

TRİZOMİ 18 İÇİN DOĞUM ÖNCESİ DNA TARAMASINDA GUANİN-SİTOZİN (GC) AMPLİFİKASYON YANLILIĞI

Cuma TAŞIN¹

|GİRİŞ

Maternal plazma fetus DNA'sının (hücresiz DNA olarak da bilinir) analizi, fetal trizomi 21, 18 ve 13 için doğum öncesi taramada doğruluk oranı yüksek olan bir yöntemdir (1). Ancak bu testin trizomi 18 için tarama performansı, trizomi 21'e göre daha düşük olup, bu düşüklüğün nedeni de bilinmemektedir (2). Trizomi 18 için doğum öncesi taramada en yaygın kullanılan DNA analizi, büyük çaplı paralel dizinlemelerdir. Bu, maternal plazmada birkaç milyon DNA parçasının dizilenmesini ve ardından kromozom 18'e eşlenen dizilerin oranının hesaplanmasını içerir. Oranın paydası genellikle tüm otozomlara eşlenen DNA parçalarının sayısıdır. DNA parçalarının GC (guanin-sitozin) içeriği için bir düzeltme, genellikle PCR'de DNA parçalarının kopyalama sayısındaki GC ile ilişkili hatayı hesaba katmak için uygulanır (3). Tüm kromozomlardan dizilenen DNA parçaları, parçaların GC içeriğine göre karşılaştırılır (4). İdeal olarak analizler de bir parçanın GC içeriği ile dizilenen parça sayıları arasında bir ilişki olmamalıdır, böylece çizim yatay olur. Ancak pratikte, çizim çan şeklindedir ve bu da yüksek ve düşük GC içeriğine sahip DNA parçalarında düşük tahmin, aradakilerde ise yüksek tahmin olduğunu gösterir. Genel ortalamadan (yani beklentiden) sapmalar, hatayı standartlaştırmak (yani düzeltmek) için kullanılabilir.

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Mersin ŞEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği , cumataşin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9315-4791



Geleneksel yöntemler Guanin-Sitozin (GC) içeriğine izin verir, bu yöntemler DNA parçalarının sayısı ile bu parçaların GC içeriği arasındaki tahmini ilişkileri kullanan algoritmalara dayanmaktadır. Yöntemlerin sınırlamaları karmaşıklığı ve şeffaflık eksikliğidir. Burada önerilecek yöntem basit, şeffaf ve bir algoritma kullanılmasını gerektirmemelidir. Bu Yöntemler de ayrıca, ilgili trizomik kromozomla benzer GC içeriğine sahip herhangi bir kromozomun referans olarak kullanılabilir. Yöntemler de trizomi 21 taramasında kromozom 7, trizomi 13 taramasında kromozom 4'ün kullanılabilir

Non-İnvaziv Prenatal Test olasılık oranlarını ve dolayısıyla riski hesaplamak için kullanılan değer aralığını sınırlayan kesme sınırları, genellikle doğum öncesi tarama belirteçleri için kullanılır. Ancak, etkilenen ve etkilenmeyen gebeliklerdeki belirteç değerlerinin dağılımları geniş ölçüde ayrıldığında, bu durum bilgilendirici değerlerin çoğunun göz ardı edilmesine neden olur. Bu gibi durumlarda, modellenen tahminler basit sayıya dayalı tahminlerle tutarlı olduğu sürece kesme sınırlarının kullanılmaması uygundur.

| SONUÇ

Özetle, kromozom 18'e eşlenen DNA parçacığı sayımlarının kromozom 8'e eşlenen sayımlara oranının kullanılması, yüksek düzeyde tarama performansı sağlar ve daha karmaşık GC düzeltme algoritmalarına olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Dolayısı ile Non-İnvaziv Prenatal Testindeki hata oranlarını azaltır.

| KAYNAKLAR

1. G.E. Palomaki, C. Deciu, E.M. Kloza, G.M. Lambert-Messerlian, J.E. Haddow, L.M. Neveux, M. Ehrich, D. van den Boom, A.T. Bombard, W.W. Grody, S.F. Nelson, J.A. Canick, DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as down syndrome: an international collaborative study, *Genet. Med.* 14 (3) (2012) 296–305.
2. M.M. Gil, V. Accurti, B. Santacruz, M.N. Plana, K.H. Nicolaides, Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 50 (3) (2017) 302–314.
3. E.Z. Chen, R.W.K. Chiu, H. Sun, R. Akolekar, K.C. Allen Chan, T.Y. Leung, et al., Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing, *PLoS ONE* 6 (2011) e21791.
4. Y. Benjamini, T.P. Speed, Summarizing and correcting the GC content bias in high – throughput sequencing, *Nucleic Acids Res.* 40 (10) (2012) E72.
5. A.J. Sehnert, B. Rhees, D. Comstock, E. de Feo, G. Heilek, J. Burke, R.P. Rava, Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free



DNA in maternal blood, Clin. Chem. 57 (7) (2011)1042–1049.

6. <http://blog.kokocinski.net/index.php/gc-content-of-human-chromosomes?blog=2>