

SHOX Genindeki Crossing Overın Klinik Kanıtı

Clinical Evidence of Crossover in the SHOX Gene

Emine Göktaş^{1*}, Mahmut Selman Yıldırım²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Van

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

ÖZET

SHOX genindeki mutasyonlar, izole boy kısalığından; kısa boy, mezomeli ve Madelung deformitesi ile karakterize Leri-Weill Sendromu'na kadar çeşitli genetik büyüme hastalıklarının sebebidir. Çalışmamızda, orijinalinde babanın Y kromozomunda bulunan ancak mayozdaki crossover nedeniyle kızının X kromozomuna aktarılan SHOX delesyonlu bir aileyi tanımladık. Hastamızda klinik olarak orantısız boy kısalığı ve mezomeli mevcuttu. Babasında, kız kardeşinde ve halasında da orantısız boy kısalığı ve ekstremelerde mezomelik kısalık mevcuttu ancak hastamızın erkek kardeşinin boyu normaldi. Hepsinin kromozom analizi normaldi ancak metafaz FISH incelemesinde; hastamız, kız kardeşi ve halasında X kromozomu üzerindeki SHOX geninde delesyon izlenirken, babanın Y kromozomu üzerindeki SHOX geninin delesyona uğradığı gözlemlendi. İlginç olarak hastamızın erkek kardeşinin FISH sonucu normaldi. Bu aile, SHOX genindeki crossing over olayının klinik kanıtı olması açısından sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Crossing over, psödootozomal bölge, SHOX geni

ABSTRACT

Mutations of the SHOX gene are cause of various genetic growth disorders, ranging from isolated short stature to Leri-Weill Syndrome characterized by short stature, mesomelia and Madelung deformity. We describe a family with a SHOX deletion originally located on the father's Y chromosome but transmitted to daughter's X chromosome by crossover during meiosis. The female index patient presented with disproportionate short stature and mesomelia. Her father, sister and paternal aunt showed disproportionate short stature and mesomelic shortenings of the limbs but her brother was normal stature. Their chromosome analyses were normal but metaphase fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis showed a deletion of the SHOX gene on the X chromosome of the index patient, her sister and her paternal aunt but on the Y chromosome of index patient's father. Interestingly, the index patient's brother FISH analysis was normal. This family is presented as clinical evidence of crossover in the SHOX gene.

Key Words: crossover, pseudoautosomal region, SHOX gene

Giriş

İnsan hücrelerinde 46 kromozom bulunmaktadır. Yirmi iki çift kromozom 'otozom kromozomlar' olarak adlandırılırken; X ve Y kromozomları 'cinsiyet kromozomları' olarak bilinmektedir. X ve Y kromozomu genetik içerik bakımından ve morfolojik açıdan farklıdır. Dişilerde 2 X kromozomu bulunurken; erkeklerde X ve Y kromozomu bulunmaktadır. Bu nedenle, dişilerde mayoz sırasındaki parça değişimi (crossing over) ve rekombinasyon tüm X kromozom boyunca gerçekleşirken; erkeklerde X ve Y kromozomlarının proksimal ve distal uçlarında yer alan, sırasıyla PAR1(psödo-otozomal bölge 1) ve PAR 2 (psödo-otozomal bölge 2) olarak adlandırılan homolog bölgelerde gerçekleşmektedir (1). PAR1 ve PAR2 bölgelerinin

uzunlukları sırasıyla 2.7 Mb ve 0.33 Mb olarak bilinmektedir (2).

Bugüne kadar PAR1 bölgesinde 24 gen ve PAR2 bölgesinde 5 gen tanımlanmıştır. Ancak bu bölgede bulunan SHOX (short stature homeobox) geni, boy uzaması ve kemik gelişimi üzerindeki etkisi kanıtlanmış tek gendir (3). SHOX geni mutasyonları; izole boy kısalığı, Leri-Weill Sendromu ve Langer Sendromu gibi çeşitli genetik büyüme bozukluklarının etiolojisinden sorumludur. Boy kısalığı, mezomeli ve Madelung deformitesi ile karakterize Leri-Weill sendromu; SHOX geninin bir kopyasının fonksiyonel kaybı (SHOX haplo-yetmezliği) nedeniyle ortaya çıkarken; SHOX geninin her iki kopyasının kaybı ise ciddi mezomelik displazi, boy kısalığı ve ekstremitte deformiteleri ile karakterize Langer Sendromuna neden olmaktadır (4).

*Sorumlu Yazar: Emine Göktaş, SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği

E-posta: emineaktas88@hotmail.com, Tel: +90(432) 215 7601- 26918, Fax: +90(432) 212 1954

ORCID ID: Emine Göktaş: 0000-0002-3635-8763, Mahmut Selman Yıldırım: 0000-0002-3986-5517

Geliş Tarihi: 17.04.2019, Kabul Tarihi: 30.11.2020



Fig. 1a, 1b: İndeks vaka ve babasının fenotipi

PAR bölgeleri yüksek rekombinasyon aktivitesine sahiptir. Özellikle PAR1 bölgesi genomdaki rekombinasyon frekansının en yüksek olduğu bölgedir. Bu yüksek rekombinasyon oranının sonucu olarak, erkeklerin yaklaşık olarak yarısı Y kromozomlarında rekombinant PAR1 bölgesi taşırken; diğer yarısına ise babalarından non-rekombinant PAR1 bölgesi aktarılmaktadır. PAR2 bölgesinin rekombinasyon sıklığı ise PAR1 bölgesine göre düşüktür ancak X kromozomunun diğer bölgelerinin rekombinasyon sıklık ortalamasının üzerindedir (5).

Çalışmamızda; Y kromozomu üzerindeki SHOX geninde delesyonu bulunan ancak mevcut

delesyonun babadan kızlarına aktarıldığı Leri Weill sendromlu bir aileyi, crossing overin klinik kanıtı olması açısından sunmaktayız.

Olgu Sunumu

10 yaş 9 aylık kız hasta; orantısız boy kısalığı (boy: 121 cm) ve ekstremitelerde mezomelik kısalık (Fig. 1a) nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğimize yönlendirildi. İntra-uterin dönemde kol ve bacaklarında kısalık olduğu söylenen ancak doğum boyu (50cm) ve kilosu (2700g) normal olan hastamız, akraba evlisi olmayan bir ailenin 3. çocuğu idi. Hastanın direk grafi incelemelerinde;

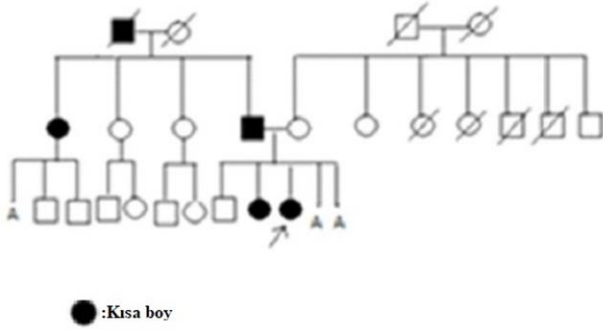


Fig. 2. Pedigri

ekstremitelerin distal kısımlarında kısalık (mezomelik kısalık) ve radius epifizlerinde deformite gözlemlendi. Elektrokardiyogram incelemesinde sekundum atrial septal defekt saptanan hastanın işitme ve görme muayeneleri normaldi.

Hastanın annesinde orantılı boy kısalığı (145 cm) mevcutken; babasında orantısız boy kısalığı (155 cm) ve ekstremitelerde mezomelik kısalık mevcuttu (Fig 1b). Kız kardeşi (155 cm) ve halasında (150 cm) da orantısız boy kısalığı saptanan hastanın, erkek kardeşinin ise normal boyda olduğu tespit edildi. Hastanın babasının direk grafi incelemesinde; radius ucunda ulnaya doğru bir açılma gözlemlendi ancak diğer vakaların direk grafi incelemeleri normaldi. Ailemize ait pedigree Figüre 2'de gösterilmektedir.

Hastamıza, anne- babasına, kız kardeşine ve halasına kromozom analizi ve SHOX FISH (floresan in-situ hibridizasyon) delesyon analizi planlandı. Tüm bireylerin kromozom analiz sonuçları normaldi ancak hastamızda, kız kardeşinde ve halasında X kromozomu üzerindeki SHOX geninin delesyona uğradığı gözlemlendi. İlginç olarak hastanın babasının Y kromozomu üzerindeki SHOX geni delesyona uğramış olarak saptandı. Bunun üzerine erkek kardeşe SHOX FISH delesyon analizi planlandı ancak sonuç normal olarak saptandı.

Tartışma

SHOX geni, X ve Y kromozomlarının distal uçlarında yer alan PAR1 bölgelerinde bulunur ve X inaktivasyonundan kaçır. Boy uzamasını belirleyen önemli faktörlerden biridir ve normal gelişim için iki fonksiyonel SHOX geni gereklidir(6). Yaklaşık 1000 yenidoğanın 1 'inde SHOX mutasyonu mevcuttur. Vakaların üçte ikisinde geniş delesyonlar mevcutken; üçte birinde ise nokta mutasyonlarına rastlanır(7).

Leri-Weill Sendromu, SHOX genindeki delesyon ve mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve klinik

oldukça değişkendir(8). Etkilenmiş bireylerde boy kısalığı, mezomeli ve Madelung deformitesi gözlenir. Mezomeli, en sık görülen bulgudur ve vakaların yaklaşık %90'ında mevcuttur. Boy kısalığı, vakaların yarısından çoğunda mevcuttur ve doğumdan sonra ortaya çıkar. Madelung deformitesi ise vakaların yaklaşık %70'inde gözlenmektedir. Mikrognati, kısa el ve ayaklar, yüksek damak ve skolyoz hastalarda görülen diğer nadir klinik bulgulardandır(9).

PAR1 bölgesi, rekombinasyon 'hot spot' bölgesi olarak bilinir ve rekombinasyon sıklığı genomun ortalama rekombinasyon sıklığından 20 kat daha fazladır (10). Bu nedenle, erkek hücrelerinde mayoz bölünme sırasında en az bir kez crossing over gerçekleşir. Bunun sonucu olarak, erkeklerin yaklaşık yarısı Y kromozomlarında rekombinant PAR1 bölgesi taşırken; diğer yarısına babalarından non-rekombinant PAR1 bölgesi aktarılır. PAR1 bölgesinde bulunan SHOX geninin rekombinasyon sıklığı ise genetik lokasyonundan dolayı %40'dır. Bu da Y kromozom üzerindeki SHOX geni delesyonlarının %40 ihtimalle X kromozomuna aktarılabilirliğini (etkilenmiş kız çocukları), % 60 ihtimalle de Y kromozomu üzerinde kalabileceğini(etkilenmiş erkek çocukları) göstermektedir (11).

Çalışmamızda; PAR1 bölgesinin ve SHOX geninin, bir cinsiyet kromozomundan diğerine aktarıldığı bir aile tanımladık. İndeks vakamızda X kromozomu üzerindeki SHOX geni delesyona uğramış olarak gözlemlenirken; hastamızın babasında Y kromozomu üzerindeki SHOX geni delesyona uğramış olarak tespit edildi. Hastanın benzer klinik özelliklere sahip kız kardeş ve halasında da X kromozomu üzerindeki SHOX geninde delesyon mevcuttu. İlginç olarak hastamızın erkek kardeşinin SHOX FISH analizi normaldi. Bu durum; babanın spermatogenezinde mayoz bölünme sırasında, X ve Y kromozomları arasında crossing over gerçekleştiğini ve delesyonun Y kromozomundan X kromozomuna aktarıldığını klinik olarak ispat etmektedir. Crossing over sonrası baba, SHOX delesyonlu X kromozomunu her iki kızına aktarırken; oğluna ise normal Y kromozomunu aktarmıştır. Halada mevcut olan delesyondan dolayı halanın anne ve babasına da SHOX FISH analizi planlanmış ancak hayatta olmadıkları için yapılamamıştır. Aile hikayesinden dedenin kısa boya ve kısa ekstremitelere sahip olduğu öğrenilmiş ve bu durum delesyonun dede kaynaklı olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak; Leri-Weill Sendromlu erkeklere genetik danışma verilirken; PAR1 bölgesindeki ve SHOX genindeki delesyonun mayozdaki crossing

overdan dolayı diğer cinsiyet kromozomuna aktarılabileceği göz önünde bulundurulmalı ve aile ona göre bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Burgoyne PS. Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of Mammals. *Hum Genet* 1982; 61(2): 85-90.
2. Antonia Flaquer, Gudrun A Rappold, Thomas F Wienker and Christine Fischer. The human pseudoautosomal regions: a review for genetic epidemiologists. *European Journal of Human Genetics* 2008; 16(7): 771-779.
3. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005; 434(7031): 325-337.
4. Marisa Censani, Kwame Anyane-Yeboah, Ronald Wapner, Erica Spiege, Edwin Guzman and Sharon E Oberfield. Rare inheritance of Leri-Weill Syndrome due to crossover of short stature Homeobox Gene (SHOX) Deletions between X and Y Chromosomes: a case report. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013(1): 11.
5. Flaquer A, Fischer C, Wienker TF. A new sex-specific genetic map of the human pseudoautosomal regions (PAR1 and PAR2). *Hum Hered* 2009; 68(3): 192-200.
6. Musebeck J, Mohnike K, Beye P, Tönnies H, Neitzel H, Schnabel D et al. Short stature homeobox-containing gene deletion screening by fluorescence in situ hybridisation in patients with short stature. *Eur J Pediatr* 2001; 160(9): 561-565.
7. Marchini A, Rappold G, Schneider KU. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113(3): 116-123.
8. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9(5): 695-702.
9. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44(5): 306-313.
10. May CA, Shone AC, Kalaydjieva L, Sajantila A, Jeffreys AJ. Crossover clustering and rapid decay of linkage disequilibrium in the Xp/Yp pseudoautosomal gene SHOX. *Nat Genet* 2002; 31(3): 272-275.
11. Evers C, Heidemann PH, Dunstheimer D, Schulze E, Haag C, Janssen JWG et al. Pseudoautosomal inheritance of L'eri-Weill syndrome: what does it mean? *Clin Genet* 2011; 79(5): 489-494.