.* 2010 Sep;1(5):797-800. doi: 10.3892/ol_00000139
31. Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J Clin Invest.* 2007 Aug;117(8):2033-5. doi: 10.1172/JCI31771
32. Choudhary HB, Mandlik DS, Magre MS, Mohanto S, Ahmed MG, Singh BK, Mishra AK, Kumar A, Mishra A, Venkatachalam T, Chopra H. Molecular pathways and therapeutic strategies in dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): unravelling the tumor's genetic landscape. *EXCLI J.* 2024 May 14;23:727-762. doi: 10.17179/excli2024-7164.
33. Singh H, Choudhary HB, Mandlik DS, Magre MS, Mohanto S, Ahmed MG, Singh BK, Mishra AK, Kumar A, Mishra A, Venkatachalam T, Chopra H. Molecular pathways and therapeutic strategies in dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): unravelling the tumor's genetic landscape. *EXCLI J.* 2024 May 14;23:727-762. doi: 10.17179/excli2024-7164
34. Golhar A, Ray S, Haugk B, Singhvi SK. Cytogenetically confirmed primary Ewing's sarcoma of the pancreas. *BMJ Case Rep.* 2017 May 4;2017:bcr2017219219. doi: 10.1136/bcr-2017-219219; Stephenson, C. F., Bridge, J. A., & Sandberg, A. A. (1992). Cytogenetic and pathologic aspects of Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Human Pathology,* 23(11), 1270–1277. doi:10.1016/0046-8177(92)90295-e
35. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genec/> Erişim tarihi: 27-02-2025.
36. Mantzouratou A, Mania A, Apergi M, Laver S, Serhal P, Delhanty J. Meiotic and mitotic behaviour of a ring/deleted chromosome 22 in human embryos determined by preimplantation genetic diagnosis for a maternal carrier. *Mol Cytogenet.* 2009 Jan 23;2:3. doi: 10.1186/1755-8166-2-3

37. Erişim:<https://rarechromo.org/media/information/Chromosome%2022/Cat%20eye%20syndrome%20CES%20QFN.pdf> Erişim tarihi: 28-02-2025.
38. Mears AJ, el-Shanti H, Murray JC, McDermid HE, Patil SR. Minute supernumerary ring chromosome 22 associated with cat eye syndrome: further delineation of the critical region. *Am J Hum Genet.* 1995 Sep;57(3):667-73.
39. Bailey JA, Yavor AM, Viggiano L, Misceo D, Horvath JE, Archidiacono N, Schwartz S, Rocchi M, Eichler EE. Human-specific duplication and mosaic transcripts: the recent paralogous structure of chromosome 22. *Am J Hum Genet.* 2002 Jan;70(1):83-100. doi: 10.1086/338458.
40. Frippiat JP, Williams SC, Tomlinson IM, Cook GP, Cherif D, Le Paslier D, Collins JE, Dunham I, Winter G, Lefranc MP. Organization of the human immunoglobulin lambda light-chain locus on chromosome 22q11.2. *Hum Mol Genet.* 1995 Jun;4(6):983-91. doi: 10.1093/hmg/4.6.983.

