



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



OLGU 1

16:00-16:30

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

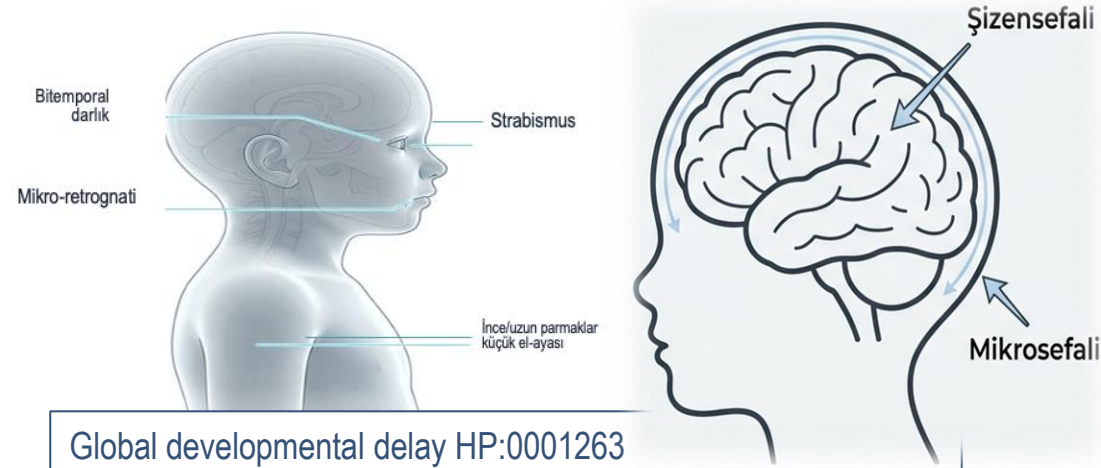
Oturum Başkanları: Dr. Hasan TEKGÜL, Dr. Hilal AYDIN, Dr. Sevim TÜRAY

Konuşmacı: Dr.Pınar GENÇPINAR, Dr. Günce BAŞARIR

ÇOCUK NÖROLOJİDE GENETİK OKURYAZARLIK KURSU (İnteraktif Kurs)

OLGU 1

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri



Global developmental delay HP:0001263
Intellectual disability, moderate HP:0002342
Motor delay HP:0001270
Seizure HP:0001250
Cortical dysplasia HP:0002539
Closed-lip schizencephaly HP:0010637
Microcephaly HP:0000252
Abnormal facial shape / Dysmorphic facies HP:0001999
Bitemporal narrowing HP:0000341
Micrognathia HP:0000347
Dental malocclusion HP:0000689
Small foot HP:0001773
Small hand HP:0200055
Strabismus HP:0000486

Öykü

11 yaş, kız hasta. Term doğum. NICU öyküsü yok. Anne ve baba 3. derece kuzen.

Klinik profil

Motor ve zihinsel gelişim basamaklarında belirgin gerilik; orta-ağır entelektüel yetersizlik.

Nörolojik fenotip

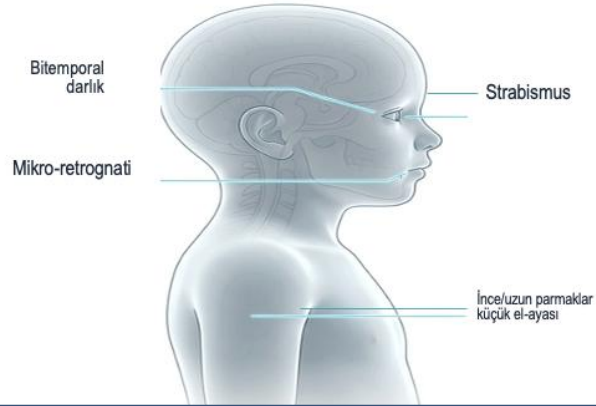
Dirençli jeneralize epilepsi; 4–5 yaş başlangıç, miyoklonik vasıfta, günlük nöbetler.

Kraniyal MRG – kritik bulgu

Kapalı tip şizensefali (sağ perirolandik) ve posterior insular bölgeye uzanan polimikrogiri/kortikal displazi.

Dismorfik özellikler

Mikrosefali, bitemporal darlık, mikro-retrognati/dental maloklüzyon, küçük el-ayası ve strabismus.



Microcephaly HP:0000252

Abnormal facial shape / Dysmorphic facies HP:0001999

Bitemporal narrowing HP:0000341

Micrognathia HP:0000347

Dental malocclusion HP:0000689

Small foot HP:0001773

Small hand HP:0200055

Strabismus HP:0000486

Tanısal Süreç

Global developmental delay HP:0001263
Intellectual disability, moderate HP:0002342
Motor delay HP:0001270
Seizure HP:0001250
Cortical dysplasia HP:0002539
Closed-lip schizencephaly HP:0010637
Microcephaly HP:0000252
Abnormal facial shape / Dysmorphic facies
HP:0001999
Bitemporal narrowing HP:0000341
Micrognathia HP:0000347
Dental malocclusion HP:0000689
Small foot HP:0001773
Small hand HP:0200055
Strabismus HP:0000486

Karyotip

normal

Mikroarray

normal

WES

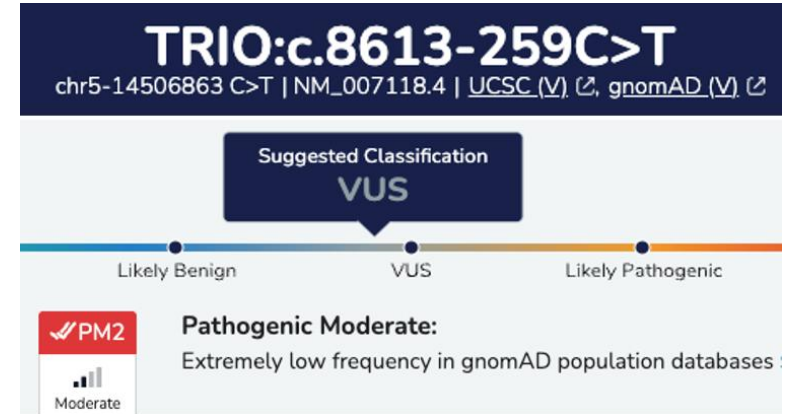
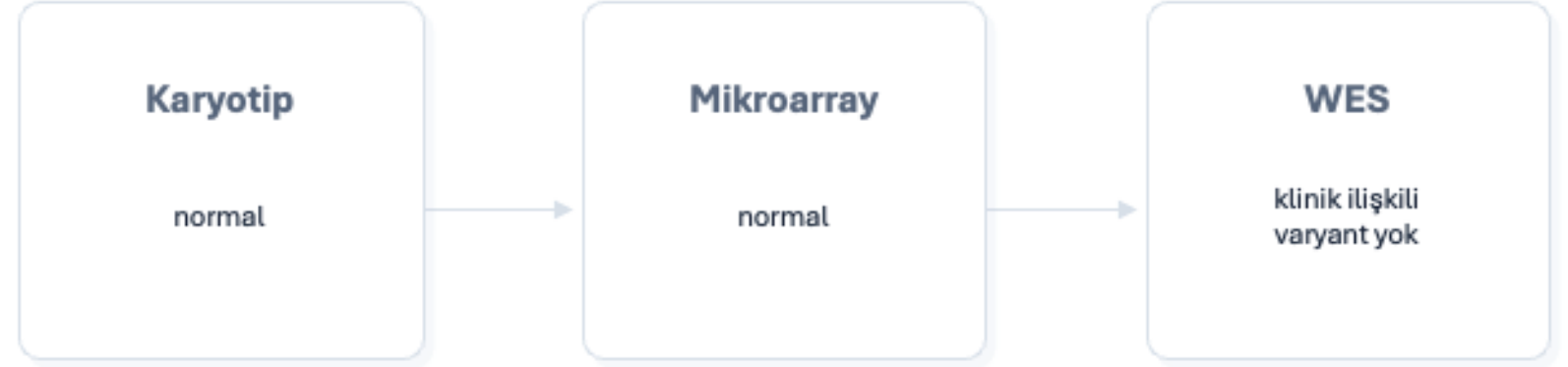
klinik ilişkili
varyant yok

Peki, şimdi?



Tanısal Süreç

Global developmental delay HP:0001263
Intellectual disability, moderate HP:0002342
Motor delay HP:0001270
Seizure HP:0001250
Cortical dysplasia HP:0002539
Closed-lip schizencephaly HP:0010637
Microcephaly HP:0000252
Abnormal facial shape / Dysmorphic facies
HP:0001999
Bitemporal narrowing HP:0000341
Micrognathia HP:0000347
Dental malocclusion HP:0000689
Small foot HP:0001773
Small hand HP:0200055
Strabismus HP:0000486



WES protein-kodlayan ekzonlara odaklanır; derin intronik, kanonik splice bölgesi dışındaki etkili değişiklikler WES kapsamında kalmayabilir. **WGS** bu alanı görünür kıldı

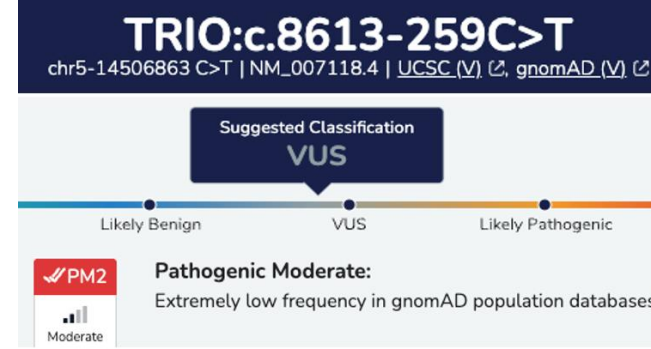
OLGU 1

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Tanısal Süreç

Trio-WGS

TRIO derin
intronik varyant



+

PS2

De novo

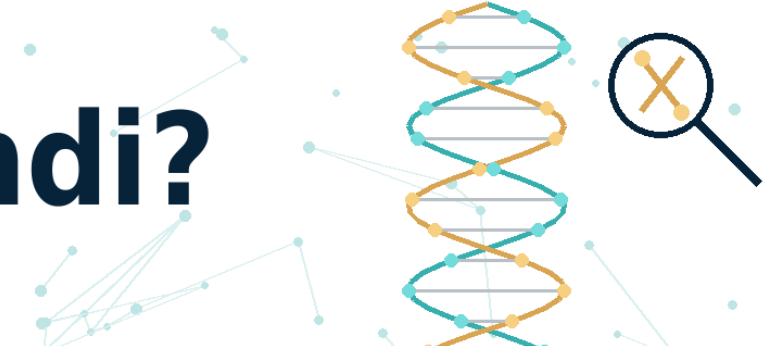
Segregasyon
analizi

SONUÇ:

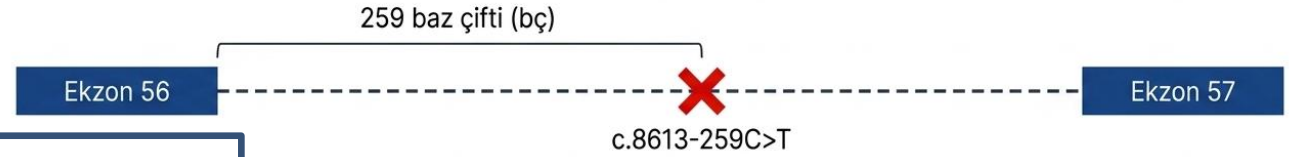
	Gen Bilgisi Transkript No	Varyant Bilgisi	Zigosite	Varyant Yorumu	OMIM Fenotipi
1	<i>TRIO</i> NM_007118.4	hg38 chr5-14506863 C>T c.8613-259C>T Ekzon 56 Intronik varyant	Heterozigot	Muhtemel Patojenik (PM2, PS2)	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 44, with microcephaly Otozomal dominant (MIM #617061) Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 63, with macrocephaly Otozomal dominant (MIM #618825)

Gen	TRIO
Transkript	NM_007118.4
Referans	hg38 / chr5:14,506,863 C>T
HGVS	c.8613-259C>T
Zigosite	Heterozigot
Kalıtım	Anne-babada yok: de novo
Sınıf	Muhtemel patojenik (PM2, PS2)

Tanısal Süreç

Peki, şimdi?

Derin İntronik Varyantın Etkisi Nasıl Kanıtlanır?



SONUÇ:

	Gen Bilgisi Transkript No	Varyant Bilgisi	Zigosite	Varyant Yorumu	OMIM Fenotipi
1	<i>TRIO</i> NM_007118.4	hg38 chr5-14506863 C>T c.8613-259C>T Ekzon 56 İntronik varyant	Heterozigot	Muhtemel Patojenik (PM2, PS2)	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 44, with microcephaly Otozomal dominant (MIM #617061) Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 63, with macrocephaly Otozomal dominant (MIM #618825)

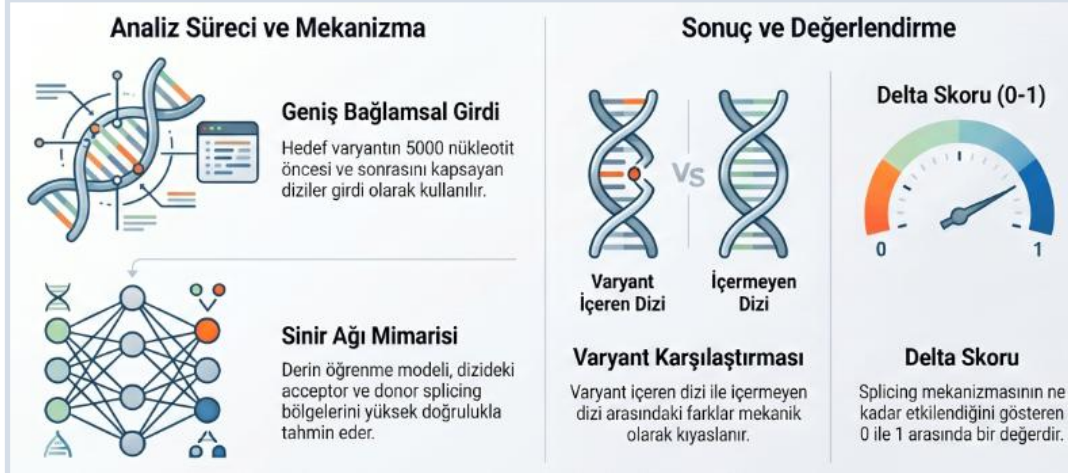
**Ekzondan tam 259 baz çifti uzakta,
“karanlık” intronik bölgede yer alan
tek bir nükleotid değişimi
(c.8613-259C>T), protein yapısını
nasıl bozabilir?**

**Ekzondan tam 259 baz çifti uzakta,
“karanlık” intronik bölgede yer alan
tek bir nükleotid değişimi
(c.8613-259C>T), protein yapısını
nasıl bozabilir?**

In-silico biyoinformatik araçlar

Illumina/SpliceAI

A deep learning-based tool to identify splice variants



Derin İntronik Varyant;
WGS ile saptanan c.8613-259C>T varyantı ekzonların uzağında yer aldığından, protein üzerindeki etkisi başlangıçta belirsizdi

In-Silico Araçların Rolü (SpliceAI)

Yapılan değerlendirmede, varyantın splicing mekanizmasına etkisi için çok yüksek bir skor (**SpliceAI = 0.94**) elde edildi

Varyantın transkript düzeyindeki etkisini görmek için

RNA-seq

RNA-seq

Kan RNA izolasyonu

Periferik kandan RNA elde edilir; ifade edilen transkriptler yakalanır.

cDNA / kütüphane

RNA, sekanslanabilir kütüphaneye dönüştürülür.

RNA-seq okuma

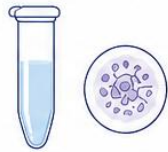
Transkriptlerden gelen okuma dizileri üretilir.

Splice analizi

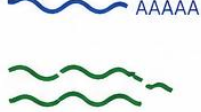
Ekzon-ekzon bağlantıları, intron retention ve anormal junction'lar değerlendirilir.

RNA-seq İLE NELER ANALİZ EDİLİR?

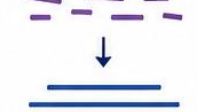
- Gen ekspresyon düzeyleri (TPM, FPKM)
- Diferansiyel gen ekspresyonu
- Alternatif splicing varyantları
- Füzyon genleri
- Non-coding RNA'lar (miRNA, lncRNA vb.)

1
RNA İZOLASYONU

Hedef dokudan total RNA elde edilir. RNA bütünlüğü kritiktir (RIN skoru).

2
mRNA SEÇİMİ
veya rRNA
UZAKLAŞTIRMA

Poly-A tail üzerinden mRNA seçilir veya rRNA depletion yapılır.

3
FRAGMENTASYON
ve cDNA SENTEZİ

RNA parçalanır ve ters transkripsiyon ile cDNA sentezlenir.

4
KÜTÜPHANE
HAZIRLIĞI
(LIBRARY PREP)

Adaptörler eklenir ve PCR ile çoğaltılarak kütüphane oluşturulur.

5
DİZİLEME
(SEQUENCING)

Genellikle Illumina platformları kullanılır. Çıktı: milyonlarca kısa "read".

6
BİYİNFORMATİK
ANALİZ

- Referans genome hizalama
- Ekspresyon kantifikasyonu
- Diferansiyel gen ekspresyonu
- Alternatif splicing analizi
- Fonksiyonel analiz

RNA-seq

Kan RNA izolasyonu

Periferik kandan RNA elde edilir; ifade edilen transkriptler yakalanır.

cDNA / kütüphane

RNA, sekanslanabilir kütüphaneye dönüştürülür.

RNA-seq okuma

Transkriptlerden gelen okuma dizileri üretilir.

Splice analizi

Ekzon-ekzon bağlantıları, intron retention ve anormal junction'lar değerlendirilir.

- Splice Kusuru ve Psödoekzon Oluşumu**

RNA-seq analizi, bu varyantın 118 baz çifti gerisinde yeni bir "**acceptor**" bölge kazanımına neden olduğunu kesin olarak gösterdi. Normalde atılması gereken intronik bir bölgenin mRNA içinde kalarak bir **psödoekzon** (intron kalıntısı) oluşturmaya yol açıyordu.

- Protein Düzeyinde Beklenen Etki**

Bu psödoekzonun başında yeni bir "stop kodon" oluşuyordu.

Bu durum, üretilen TRIO proteininin kısaltmış kalmasına sebep olmaktaydı

IGV

SONUÇ:

	Gen Bilgisi Transkript No	Varyant Bilgisi	Zigosite	Varyant Yorumu	OMIM Fenotipi
1	TRIO NM_007118.4	hg38 chr5-14506863 C>T c.8613-259C>T Ekzon 56 Intronik varyant	Heterozigot	Muhtemel Patojenik (PM2, PS2)	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 44, with microcephaly Otozomal dominant (MIM #617061) Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 63, with macrocephaly Otozomal dominant (MIM #618825)



IGV NE İŞE YARAR?

**Varyant doğrulama**

Varyantın gerçekten var olup olmadığını okuma (read) seviyesinde doğrularsınız.

**Coverage analizi**

İlgili bölgede yeterli okuma var mı, yoksa yanlış negatif mi?

**Zigosite değerlendirme**

Homozigot / heterozigot ayrımını görsel olarak yapmanıza yardımcı olur.

**Artefakt ayırımı**

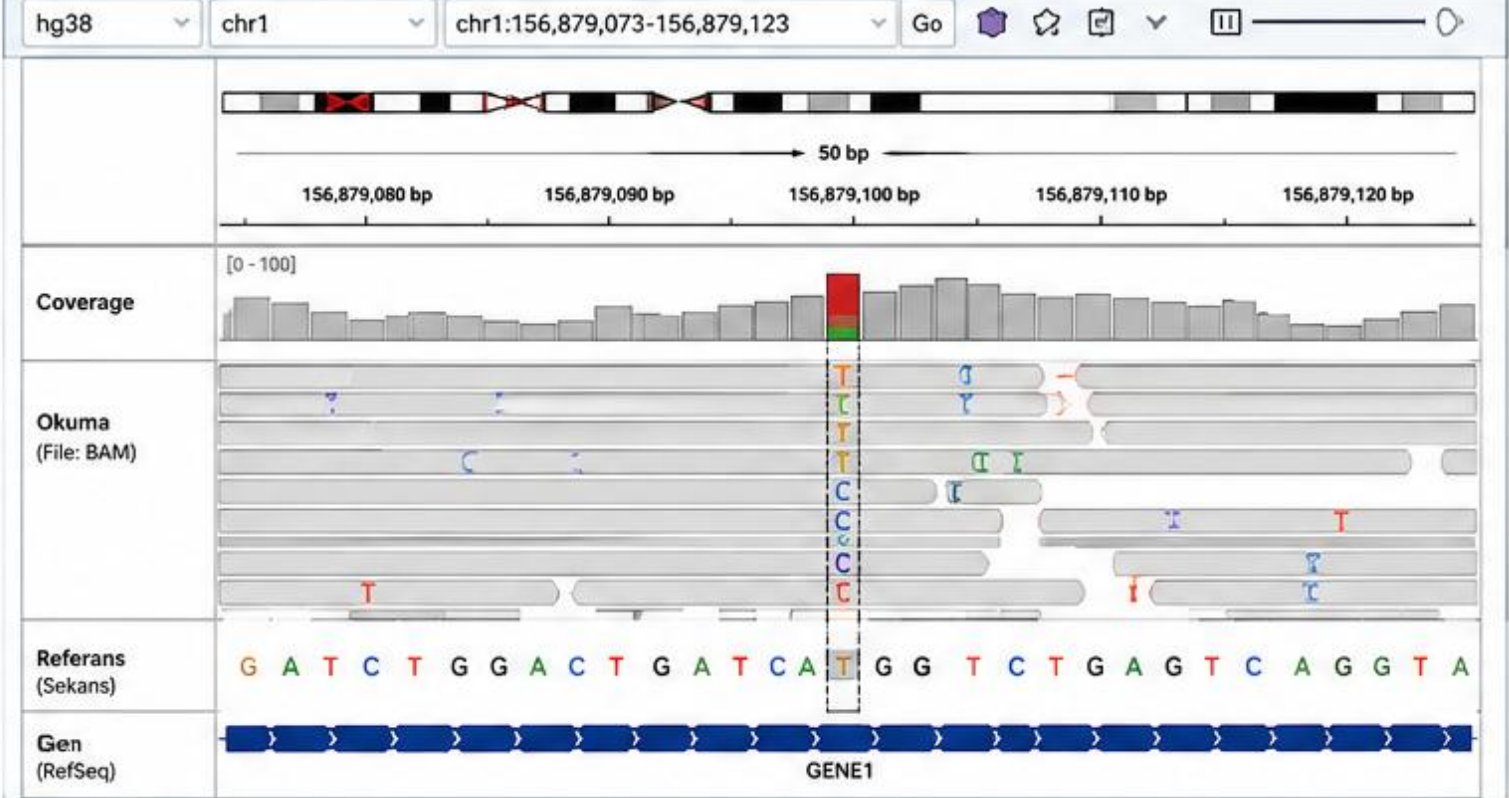
Sekans hatası mı yoksa gerçek varyant mı ayırt etmenizi sağlar.

**CNV ve delesyon/duplikasyon**

Coverage düşüşü veya artışı ile kaba değerlendirme yapılabilir.



IGV EKRANI NASIL GÖRÜNÜR?



IGV

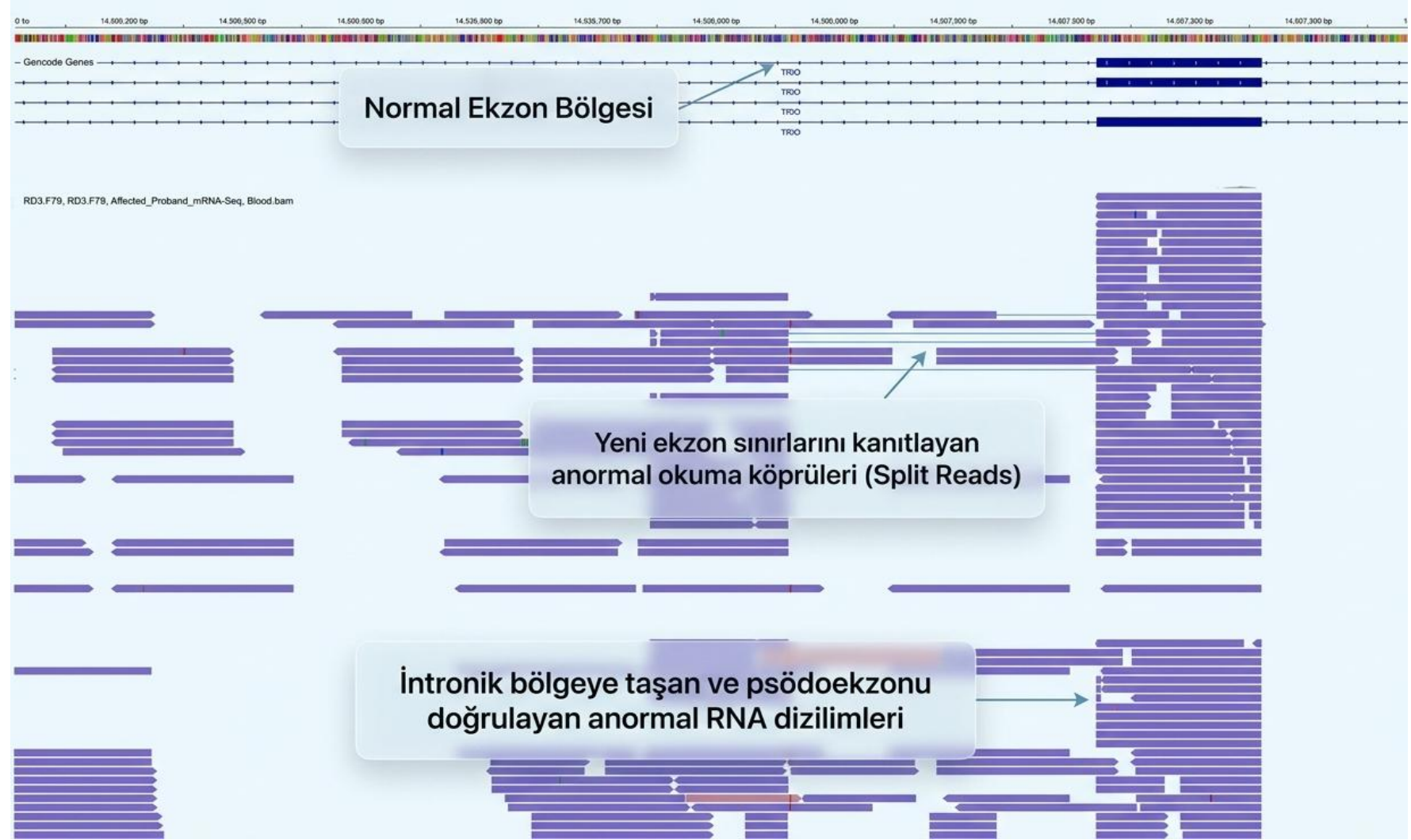
Integrative Genomics Viewer

OLGU 1

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

RNA-seq

TRIO lokusunda
psödoekzonu
destekleyen
split-read
hizalanmaları
(IGV)



RNA-seq

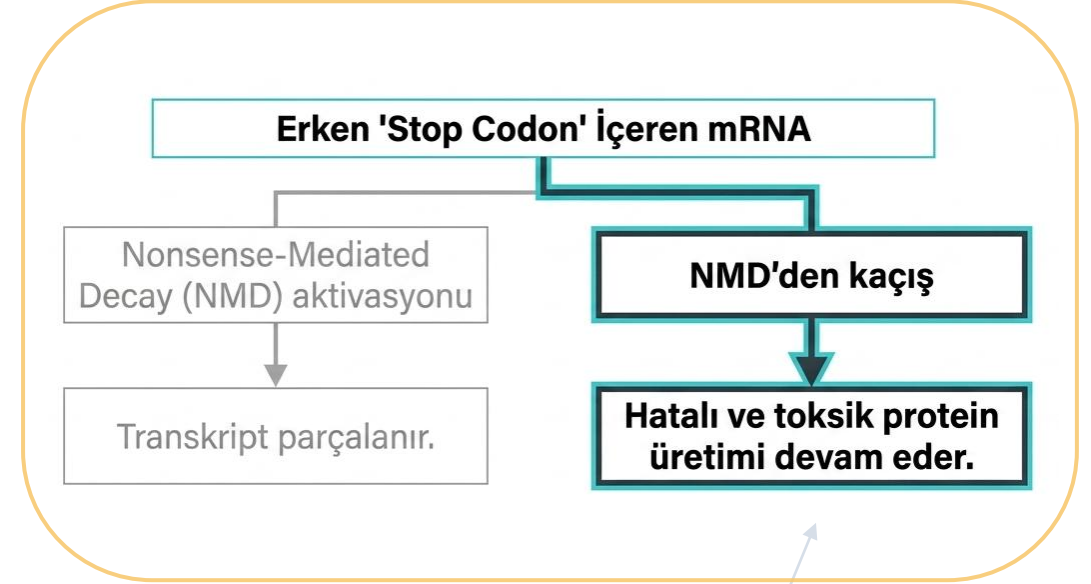
En kritik bulgu !

Nonsense-Mediated Decay (NMD)'den kaçış

Normalde hücre, erken stop kodonu içeren hatalı mRNA'ları **NMD** mekanizması ile parçalayarak yok eder.

Ancak bu hastada **IGV (Integrative Genomics Viewer)** yazılımındaki RNA-seq okumalarına (bam dosyalarına) bakıldığında,

- intron altında hala genetik okumaların (reads) olduğu;
- hatalı transkriptin NMD'ye gitmediği ve parçalanmadan hücrede kaldığı;
- böylece dominant negatif veya fonksiyon kaybı (loss-of-function) yoluyla patojenik etkiye yol açtığı görüldü.



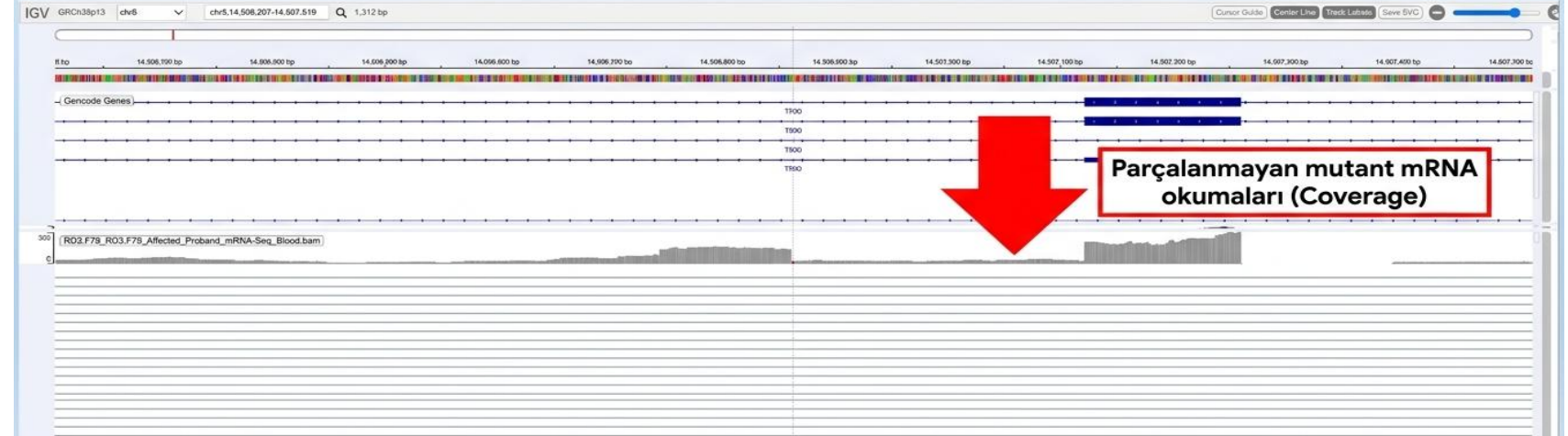
OLGU 1

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

RNA-seq

Okuma derinliği
(Coverage) analizi
(IGV)

Eğer NMD gerçekleşmiş olsaydı, bu intronik bölgede okuma sinyali (read) izlenmeyecek, grafik tamamen düz olacaktı.



Okuma var;
NMD'ye gitmiyor

OLGU 1

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Klinik

Gelişimsel gerilik
Dirençli epilepsi
Dismorfik görünüm
Kortikal gelişim
malformasyonu

Genom

TRIO c.8613-259C>T
Heterozigot
De novo
Popülasyonda çok nadir

Transkript

Kriptik acceptor
Psödoekzon/intron retention
Stop kodon
Okuma kanıtı mevcut

Sonuç



Derin intronik varyantın neden olduğu psödoekzon ve NMD'den kaçış mekanizması gösterilmiş ve patojenite mekanizması ortaya konmuştur.

Gen	TRIO
Transkript	NM_007118.4
Referans	hg38 / chr5:14,506,863 C>T
HGVS	c.8613-259C>T
Zigosite	Heterozigot
Kalıtım	Anne-babada yok: de novo
Sınıf	Muhtemel patojenik (PM2, PS2)

PM2

Popülasyon veritabanlarında çok nadir

PS2

De novo

PS3

RNA-seq fonksiyonel

LP

P

NEXT →

OLGU 2



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



OLGU 2

16:00-16:30

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Oturum Başkanları: Dr. Hasan TEKGÜL, Dr. Hilal AYDIN, Dr. Sevim TÜRAY

Konuşmacı: Dr. Pınar GENÇPINAR, Dr. Günce BAŞARIR

ÇOCUK NÖROLOJİDE GENETİK OKURYAZARLIK KURSU (İnteraktif Kurs)



Global developmental delay HP:0001263
Neurodevelopmental delay HP:0012758
Motor delay HP:0001270; Inability to walk HP:0002540
Absent speech HP:0001344
Seizure HP:0001250
Generalized hypotonia HP:0001290
Poor head control HP:0002421
Oculomotor apraxia HP:0000657
Delayed myelination HP:0012448
Microcephaly HP:0000252; Ptosis HP:0000508
Low-set ears HP:0000369; Hypertelorism HP:0000316
Thin vermilion border HP:0000233; Inverted nipples HP:0003186
Rocker bottom foot HP:0001838; Pes cavus HP:0001761

Öykü

3 yaş, kız hasta. Term doğum. NICU öyküsü yok. Anne ve baba 1. derece kuzen

Klinik profil

Global nöromotor gelişim geriliği.

Nörolojik fenotip

Dirençli jeneralize epilepsi; 3 yaşında başlangıç, aksiyel hipotoni, baş kontrolü yok, okülomotor apraksi, alt ekstremitelerde hipertoni.

Kraniyal MRG

Gecikmiş miyelinizasyon

Dismorfik özellikler

Mikrosefali, ptozis, düşük kulaklar, hipertelorizm, üst ince dudak, meme başı içe çökük; rocker-bottom ayaklar, pes cavus deformitesi



Global developmental delay HP:0001263

Neurodevelopmental delay HP:0012758

Motor delay HP:0001270; Inability to walk HP:0002540

Absent speech HP:0001344

Seizure HP:0001250

Generalized hypotonia HP:0001290

Poor head control HP:0002421

Oculomotor apraxia HP:0000657

Delayed myelination HP:0012448

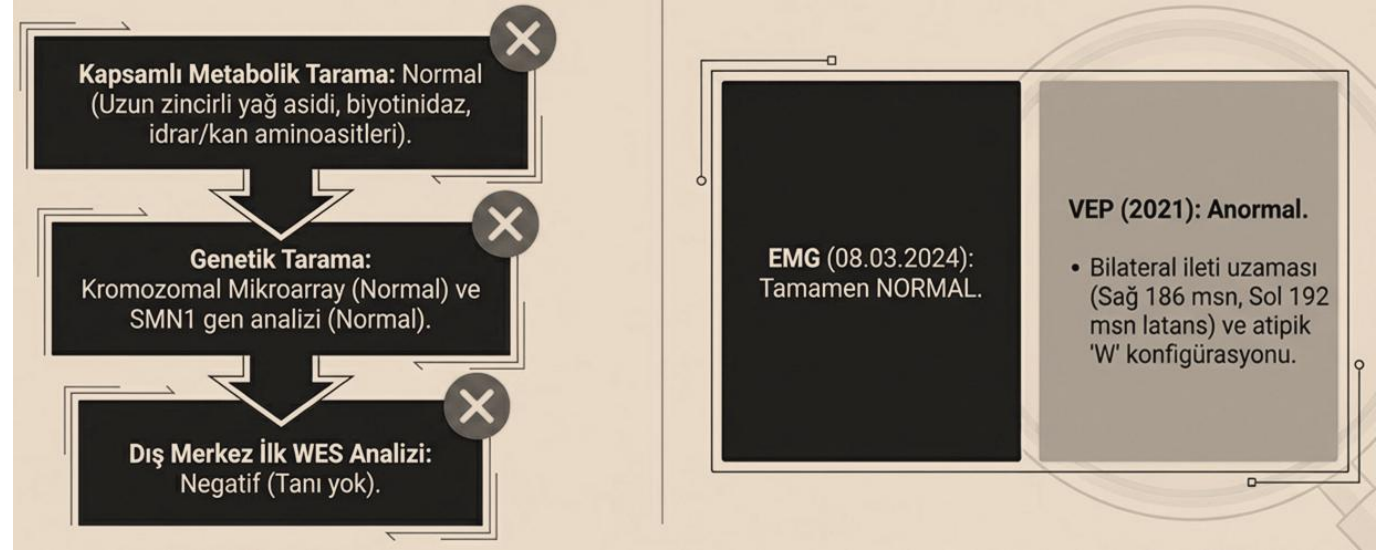
Microcephaly HP:0000252; Ptosis HP:0000508

Low-set ears HP:0000369; Hypertelorism HP:0000316

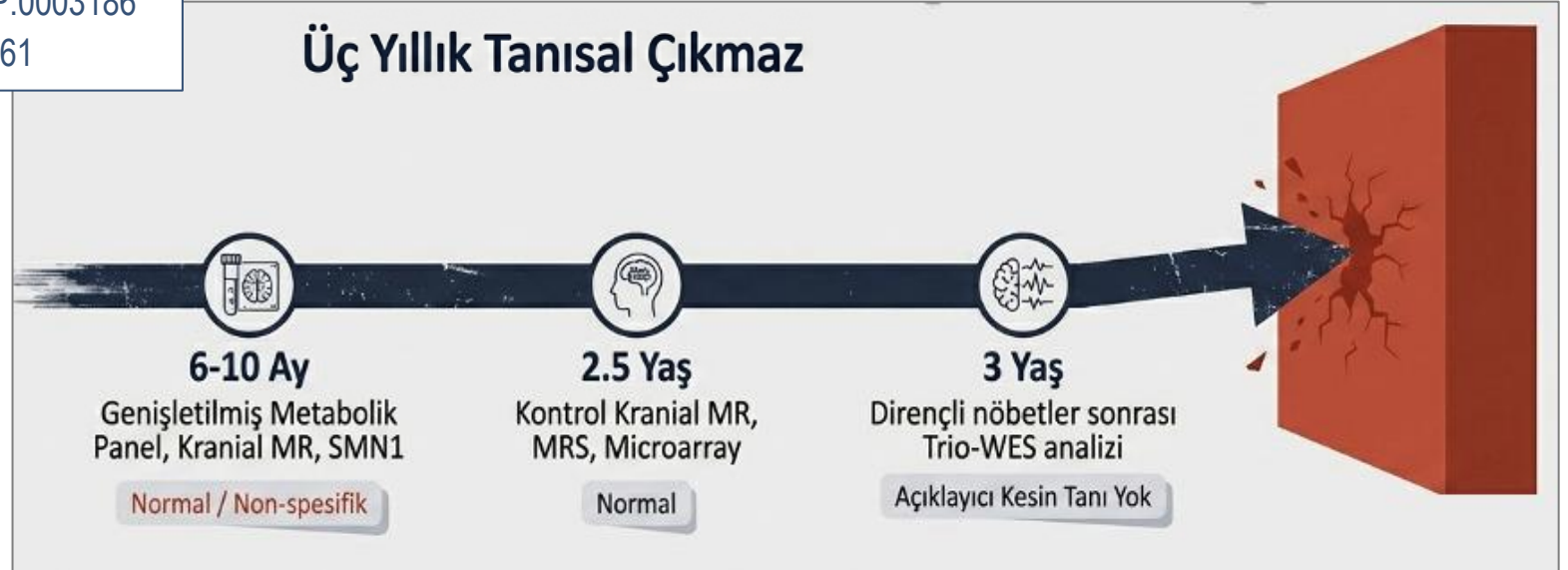
Thin vermilion border HP:0000233; Inverted nipples HP:0003186

Rocker bottom foot HP:0001838; Pes cavus HP:0001761

Global developmental delay HP:0001263
 Neurodevelopmental delay HP:0012758
 Motor delay HP:0001270; Inability to walk HP:0002540
 Absent speech HP:0001344
 Seizure HP:0001250
 Generalized hypotonia HP:0001290
 Poor head control HP:0002421
 Oculomotor apraxia HP:0000657
 Delayed myelination HP:0012448
 Microcephaly HP:0000252; Ptosis HP:0000508
 Low-set ears HP:0000369; Hypertelorism HP:0000316
 Thin vermillion border HP:0000233; Inverted nipples HP:0003186
 Rocker bottom foot HP:0001838; Pes cavus HP:0001761



Üç Yıllık Tanısal Çıkmaz



Tanısal Süreç**Karyotip**

normal

Mikroarray

normal

WESklinik ilişkili
varyant yok

Global developmental delay HP:0001263
Neurodevelopmental delay HP:0012758
Motor delay HP:0001270; Inability to walk HP:0002540
Absent speech HP:0001344
Seizure HP:0001250
Generalized hypotonia HP:0001290
Poor head control HP:0002421
Oculomotor apraxia HP:0000657
Delayed myelination HP:0012448
Microcephaly HP:0000252; Ptosis HP:0000508
Low-set ears HP:0000369; Hypertelorism HP:0000316
Thin vermilion border HP:0000233; Inverted nipples HP:0003186
Rocker bottom foot HP:0001838; Pes cavus HP:0001761

Peki, şimdi?

Tanısal Süreç

Global developmental delay HP:0001263
Neurodevelopmental delay HP:0012758
Motor delay HP:0001270
Inability to walk HP:0002540
Absent speech HP:0001344
Seizure HP:0001250
Generalized hypotonia HP:0001290
Poor head control HP:0002421
Oculomotor apraxia HP:0000657
Delayed myelination HP:0012448
Microcephaly HP:0000252
Ptosis HP:0000508
Low-set ears HP:0000369
Hypertelorism HP:0000316
Thin vermilion border HP:0000233
Inverted nipples HP:0003186
Rocker bottom foot HP:0001838
Pes cavus HP:0001761

Karyotip

normal

Mikroarray

normal

WES

linik ilişkili
varyant yok

Dış Merkez
WES ham
verisinin
re-analizi



FASTQ Reanalizi ile Kara Kutunun Açılması

Dış Merkez WES ham verisinin re-analizi

	Gen Bilgisi Transkript No	Varyant Bilgisi	Zigosite	Varyant Yorumu	OMIM Fenotipi
1	SLC25A1 NM_005984.5	Chr22-19178128 C>T c.202+5G>A Ekzon 2 Splice Site Region variant	Homozigot	Klinik Önemi Belirsiz (PM2, PP3)	Combined D-2 and L-2 hydroxyglutaric aciduria, AR (MIM: 615182) Myasthenic syndrome, congenital, 23, presynaptic, AR (MIM: 618197)

```
@SEQ_ID
ATCGATCGATCGATGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCG
+!"()**,-. /0123456789; ;+!"()**,-./0123456789; +>()**,-./0123
@SEQ_ID
ATCGATCGATCGATGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCG
+!"()**,-. /0123456789; ;+!"()**,-./0123456789; +>()**,-./0123
...
@SEQ_ID
ATCGATCGATCGATGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCG
+!"()**,-. /0123456789; ;+!"()**,-./0123456789; +>()**,-./0123
@SEQ_ID
ATCGATCGATCGATGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCGATCG
+!"()**,-. /0123456789; ;+!"()**,-./0123456789; +>()**,-./0123
...
```

ATCGATCGATCGATCG

Klinik tablo ile gen uyuşuyor, ancak proteinin üç boyutlu yapısının bozulduğunu kanıtlayacak in-vivo kanıt eksik.

Kritik Eksik: İntronik bir varyant olduğu için standart WES ardışık okumalarında yapısal/fonksiyonel sonucun kanıtlanamaması.

	Gen Bilgisi Transkript No	Varyant Bilgisi			Zigosit	Varyant Yorumu	OMIM Fenotipi
1	SLC25A1 NM_005984.5	Chr22-19178128 C>T	c.202+5G>A	Ekzon 2 Splice Site Region variant	Homozigot	VUS (PM2, PP3)	Combined D-2 and L-2 hydroxyglutaric aciduria, AR (MIM: 615182) Myasthenic syndrome, congenital, 23, presynaptic, AF (MIM: 618197)

Tespit Edilen Bulgu: SLC25A1 (NM_005984.5) geninde, Ekzon 2 Splice Site (kırılma bölgesi) lokasyonunda varyant.

Varyant Detayı: Chr22-19178128 C>T | c.202+5G>A | Homozigot.

Peki, şimdi?

Tanısal Süreç

SpliceAI
Pangolin

In-silico biyoinformatik araçlar

Illumina/SpliceAI

A deep learning-based tool to identify splice variants

Analiz Süreci ve Mekanizma



Geniş Bağlamsal Girdi

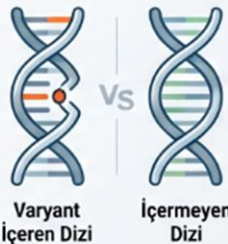
Hedef varyantın 5000 nükleotit öncesi ve sonrasını kapsayan diziler girdi olarak kullanılır.



Sinir Ağı Mimarisi

Derin öğrenme modeli, dizideki acceptor ve donor splicing bölgelerini yüksek doğrulukla tahmin eder.

Sonuç ve Değerlendirme



Varyant İçeren Dizi vs İçermeyen Dizi

Varyant Karşılaştırması

Varyant içeren dizi ile içermeyen dizi arasındaki farklar mekanik olarak kıyaslanır.

Delta Skoru (0-1)



Delta Skoru

Splicing mekanizmasının ne kadar etkilendiğini gösteren 0 ile 1 arasında bir değerdir.

Pangolin (biotools:pangolin)

<https://github.com/tkzeng/Pangolin>

RNA splicing >

Genetic variation >

Gene transcripts >

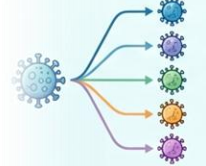
RNA-Seq >

Exome sequencing >

Temel Tanım ve İşlevler

Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages

Pangolin ismi, küresel salgın soylarının filogenetik olarak isimlendirilmesi ve atanması ifadesinin kısaltmasıdır.



SARS-CoV-2 Varyant Analizi

Pandemi sırasında virüs varyantlarını sınıflandırmak ve analiz etmek için özel olarak geliştirilmiştir.



Splice Site (Ekleme Bölgesi) Tahmini

Genetik dizilerdeki ekleme bölgesi değişikliklerini tahmin ederek genetik varyasyonları belirler.

Teknik Mimari ve Erişim



Açık Erişim ve Ücretsiz Kullanım

GPL-3.0 lisansı ile sunulan araç, tamamen ücretsiz ve açık erişimlidir.

Çok Yönlü Analiz Kapasitesi

RNA-Seq, Ekzom sekanslama ve gen transkriptleri gibi farklı veri tiplerini destekler.



Teknik Altyapı ve Uyumluluk

Yazılım Dili: Python

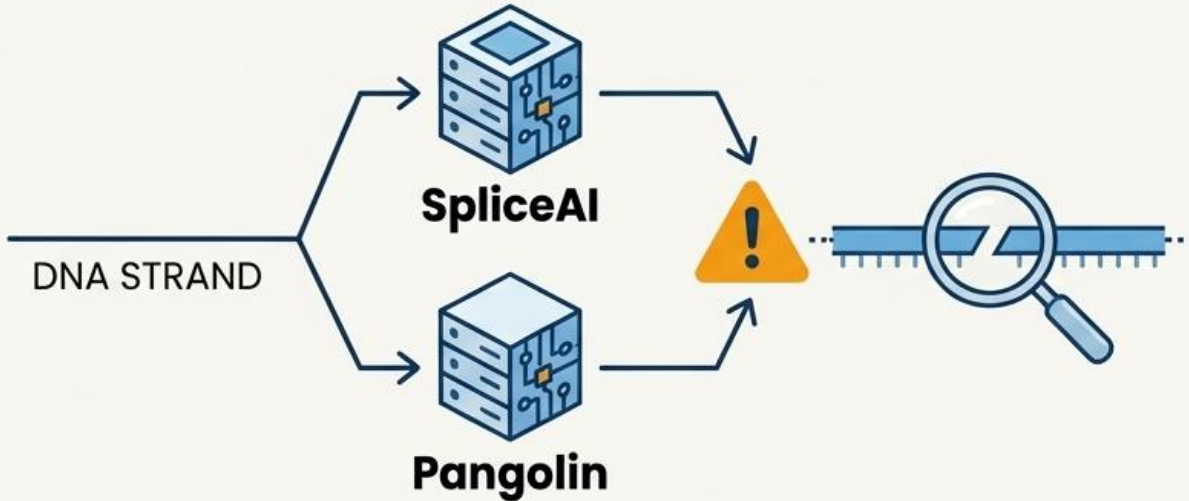
Arayüz: Komut Satırı Aracı (Command-line tool)

İşletim Sistemleri: Mac, Linux, Windows

Tanısal Süreç

SpliceAI
Pangolin

In-silico biyoinformatik araçlar

Peki, şimdi?**SpliceAI & Pangolin Öngörülleri:**

- 1. Doğal (native) donör bölgesinin kaybı.
- 2. Alternatif bir kriptik donör bölgesinin aktivasyonu.

RNA-seq

Kan RNA izolasyonu

Periferik kandan RNA elde edilir; ifade edilen transkriptler yakalanır.

cDNA / kütüphane

RNA, sekanslanabilir kütüphaneye dönüştürülür.

RNA-seq okuma

Transkriptlerden gelen okuma dizileri üretilir.

Splice analizi

Ekzon-ekzon bağlantıları, intron retention ve anormal junction'lar değerlendirilir.

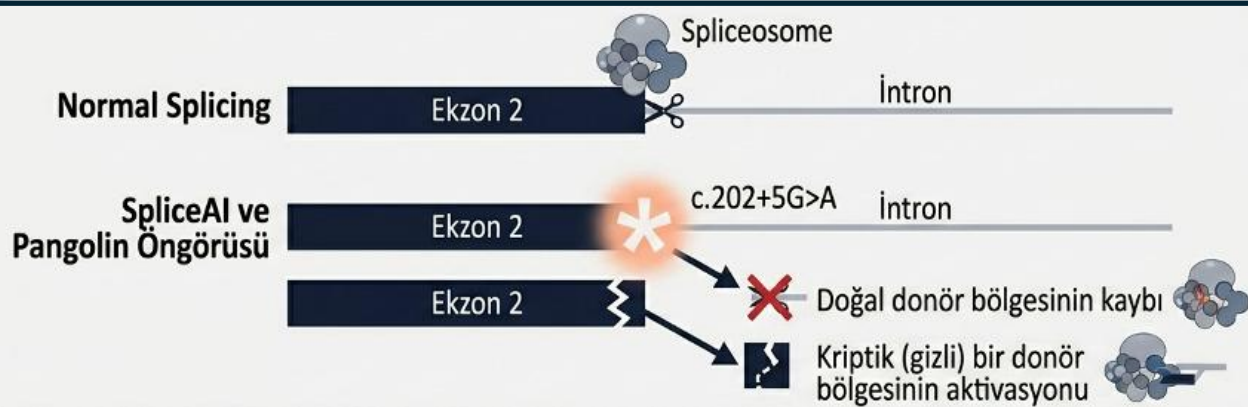
Bilgisayar algoritmalarının öngörüsünü kesin bir tanıya dönüştürmek için hastanın tam kanından **RNA-Seq** (Transkriptom) analizi gerçekleştirildi.



VARYANT ÖZETİ

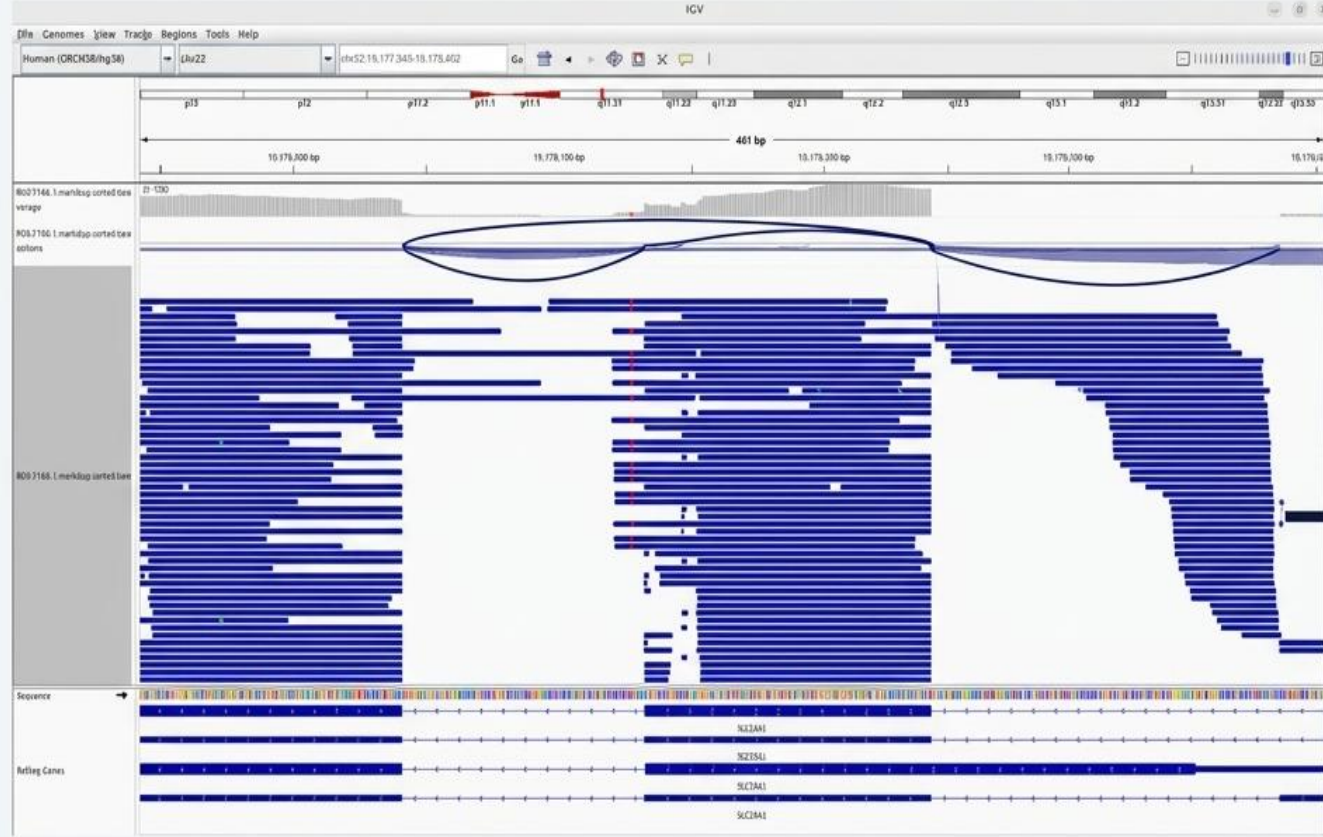
SLC25A1

Gen / transkript	SLC25A1, NM_005984.5
Referans genom	GRCh38 / hg38
Genomik konum	chr22:19178128 C>T
Varyant	c.202+5G>A
Zigosite	Homozigot
Varyant tipi	Splice-site region
OMIM eşleşmesi	CMS23, AR — MIM #618197



RNA-seq

RNA-seq verilerinin hg38 referans genomuna hizalanması, in-siliko hipotezin hücresel düzeyde gerçekleştiğini kanıtladı.



Anormal Transkriptler

Ekzon 2'yeyakın, varyantın 19 ve 67 baz çifti ilerisinde iki farklı donör kazanımı tespit edildi

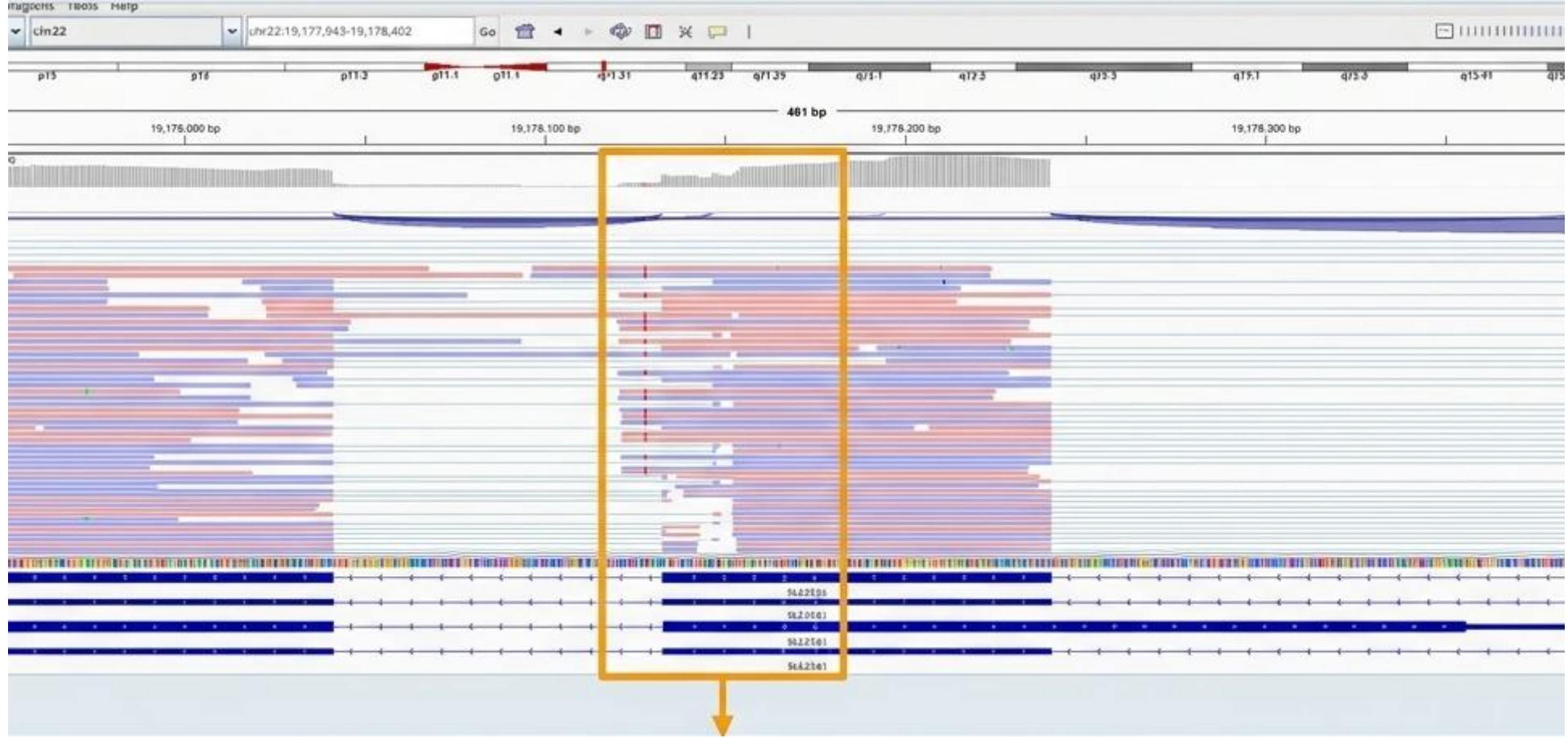
VARYANT ÖZETİ

SLC25A1

Gen / transkript	SLC25A1, NM_005984.5
Referans genom	GRCh38 / hg38
Genomik konum	chr22:19178128 C>T
Varyant	c.202+5G>A
Zigosite	Homozigot
Varyant tipi	Splice-site region
OMIM eşleşmesi	CMS23, AR — MIM #618197

Donör kazanımı (IGV)

RNA-seq



VARYANT ÖZETİ

SLC25A1

Gen / transkript	SLC25A1, NM_005984.5
Referans genom	GRCh38 / hg38
Genomik konum	chr22:19178128 C>T
Varyant	c.202+5G>A
Zigosite	Homozigot
Varyant tipi	Splice-site region
OMIM eşleşmesi	CMS23, AR — MIM #618197

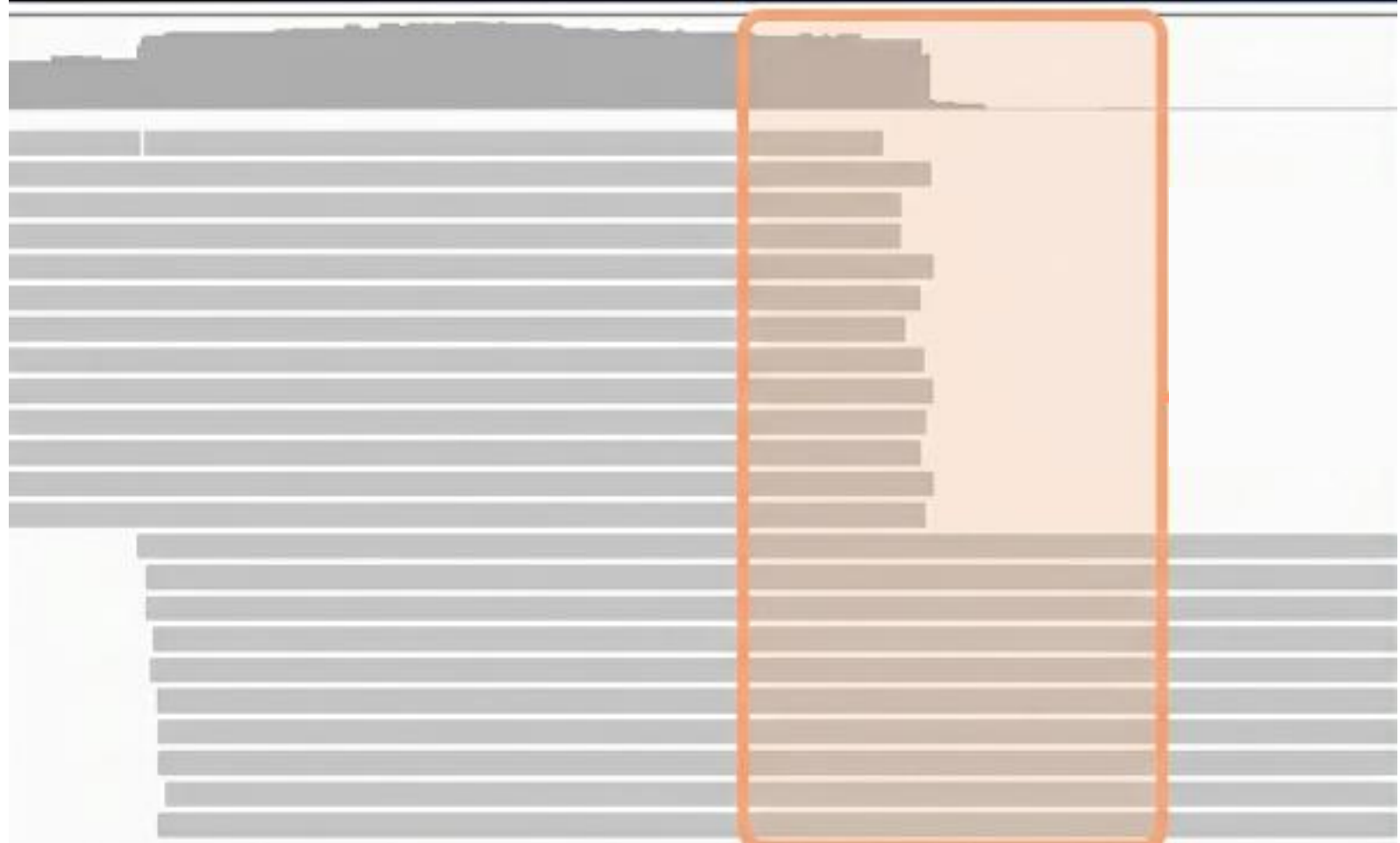
Referans veritabanlarında daha önce gözlenmeyen hastaya özgü anormal transkript profili (IGV)

RNA-seq

VARYANT ÖZETİ

SLC25A1

Gen / transkript	SLC25A1, NM_005984.5
Referans genom	GRCh38 / hg38
Genomik konum	chr22:19178128 C>T
Varyant	c.202+5G>A
Zigosite	Homozigot
Varyant tipi	Splice-site region
OMIM eşleşmesi	CMS23, AR — MIM #618197



Normal okuma derinliğinin aniden kesilmesi → frameshift'e yol açan anormal kript (IGV)

VARYANT ÖZETİ

SLC25A1

Gen / transkript	SLC25A1, NM_005984.5
Referans genom	GRCh38 / hg38
Genomik konum	chr22:19178128 C>T
Varyant	c.202+5G>A
Zigosite	Homozigot
Varyant tipi	Splice-site region

Sonuç

İlk WES Yorumu
(RNA-Seq Öncesi)

Sınıflandırma: Klinik Önemi
Belirsiz (VUS)

Kanıtlar: PM2 (Nadir varyant) +
PP3 (In silico şüphe)

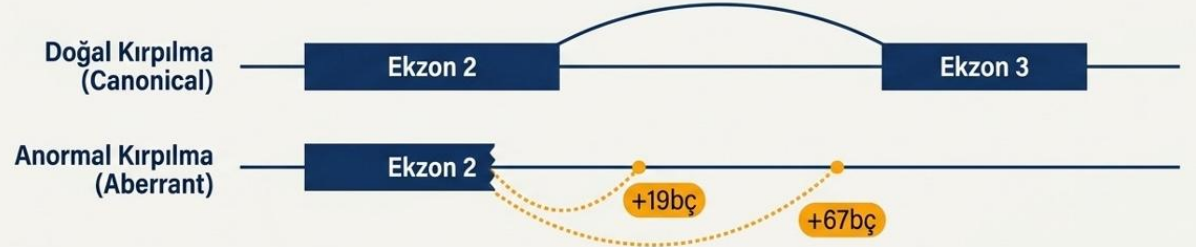
Kritik Ekleme (PS3): In vitro veya in vivo fonksiyonel çalışmaların varyantın gen/protein fonksiyonuna zarar verdiğini kesin olarak göstermesi.

RNA-Seq Destekli Yorum

Sınıflandırma: **Muhtemel
Patojenik (Likely Pathogenic)**

Kanıtlar: PM2 + PP3 + **PS3**

Kriptik Donör Kazanımı: Moleküler Düzeyde Kesinleşen Hata



Protein Düzeyindeki Etkisi:

- Anormal transkriptlerin oluşumu.
- Okuma çerçevesinin kayması (Frameshift).
- Proteinin erken sonlanması (Protein truncation) ve üç boyutlu yapısının/fonksiyonunun tamamen bozulması.

© NotebookLM

NEXT →

OLGU 3



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



OLGU 3

16:00-16:30

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Oturum Başkanları: Dr. Hasan TEKGÜL, Dr. Hilal AYDIN, Dr. Sevim TÜRAY

Konuşmacı: Dr. Pınar GENÇPINAR, Dr. Günce BAŞARIR

ÇOCUK NÖROLOJİDE GENETİK OKURYAZARLIK KURSU (İnteraktif Kurs)

Abnormal facial shape / Dysmorphic facies HP:0001999
Bilateral ptosis HP:0001488
Depressed nasal bridge HP:0005280
Global developmental delay HP:0001263
Hypertelorism HP:0000316
Hyporeflexia HP:0001265
Muscle weakness HP:0001324
Patent ductus arteriosus HP:0001643
Patent foramen ovale HP:0001655
Poor head control HP:0002421
Premature birth HP:0001622
Prominent forehead HP:0011220
Respiratory distress HP:0002098
Respiratory insufficiency due to muscle weakness HP:0002747
Severe muscular hypotonia HP:0006829
Strabismus HP:0000486
Tented upper lip vermillion HP:0010804
Tracheostomy HP:0040288

Öykü

1 yaş, erkek hasta. Geç preterm doğum (34+5 gh). Apgar 5/7. RDS. Uzun NICU yatış öyküsü var. Mekanik ventilasyon. PN 92. günde trakeostomi. Anne ve baba 1. derece kuzen

Klinik profil

Belirgin nöromotor gerilik, bilişsel görece iyi. Sistemik bulgu PDA, PFO.

Nörolojik fenotip

Ağır hipotoni ve kas güçsüzlüğü. Baş kontrolü ve desteksiz oturma yok. DTR'ler hipoaktif. Bilateral pitozis ve strabismus mevcut.

Nörogörüntüleme

Kranial MRG → sol lateral ventrikül posterior horn komşuluğunda milimetrik nodüler/kistik görünüm.
Spinal MRG → Distal kord 3 cm segmentte 2 mm santral sinyal/siringomiyeli şüphesi.

Nörofizyolojik çalışma

Sinir iletim çalışmaları yaşına göre normal.
Repetitif sinir stimülasyonu ve tek lif EMG yapılamamış.

Dismorfik özellikler

Pitozis, belirgin/geniş alın, basık burun kökü, hipertelorizm, çadır üst dudak.

Tracheostomy HP:0040288



Tanısal Süreç

Dysmorphic facies HP:0001999
Bilateral ptosis HP:0001488
Depressed nasal bridge HP:0005280
Global developmental delay HP:0001263
Hypertelorism HP:0000316
Hyporeflexia HP:0001265
Muscle weakness HP:0001324
Patent ductus arteriosus HP:0001643
Patent foramen ovale HP:0001655
Poor head control HP:0002421
Premature birth HP:0001622
Prominent forehead HP:0011220
Respiratory distress HP:0002098
Resp. insufficiency due to m. weakness HP:0002747
Severe muscular hypotonia HP:0006829
Strabismus HP:0000486
Tented upper lip vermillion HP:0010804
Tracheostomy HP:0040288

Karyotip

normal

Mikroarray

normal

WES

klinik ilişkili
varyant yok

Peki, şimdi?

Nörogörüntüleme &
Kardiyoloji**Kranial MR:** Milimetrik
kistik görünüm.**Spinal MR:** Distalde hafif
siringomiyeli şüphesi.**EKO:** Patent foramen
ovale / PDA.**Myasthenia için
spesifik değil.**Temel Genetik &
Elektrofizyoloji**Sinir İletim Çalışmaları:**
Yaşa göre Normal.**Karyotip & Mikroarray:**
Normal (46, XY).**Kliniği açıklayan
delesyon/duplikasyon
yok.**Tüm Ekzom
Dizileme (WES)

Diğer nedenlerin dışlanmasıyla
WES analizine geçiş.
Odak noktası: Nöromusküler
kavşak genleri.

Tanısal Süreç

Dysmorphic facies HP:0001999
Bilateral ptosis HP:0001488
Depressed nasal bridge HP:0005280
Global developmental delay HP:0001263
Hypertelorism HP:0000316
Hyporeflexia HP:0001265
Muscle weakness HP:0001324
Patent ductus arteriosus HP:0001643
Patent foramen ovale HP:0001655
Poor head control HP:0002421
Premature birth HP:0001622
Prominent forehead HP:0011220
Respiratory distress HP:0002098
Resp. insufficiency due to m. weakness HP:0002747
Severe muscular hypotonia HP:0006829
Strabismus HP:0000486
Tented upper lip vermillion HP:0010804
Tracheostomy HP:0040288

Karyotip

normal

Mikroarray

normal

WESklinik ilişkili
varyant yok**Dış Merkez
WES ham
verisinin
re-analizi**

OLGU 3

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Tanısal Süreç

Dış Merkez
WES ham
verisinin
re-analizi



FASTQ

Sekans cihazından çıkan ham okuma dosyaları

GRCh38 hizalama

Okumalar referans genomu yerleştirildi

Post-alignment

Kalite düzeltmeleri ve okuma işleme

Variant calling

SNV/indel adayları çıkarıldı

Annotation

Gen, transkript, protein, sıklık ve tahmin etiketleri eklendi

IGV kontrolü

Varyantın okuma desteği görsel olarak denetlendi

GENNEXT pipeline

WES FASTQ dosyaları GENNEXT platformu ile GRCh38 referans genomuna hizalandı; variant calling ve güncel anotasyon standart bir akışla yapıldı.

Neden IGV?

Algoritmanın bulduğu varyantı ham okuma düzeyinde görmek için: kapsama, allel oranı, olası hizalama artefaktı ve homozigotluk desteklenir.

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösterim chr11:46876614 C>T

cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: β 3 propeller domain

Franklin
by QIAGEN

Q LRP4:c.3388G>A

Search Page > LRP4:c.3388G>A

LRP4:c.3388G>A

chr11-46876614 C>T | p.Ala1130Thr | NM_002334.4 | rs142904009 (V) ↗

VUS

PM2: Popülasyon veri tabanlarında yok

[See Details](#)

OLGU 3

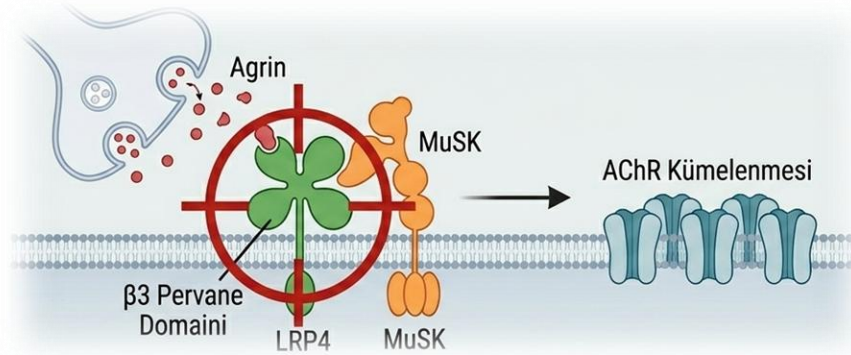
Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Tanısal Süreç

Varyant, popülasyon veri tabanlarında
homozigot durumda hiç gözlenmemiştir.

PM2

gnomAD
1000 Genomes Project
Greater Middle East
Variome
Turkish Variome



LRP4 proteini, postsinaptik kas hücrelerinde eksprese edilir ve nöromusküler kavşak oluşumu ile stabilizasyonu için kritik

Agrin+LRP4+MuSK kompleksi → AChR sinyal yolağı

β3 propeller domain: MuSK ile etkileşimin dolayısıyla kas kasılmasının gerçekleştiği ana köprüdür.

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösteri chr11:46876614 C>T

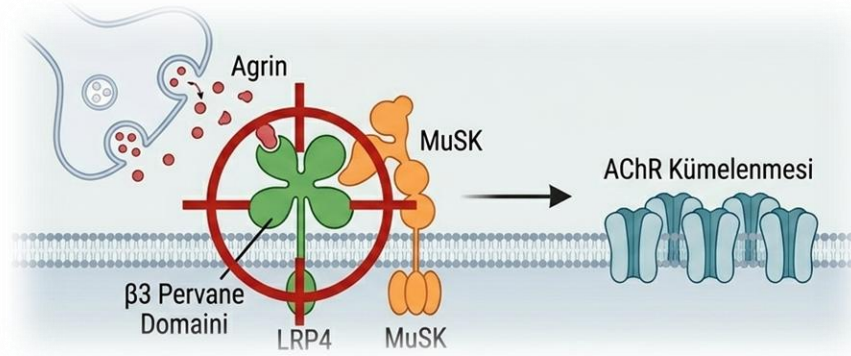
cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: β3 propeller domain

Tanısal Süreç

PM2



Peki, şimdi?

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösteri chr11:46876614 C>T

cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: β 3 propeller domain**In-silico biyoinformatik araçlar**

Tanısal Süreç

PM2

In-silico analiz

1) Evrimsel korunmuşluk analizi

ConSurf Analizi:

A1130, daha önce CMS17'ye yol açtığı kanıtlanmış patojenik varyantlarla (E1233 ve R1277) aynı yüksek korunum skoruna sahiptir (**Skor = 7**).

BLAST Türler Arası Hizalama:

Kusursuz Korunum: A1130, insanlardan farelere kadar tüm omurgalılarda evrimsel olarak korunmuştur.

Sıra Dışı Değişim: Hastamızda görülen T1130 (Treonin) değişimi, analiz edilen canlılar arasında yalnızca tek bir denizkestanesi türünde (*S. purpuratus*) tespit edilmiştir.

	Conservation scale								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Variable			Average			Conserved		
Patient	A	S	P	W	K	K	D	T	V
<i>Homo sapiens</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Pan troglodytes</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Macaca mulatta</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Rattus norvegicus</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Mus musculus</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Gallus gallus</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Danio rerio</i>	I	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Xenopus laevis</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Drosophila melanogaster</i>	A	S	P	W	K	K	D	A	V
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	S	S	P	W	K	K	D	T	V

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösteri chr11:46876614 C>T

cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: β 3 propeller domain

Sonuç: Bu pozisyon **protein fonksiyonu için evrimsel olarak kritiktir.**

Evrimsel Korunum (Conservation) Analizi:

ConSurf ve **BLAST** araçları kullanılarak, Ala1130 aminoasidinin omurgalılar arasında yüksek derecede korunduğu (korunma skoru = 7) gösterildi. Bu mutasyonun, LRP4'ün MuSK ile etkileşime girdiği kritik "kenar (edge)" bölgesinde yer aldığı kanıtlandı.

Tanısal Süreç

PM2

In-silico analiz

2) Patojenite ve stabilite tahminleri

Karşılaştırmalı yaklaşım

A1130T, daha önce CMS17 ile ilişkilendirilmiş E1233K ve R1277H varyantlarıyla aynı analiz setinde karşılaştırıldı.

Araç		Ala1130Thr
MutationTaster	Sekans değişikliği hastalık yapıcı mı?	Deleterious
MutPred-2	Amino asit değişimi protein işlevini nasıl etkiler?	0.779 / pathogenic
CADD	Genomik değişikliğin görece zararlılık skoru nedir?	23.4 / pathogenic
DynaMut	Mutasyon stabilite ve esnekliği değiştirir mi?	Destabilizing; esneklik azalması

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösteri chr11:46876614 C>T

cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: β 3 propeller domain

Patojenite Analizi:

Bağımsız 3 algoritma varyantın protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde yıkıcı etkisi konusunda hemfikir

Tanısal Süreç

PM2

In-silico analiz

3) 3D yapısal modelleme

Ala1130Thr, MuSK'ye doğrudan bağlanmasa bile $\beta 3$ propeller domainin dinamiğini bozabilir mi?

WT LRP4 A1130

2 H bağı

5 hidrofobik temas

Daha esnek lokal yapı

Ala $\rightarrow$ Thr

Mutant T1130

+2 ek H bağı

+ ek hidrofobik temas

Lokal rijidite artışı

Yabancıl Tip (WT - A1130)

Mutant Tip (A1130T)

Alanin yerine Treonin geçmesi moleküler bir yapıştırıcı görevi görür.

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösteri chr11:46876614 C>T

cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: $\beta 3$ propeller domain**DynaMut** $\Delta\Delta G$ (Gibbs Serbest Enerjisi):A1130T mutasyonu LRP4 yapısını **destabilize eder** (Termodinamik kararlılık azalır). $\Delta\Delta S_{vib}$ (Titreşimsel Entropi / Moleküler Esneklik): $\Delta\Delta S_{vib} = 0.240 \text{ kcal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$

Analizler, mutasyonun moleküler esnekliği ciddi şekilde azalttığını göstermektedir.

Normal (Dinamik)

A1130T (Katılaşmış/Rijit)

3D modelleme: LRP4-MuSK kompleksini (PDB: 8S9P) **I-TASSER-MTD** ve **PyMol** ile modelledik

Model, aminoasitin doğrudan MuSK'a bağlanmadığını gösterdi

Tanısal Süreç

PM2

In-silico analiz

3) 3D yapısal modelleme

Aşama 1: Yeni Bağlar

Alanin -> Treonin değişimi yapıya anormal hidrojen ve hidrofobik bağlar ekler.

Aşama 2: Lokal Rijitlik Artışı

Protein içi bağlar sıkışır. LRP4 proteini bölgesel olarak sertleşir.

Aşama 3: Konformasyonel Esneklik Kaybı

Mutasyon doğrudan bağlanma yüzeyinde olmasa bile, yapının doğal esnekliği kaybolur.

Aşama 4: MuSK ile Etkileşimin Bozulması

Agrin-LRP4-MuSK iletişim kompleksi kurulamadığı için MuSK bağlanma afinitesi düşer.

Aşama 5: Klinik Sonuç (CMS17)

AChR kümelenmesi engellenir -> NMJ (Nöromusküler Kavşak) İletim Hatası -> Şiddetli Hipotoni ve Solunum Sıkıntısı.

LRP4

Zigosite / tip

Homozigot missense

Referans genom GRCh38 / hg38

Transkript NM_002334.4

Genomik varyant NC_000011.10:g.46876614C>T

Kromozomal gösteri chr11:46876614 C>T

cDNA değişikliği c.3388G>A

Protein değişikliği p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

Bölge: β 3 propeller domain**PP3****3D modelleme:** LRP4-MuSK kompleksini (PDB: 8S9P) I-TASSER-MTD ve PyMol ile modelledik

Model, aminoasitin doğrudan MuSK'a bağlanmadığını gösterdi

OLGU 3

Uygulama Öncesi VUS Olgu Çözümleme Örnekleri

Tanısal Süreç

PM2

PP3

It is still...

VUS

LRP4	Zigosite / tip Homozigot missense
Referans genom	GRCh38 / hg38
Transkript	NM_002334.4
Genomik varyant	NC_000011.10:g.46876614C>T
Kromozomal gösteri	chr11:46876614 C>T
cDNA değişikliği	c.3388G>A
Protein değişikliği	p.(Ala1130Thr) / p.(A1130T)

What's the
next step?

Teşekkürler