

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Dr. / PhD.

Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı, Türkiye  
Biyoteknoloji Enstitüsü  
tunc.tuncel@tuseb.gov.tr

<sup>2</sup> Uzm. / MSc.

Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı, Türkiye  
Biyoteknoloji Enstitüsü  
ayhan.demir@tuseb.gov.tr

**Geliş Tarihi:** 10.08.2021

**Kabul Tarihi:** 29.08.2021

**Received Date:** 10.08.2021

**Accepted Date:** 29.08.2021

**Anahtar Kelimeler:**

Genom, Kromoanajenez,  
Kromoanajenez,  
Kromopleksi, Kromotripsis.

**Keywords:**

Genom, Chromoanagenesis,  
Chromoanasythesis,  
Chromoplexy, Chromotripsis.

## İnsan Genomlarında Gözlenen Karmaşık Yapısal Yeniden Düzenlenme Kalıpları

Tunç Tuncel<sup>1</sup>, Ayhan Demir<sup>2</sup>

### Özet

Genom tarama teknolojilerinin ve ileri biyoinformatik yaklaşımların gelişmesi ve genomların daha yüksek çözünürlükte incelenmesi ile son yıllarda yeni ve kompleks kromozomal düzenlenme türleri tanımlanmıştır. Kromoanajenez terimi adı altında toplanan, oluşum mekanizmalarına ve yapısal özelliklerine göre Kromotripsis, Kromoanajenez ve Kromopleksi gibi alt kategoriler altında incelenen bu tip kompleks yapılar, kanser genomlarında ve bazı konjenital hastalıklarda rapor edilmektedirler. Her bir alt kategorinin birbirinden ayrılabilmesi için belirli özellikler belirlenmiş olmasına rağmen bu kromozomal yeniden düzenlenme fenomenlerinin altyapıları henüz net olarak anlaşılamamıştır. Kromoanajenezin doğasının ve hastalıklarla ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için yeni biyoinformatik algoritmaların özellikle veri görselleştirme araçlarının geliştirilmesine, şu ana kadar elde edilen bulguların bütünsel olarak analiz edilmesine ve ilgili deneysel modellerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Böylece, bu yapısal fenomenlerin hastalık gelişimindeki etkileri, tanı, tedavi ve evrelemedeki potansiyelleri keşfedilebilecektir.

### Complex Patterns of Structural Rearrangement Observed in Human Genomes

Tunç Tuncel<sup>1</sup>, Ayhan Demir<sup>2</sup>

### Abstract

The development of genome scanning technologies and advanced bioinformatics approaches yielded high-resolution analyses of genomes. Thus, new types of complex chromosomal rearrangements have been identified in recent years. These novel structures, which gathered under the term Chromoanagenesis and examined under subcategories such as Chromotripsis, Chromoanasythesis, and Chromoplexy according to their formation mechanisms and distinct structural features. These rearrangements are reported in cancer genomes and some congenital diseases. Although certain features have been determined to distinguish each subcategory from the other, backgrounds of these chromosomal rearrangement phenomena are not yet clearly understood. To better understand the nature of Chromoanagenesis and its relationship with diseases, there is a need for the development of new bioinformatics algorithms, data visualization tools, a holistic analysis of the previous findings, and the development of experimental models. Thus, the effects of these structural phenomena in disease development and their potential in diagnosis, treatment, and staging can be explored.

## 1. Giriş

Tüm genom dizileme tekniklerinin kapasitelerinin artması ve bunu takiben büyük örneklemli genom çalışmalarının hayata geçirilmesiyle, başta kanser gibi hastalıklarda insan genomu varyasyonlarının daha karmaşık yapılara evrilebildikleri gözlenmektedir. Bazı hastalıklarda, bilinen ve önceden tanımlanmış klasik yapısal ve sayısal kromozomal değişimlere ek olarak, oluşum mekanizmaları, sıklıkları, hastalık ilişkileri henüz tam olarak aydınlatılmamış karmaşık genom düzenlemelerine rastlanmaktadır. Gelişen dizileme teknolojilerinin yanında, bu çalışmalardan elde edilen verilerin anlaşılır bir biçimde görselleştirilmesini ve çözümlenmesini sağlayan biyoinformatik araçların, bu karmaşık yapıların tanımlanmasında büyük katkıları olmaktadır. Son yıllarda, araştırmacılar yeni rastlanan bu genomik instabilite fenomenlerinin yapılarını detaylı bir biçimde incelemeye başlamış, öne sürdükleri hipotetik oluşum mekanizmaları ve belirli yapısal karakteristiklerine göre bu yapıları sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma Kromoanagenez (Chromo-anagenesis, kromozom yeniden doğuşu) ana başlığı altında toplanan; Kromotripsis (Chromo-thripsis, kromozom parçalanması), Kromonasentez (Chromo-anasynthesis--kromozom yeniden sentezi) ve Kromopleksi (chromo-plexy, kromozom örülmesi) olarak adlandırılan üç farklı fenomeni kapsamaktadır (Pellestor, 2019).

Bu yapıların detaylı olarak karakterize edilmeleri sayesinde kanser hücrelerinin klonal ve karyotip evrimlerinin daha iyi anlaşılması mümkün hale gelmiştir. Buradan elde edilen bilgiler sayesinde hastalık gelişimi ve tedavisi konusunda yeni fikirler ortaya konulabilmektedir. Kromoanagenez ve benzeri kompleks kromozomal yeniden düzenlenmelerin etiyolojileri kanser gibi hastalıkların oluşum mekanizmaları hakkında kabul edilen klasik görüşlerin yeniden irdelenmesi gereğini de ortaya koymaktadır. Kromoanagenezin daha iyi

anlaşılabilmesiyle, kromozomların stabilitelerinin nasıl korunduğu ve bununla ilgili olarak yapısal deoksiribo nükleik asit (DNA) modifikasyonlarının oluşumu ve DNA tamir mekanizmaları hakkında yeni bilgiler elde edilebilecektir. Bu sayede de genomik plastisite ve instabilite dinamikleri hakkında daha detaylı bir bakış açısına sahip olunabilecektir (Holland ve Cleveland, 2012). Kromoanagenez tipi kromozomal yeniden düzenlenme fenomenleri, germ hücrelerinin gelişiminde veya daha erken dönem embriyonik gelişim sırasında meydana gelebilecekleri gibi yaşamın ilerleyen dönemlerinde de gerçekleşerek kalıtsal özellikte yeniden düzenlenmiş yapıların oluşumuna neden olabilirler (Pellestor, Gatinois, Puechberty, Geneviève ve Lefort, 2014). Bu yüzden Kromoanagenez olayları genomun evrimi ile bağdaştırılmaktadır. Aynı bakış açısıyla, bir hücrenin kanser hücresine dönüşüm süreci üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve günışığına çıkarılması büyük önem arz etmektedir (Pellestor ve Gatinois, 2020; Pellestor ve diğ., 2014). Bu derlemede Kromoanagenez ve benzeri bazı yapıların oluşum mekanizmaları ve hastalık ilişkilerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. Kromoanagenez

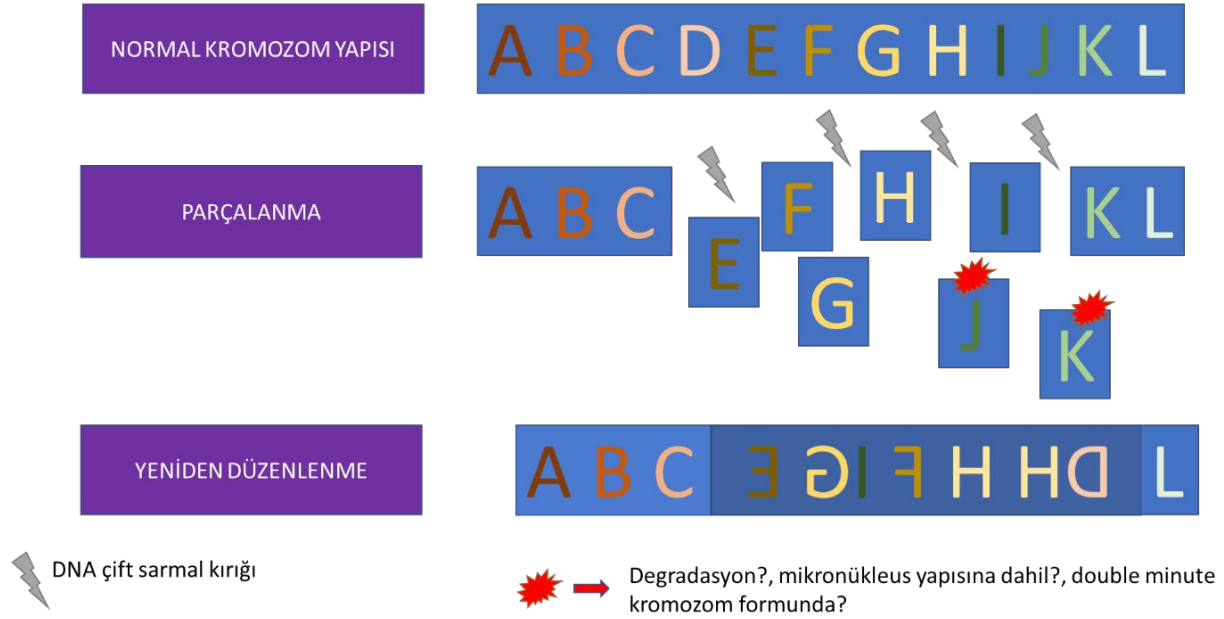
### 2.1. Kromotripsis

KLL (Kronik Lenfositik Lösemi) hasta genomlarında kromozomal yeniden düzenlenme kalıplarının incelendiği bir çalışmada, bir hastanın 4. kromozomunun uzun koluna lokalize 42 adet somatik genomik yeniden düzenlenmeyi içeren farklı bir anomali kalıbı saptanmıştır. Bu anomali kalıbında, belirli bir sayıda kromozomal segmentinin, hücrede meydana gelen katastrofik bir olay sonucu çoklu DNA çift sarmal kırıkları halinde birbirinden ayrıldığı belirtilmiştir. Bunu olayı takiben, parçalanan segmentlerin bazıları, DNA tamir mekanizmaları aracılığıyla karışık bir düzende/yönde aynı kromozoma yeniden dahil olduğu, bazılarının ekstra kromozomal DNA parçaları olarak hücrede korunduğu (double minute kromozomu formunda veya

mikronükleus kapsamında) veya degrade olarak tamamen kaybolduğu öne sürülmüştür. Bu olaylar sonucu yeniden düzenlenmiş kromozom yapısının meydana gelmesine neden olan mekanizmaya Kromotripsis (Chromothripsis) adı verilmiştir (Stephens ve diğ., 2011) (Şekil 1). Kromotripsis kalıbında, onlarca kümelenmiş kromozomal kırılma noktası, kopya sayısı dalgalanmaları (kromozom boyunca kopya sayısı durumunda 2 ve 1 arasındaki salınımlar) ve bu dalgalanma bölgeleri arasında heterozigotluğun korunması gibi imza niteliğinde özellikler tanımlanmaktadır (Korbel ve Campbell, 2013; Maher ve Wilson, 2012; Pellestor, 2019).

Kromotriptik karakterdeki kromozomlarda kırık noktası birleşim bölgelerinin detaylı analizleri yapıldığında, DNA parçalarının yeniden birleştirilme aşamalarının, Homolog Olmayan Uç Birleştirmesi (Non Homologous End Joining-NHEJ) gibi rekombinasyon temelli tamir mekanizmaları tarafından gerçekleştirildiklerine yönelik kanıtlar elde edilmiştir. Bu tip mekanizmalar mikrohomolojiden bağımsız, hataya açık tamir yöntemleridir (Iliakis, Murmann ve Soni, 2015; Jones ve Jallepalli, 2012; Masset ve diğ., 2016; Pellestor, 2019; So, Le Guen, Lopez ve Guirouilh-Barbat, 2017).

**Şekil 1. Kromotripsis, tek aşamalı hücresel bir felaket sonucu bir veya birden fazla kromozom bölgesinin lokalize olarak parçalanması, daha sonra bu parçaların Homolog Olmayan Uç Birleştirme (NHEJ) yoluyla hatalı ve karışık sıralı bir şekilde yeniden birleşmesi şeklinde oluşmaktadır. (Şekil Pellestor ve Gatinois, 2020'den uyarlanmıştır).**



Kromozomlarda çift dal kırıklarının meydana gelmesinde serbest radikaller, iyonize radyasyon, çeşitli karsinojenler, viral genom entegrasyonları (ör: HPV) gibi birçok dış kaynaklı ajan rol oynamaktadır. Dolayısıyla, bu tip ajanlara maruziyet, Kromotripsis tipi olayların oluşumu için risk teşkil edebilmektedir. (Morishita ve diğ., 2016). Ayrıca yanlış ve hatalı işleyen birçok hücresel mekanizma da Kromotriptik yapıların oluşmasına neden olacak süreçleri

başlatabilmektedir (Pellestor, 2019). Bunların arasında abortif ve hatalı apoptoz (Tubio ve Estivill, 2011), hatalı DNA tamir mekanizmaları (Ciavarrá ve Zacksenhaus, 2011; Jones ve Jallepalli, 2012), telomer yapısının bozulması/kaybolması, replikasyon stresi ve kromozomların hatalı segregasyonları örnek verilebilir (Mardin ve diğ., 2015; Passerini ve diğ., 2016; Tubio ve Estivill, 2011). Bunların yanında, Kromotripsis oluşumu ve "genomun koruyucusu" olarak adlandırılan p53

proteininin inaktivasyonu arasında korelasyon da bulunmaktadır (Pellestor, 2019). Bilindiği gibi p53, DNA hasarı sonucu hücre döngüsünün durdurulması, DNA yapısındaki hatanın doğru bir şekilde giderilmesi, eğer giderilemiyorsa hücrenin apoptoz yolağı kapsamında programlı bir şekilde ölüme yönlendirmesini sağlamaktadır. P53 bu şekilde genomun stabilitesini korumaktadır (Fridman ve Lowe, 2003; Vogelstein, Lane ve Levine, 2000). P53 ve Kromotripsis oluşumundaki ilişki, Sonic Hedgehog medulloblastoma beyin tümörlü hastalarda yapılan bir çalışmada da vurgulanmıştır (Rausch ve diğ., 2012). Bu çalışmada, germline TP53 gen mutasyonlarının, hücreyi, Kromotripsis gibi karmaşık DNA yeniden düzenlemelerine daha yatkın hale getirebileceğini ve hatta bu tip olaylardan sonra hücrenin hayatta kalarak malign bir karakterde hayatına devam edebileceğini bildirilmiştir (Rausch ve diğ., 2012).

Kromotripsis olayları sonucu oluşan hasarlı kromozomlar, genellikle genomik instabilite üzerinde pasif bir etkisi olduğu düşünülen mikronükleus içinde de bulunabilirler (Pellestor, 2019; Terradas, Martín ve Genescà, 2016). Mikronükleuslarda hasarlı halde bulunan kromatin yapısı, kusurlu replikasyona uğrayabilir ve hasarlı yapının daha da karmaşık bir hale dönüşmesine neden olabilir (Terradas, Martín, Tusell ve Genescà, 2010). Nükleusun aksine mikronükleusların nükleer por komplekslerinin olmadığı gösterilmiştir (S. Liu ve diğ., 2018). Bununla bağlantılı olarak DNA onarımı ve replikasyonu için gerekli bileşenlerin mikronükleusa teslimatı sekteye uğramakta ve bu sebeple mikronükleus içindeki mevcut hasar daha da artabilmektedir (Terradas ve diğ., 2010). Bu tip kromozom yapılarını taşıyan mikronükleus, hücre tarafından elimine edilemezse mikronükleus, ilerleyen hücre döngülerinde, normal hücre çekirdeğine dahil olarak Kromotriptik yapıların oluşmasına neden olabilir (Huang ve diğ., 2012).

Önerilen tüm Kromotripsis oluşumu modellerinin sinerjik etkileri sonucu buna benzer karmaşık yapıların oluşması da muhtemeldir.

Bununla beraber konu ile ilgili deneysel modellemelere ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.2. Kromoanasentez

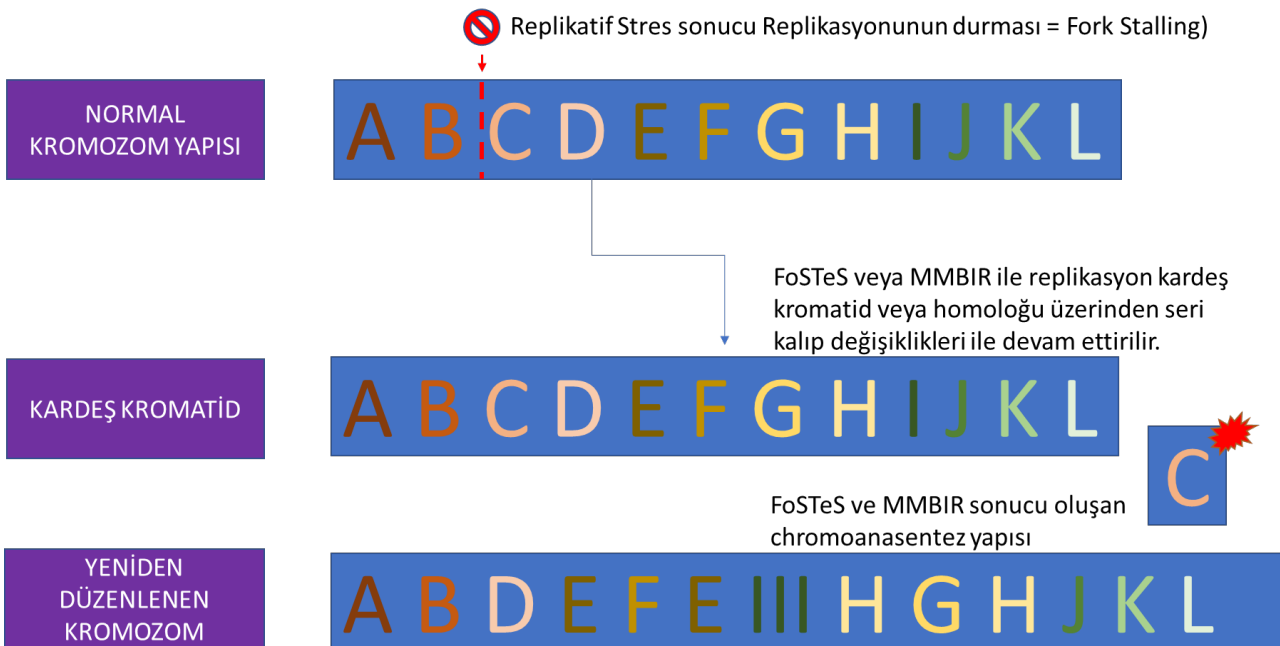
Kromotripsis fenomeninin oluşumuna şüpheli yaklaşan görüşler de olmuştur (Kinsella, Patel ve Bafna, 2014). Buna karşılık Kromotripsis, konjenital anomaliler, kanser ve hatta sağlıklı bireylerde de tespit edilmiştir (Bertelsen ve diğ., 2016; Weckselblatt, Hermetz ve Rudd, 2015; Rode, Maass, Willmund, Lichter ve Ernst, 2016). Kromotripsis araştırmalarına ilgi arttıkça, tüm karmaşık kromozomal yeniden düzenlenme yapılarının Kromotripsis tanımı ile açıklanamayacağı da ortaya çıkmıştır (Pellestor ve Gatinois, 2018). Özellikle de genomik amplifikasyonlarla (kopya sayılarının 3,4 gibi seviyelere çıktığı durumlarda) karakterize karmaşık yeniden düzenlenmelerin oluşumları, Kromotripsiste olduğu gibi NHEJ aracılı mekanizmalarla ile açıklanamamaktadır (Pellestor ve Gatinois, 2018). Bu tip karmaşık yeniden düzenlenme fenomenlerinin başka bir hücrenel mekanizma tarafından oluşabileceği öne sürülmüştür. Gözlenen bu farklı tip yeniden düzenlenmiş kromozom yapılarının oluşumuna sebebiyet veren olaya Kromoanasentez (Chromoanasythesis) adı verilmiştir (P. Liu ve diğ., 2011). Her ne kadar Kromoanasentezin moleküler oluşum mekanizmasının Kromotripsisinkinden farklı olduğu düşünülse de biyolojik sonuçları ve oluşum hızları yönünden birbirlerine benzerlik gösterebilmektedirler (Pellestor ve Gatinois, 2018).

Kromotriptik yapıların, parçalanmış kromozomal segmentlerinin NHEJ ile birleşmesi yoluyla oluştuğu bildirilmiştir (Pellestor, 2018.). Buna karşılık Kromoanasentezin, Fork Stalling and Template Switching (FoSTeS) veya Microhomology Mediated Break-Induced Replication (MMBIR) mekanizmaları sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür (Pellestor ve Gatinois, 2018). Çok sayıda eksojen veya endojen ajan, replikasyon

çatalının ilerlemesini engelleyebilir veya stabilitesini bozarak replikasyon stresi yaratabilmektedir (Venkatesan, Natarajan ve Hande, 2015). Bilindiği gibi replikasyon hasarlarının çoğu, NHEJ veya Homolog Rekombinasyon (Homologous Recombination) mekanizmaları ile onarılır (Kass, Moynahan ve Jasin, 2016). Herhangi bir şekilde oluşan replikasyon stresi sonucu (örneğin; DNA lezyon bölgeleri, kırılğan DNA bölgeleri gibi replikasyonu zor olan bölgelerde meydana gelebilir) replikasyon çatalının durduğu veya durakladığı durumlarda, replikasyonun devamı için hataya açık DNA onarım mekanizmaları olan FoSTeS, MMBIR devreye girebilir ve sonuç olarak kompleks yapısal değişimler ve kopya sayısı varyasyonları oluşabilir (Arlt, Wilson ve Glover, 2012; Pellestor ve Gatinois, 2018). Bu olaylar genellikle Kromoanasentez olaylarını açıklayan başlıca mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2). Ayrıca, DNA yapısındaki saç tokası (hairpin) oluşumlarının, tekrar dizisi kümelerinin

ve mobil genetik elemanların (örneğin; transpozonlar) DNA replikasyon kompleksinin işleyişini bozabileceğini ve FoSTeS, MMBIR gibi mekanizmaların işleyişini daha karmaşık hale getirebileceğini göstermiştir (P. Liu ve diğ., 2011). İnsan genomunda bu tarz genomik diziler ve bölgeler FoSTeS ve MMBIR için potansiyel substratlar olarak işlev görmektedirler (Pellestor ve Gatinois, 2018). Sonuç olarak genomik kararsızlık bu bölgelerde tetiklenerek, Kromoanasentez tipi karmaşık kromozomal yeniden düzenlenme yapıları oluşabilir. Replikasyon çatalının durmasından sorumlu birçok moleküler durum olduğu gibi, çeşitli hücreyel olaylar, replikasyon kusurlarının altında yatan genom instabilitesini tetikleyebilir. Genom stabilitesini tehlikeye atan tüm çevresel zararlı maruziyetler ve ilgili fizyolojik yollar potansiyel olarak replikasyon stresine ve ardından Kromoanasentez olaylarına yol açabilir (Aguilera ve Gómez-González, 2008; Pellestor ve Gatinois, 2018).

**Şekil 2. Kromoanasentez, replikasyon çatalının işlevinin durması sebebiyle, FoSTeS veya MMBIR mekanizmalarının aracılık ettiği tek veya birkaç kromozomun hatalı replikasyonu sonucu meydana gelebilir. (Şekil Pellestor ve Gatinois, 2020'den uyarlanmıştır).**





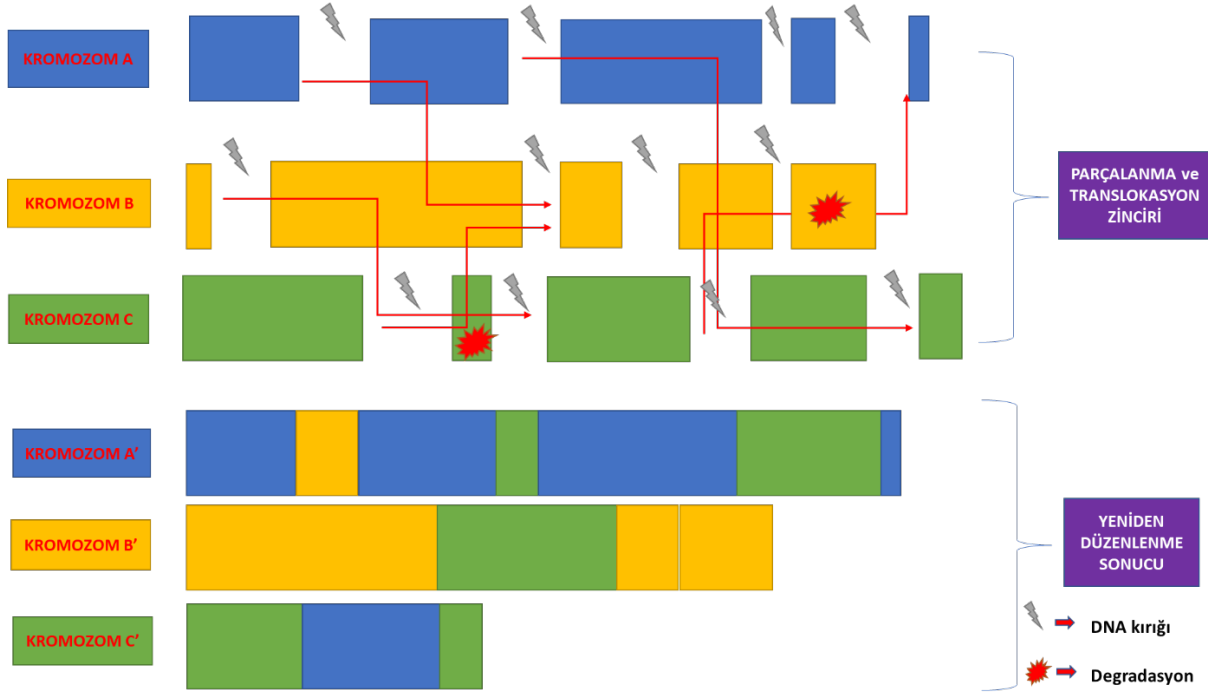
Replikasyona dayalı mekanizmalar dışında, son yıllarda Kromotripsiste olduğu gibi Kromoanasetezde de mikronükleus aracılı modeller dikkat çekmektedir (Pellestor ve Gatinois, 2018). Mikronükleuslarda lagging kromozom veya kromatid fragmanlarının bulunması nedeniyle, mikronükleus, uzun yıllar boyunca genomik kararsızlığının sık görülen bir bileşeni olarak öne çıkmıştır (Xu ve diğ., 2011). Mikronükleus oluşumunu ve onu takiben genom çapı yeniden düzenleme yapılarını incelemek için gerçekleştirilen bir çalışmada, mikronükleus oluşumundan sonra özellikle hücre döngüsünün S ve G2 fazları arasında, geniş çapta kromozomal yeniden düzenlenmelerin olduğu gözlemlenmiştir. Mikronükleusta, kromozomal aberasyonlar ve kusurlu/asenkronik replikasyon olayları, nükleusa kıyasla daha fazla saptanmıştır. Mikronükleus zarfının yıkımını takiben, mikronükleus içindeki kromatinin hala prematüre olarak kondanse olduğu gözlenmiştir. Bu durum yüzünden takip eden hücre bölünmelerinde mikronükleusta bulunan hasarlı kromozomal yapı, primer nükleusa dahil olarak genoma entegre olabilmektedir (Crasta ve diğ., 2012).

### 2.3. Kromopleksi

Baca ve diğerleri (2013) yaptıkları bir çalışmada 57 prostat tümörünün tüm genom dizileme analizini gerçekleştirmişler ve toplamda 5596 somatik kromozomal yeniden düzenleme olayı

belirlemişlerdir. Tespit edilen bu olayların yaklaşık %40'ının, genellikle kapalı zincirler olarak meydana gelen karmaşık ve uzun yeniden düzenleme serisinin bileşenleri olduğu görülmüştür. Bu tür zincirleme şeklinde gerçekleşen yeniden düzenlemeler kırılma noktalarında, yüksek doğrulukta eşleşen bağlantı bölgeleri bulundurmakta ve/veya kırık noktalarında delesyon köprüleri adı verilen geniş DNA kayıpları bulundurmaktadırlar. Bu zincirdeki yeniden düzenlenme yapılarının sayıları da değişiklik göstermektedir. Bunlar kimi zaman 6 veya daha fazla kromozomun dahil olduğu, sayıları 3-40 arasında değişen yeniden düzenlenmiş parçalar içerebilmektedirler. Tümörlerin yaklaşık %90'ı 5 veya daha fazla yeniden düzenlenme içermekteyken, %60'tan fazlası ise, buna benzer zincirlerden birden fazlasını içermektedir. Yapılan istatistiksel analizler, bu tür yeniden düzenlemelerin birbirlerinden bağımsız olarak ortaya çıkma ihtimallerinin düşük olduğunu, aksine koordineli ve eşzamanlı bir şekilde oluşabileceklerine işaret etmekteydi. Baca ve diğerleri (2013) çalışmaları sonucu tespit ettikleri bu tip yeniden düzenleme fenomenine Kromopleksi (Chromoplexy) adını vermişlerdir. Kromopleksi olayı sonucu, birden fazla kromozomun içinde bulunduğu zincirleme translokasyonlar ve DNA kayıpları meydana gelmesiyle derivatif kromozom yapıları oluşabilir (Şekil 3).

**Şekil 3. Kromopleksi, birden çok kromozomun içinde bulunduğu ve muhtemelen aynı anda meydana gelen bir dizi zincirleme translokasyonlar ve kromozomal parçaların hücre içinde kaybolduğu, kromozom içi ve kromozomlar arası meydana gelen yeniden düzenlenme kalıbı olarak ifade edilmektedir. (Şekil Pellestor ve Gatinos, 2020'den uyarlanmıştır).**



Kromopleksi sonucu onkogenik füzyon genleri oluşabilir, meydana gelen kırık noktalarına denk gelen genlerin dizileri bozulabilir ya da delesyonlar sonucu genler tam anlamıyla fonksiyonlarını kaybedebilir. Baca ve diğerleri (2013), inceledikleri birden fazla tümörde Kromoplektik olaylarla ilişkilendirilmiş TMRSS2-ERG füzyonu, BRAF ve MAPK1 genlerinin içinde bulunduğu farklı füzyonlar ve PTEN, NKX3.1, TP53 ve CDKN1B gibi tümör süpressörlerin fonksiyon kayıpları ile ilişkili çeşitli onkogenik değişimler tespit etmişlerdir.

Kromopleksi terimi altında açıklanan karakteristik yapısal yeniden düzenlemeler çeşitli malignitelerde gözlenen Kromotripsis fenomeni ile benzerlik göstermektedir. Buna karşın bazı özellikleri ile de birbirlerinden ayrılabilirler (Forment, Kaidi ve Jackson, 2012; Jones ve Jallepalli, 2012). Örneğin Kromotripsis fenomeni tarafından etkilenen bir kromozom içinde kırılma noktaları yüzlerle ifade edilir ve bu yapılar bir veya iki kromozom içinde belirli bölgelerde lokalize bulunur. Buna karşılık Kromoplekside zincirleme

yeniden düzenleme kalıpları kümelenme göstermezken, etkilenen kromozom sayıları 10'larla ifade edilir. Ayrıca Kromotripsis, tümör progresyonunun başlarında tek bir klonal olay olarak ortaya çıkabilirken, Kromopleksi, prostat kanseri evriminde klonlarda ve alt klonlarında birden fazla sayıda ardışık olarak gözlenebilmektedir. Bunlara rağmen, Kromotripsis ve Kromopleksi arasındaki ayrım henüz iyi tanımlanamamıştır ve bazı yapısal yeniden düzenlemeler her iki yapıya benzer ara özellikler taşıyabilir (Baca ve diğ., 2013; Shen, 2013).

Kromotripsis ve Kromopleksi olaylarından sorumlu farklı moleküler mekanizmaların olması muhtemeldir. Kromotripsisin mekanik temelini açıklamak için çeşitli modeller önerilmiştir. Bu kapsamda, mikronükleus oluşumu ve prematür kromozom kondensasyonu ile bağlantılı olarak replikasyon stresi ve mitotik hataların rol oynadığı vurgulanmıştır (Forment ve diğ., 2012; Jones ve Jallepalli, 2012). Mikronükleus oluşumuna ek olarak p53 fonksiyon kaybının, artan Kromotripsis

sıklığı ile sonuçlandırıldığı da belirtilmişti. Bu bilgilere karşılık, Kromopleksinin mekanik temelli Kromotripsis kadar iyi anlaşılammıştır. Bunun yanında, farklı çalışmalarda, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması ile DNA çift dal kırıklarının meydana gelebileceği gösterilmiştir (Haffner ve diğ., 2010; Rubin, Maher ve Chinnaiyan, 2011). Bu hasar modeli ile uyumlu olarak Baca ve diğ. (2013) prostat kanser genomlarında gözlemledikleri Kromoplektik yeniden düzenleme bölgelerindeki kırık noktalarının, aktif transkripsiyon ve açık kromatin konfigürasyonları ile ilişkilerini göstermişlerdir ().

Kromopleksi birçok prostat tümörü genomunun temel bir özelliği gibi görünse de şu anda diğer kanser türlerinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı belirsizdir. Fakat Baca ve diğ. (2013) küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde, baş ve boyun kanserlerinde ve melanomaların önemli bir bölümünde Kromopleksi tarzı zincirleme yeniden düzenlemeleri tespit etmişlerdir. Bu bulgu Kromopleksinin geniş bir tümör yelpazesinde de meydana gelebileceğini düşündürmektedir (Baca ve diğ., 2013; Shen, 2013).

Kromoanagenez olarak tanımlanan yapılar ek olarak, 2,778 tümör tüm genom dizisinde birleşme kopya sayısı (Junction Copy Number-JCN) topolojilerinin analiz edilmesi için genom graph hesaplama algoritması uygulanan bir çalışmada, pyrgo, rigma ve tyfonas adı verilen üç yeni kompleks kromozomal yeniden düzenleme fenomeni daha tanımlanmıştır. Bu fenomenler, tümörlerde rastlanan anomalileri çeşitlerine, spesifik genom pozisyonlarına, kopya sayısı durumlarına ve diğer karakteristikleri gibi özelliklerine göre gruplandırmıştır. Tümörlerin genom graphlarından türetilen bu özelliklere göre gruplandırılması, DNA tamir kusurları ve kötü prognoz ile ilişkili yeni alt grupların oluşturulmasını sağlamıştır (Hadi ve diğ., 2020).

### 3. Kromoanagenez ve Genom Evrimi

Son zamanlarda, Kromopleksi ve Kromotripsis gibi Kromoanagenez fenomenlerinin hastalık gelişimde ciddi etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle kanserde tümör oluşumunun ve tümör hücresi klonal evriminin temel itici güçleri olabileceklerine dair ciddi görüşler bulunmaktadır. Örneğin, kanser oluşumunda mutasyonların sıralı birikimi ile ilişkili geleneksel "kademeli" (Gradualist) görüşlerin aksine, Kromoanagenez bileşenlerinin sonucu gerçekleşen yapısal değişikliklerinin, "Kesintili Denge" (Punctuated Equilibrium) modeliyle tümör evrimini teşvik ettikleri yeni kanser oluşum hipotezleri öne sürülmektedir (Baca ve diğ., 2013).

Yapısal kromozomal varyasyonların, insan fenotiplerinin evriminde büyük bir etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (Feuk ve diğ., 2005). Bu varyasyonların oluşması organizma için bazı faydalı özellikler ortaya çıkarabileceği gibi, hastalık gelişiminde de önemli etkileri bulunmaktadır. Basit yapı ve belirli büyüklükteki yapısal varyasyonlar, klasik sitogenetik yöntemlerle saptanarak çeşitli genetik sendromlarla ilişkilendirilmektedirler (Tommerup, 1993). Bunun yanında mikroarray ve yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla, hastalık ilişkili submikroskopik varyantlar da artık kolaylıkla tespit edilebilmektedir (Lupski, 2007, 2015; Malhotra ve Sebat, 2012; Stankiewicz ve Lupski, 2010). Benzer şekilde, daha önce keşfedilemeyen ve tümörigenez üzerinde ciddi etkileri olduğu düşünülen karmaşık yapısal varyantlar da kanser genomlarında saptanmaya başlamıştır (Gu ve diğ., 2013; B. Liu ve diğ., 2015; Shlien ve Malkin, 2009). Yapılan detaylı biyoinformatik analizler, Kromoanagenez benzeri yapısal varyasyonların düşünülenden daha karmaşık olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Kanser yanında, Kromoanagenez fenomenlerinin, konjenital hastalıklarda da "karyotip evrimine" etki eden en önemli faktör oldukları ve bu sayede hastalık gelişimlerine sebebiyet verebildikleri öne sürülmektedir. Buna



karşılık Kromoanagenez kapsamında incelenen bazı karmaşık yapısal varyantlara fenotipik olarak normal bireylerde de rastlanılmıştır (Bertelsen ve diğ., 2016; De Pagter ve diğ., 2015; Van Binsbergen, Hochstenbach, Giltay ve Swinkels, 2012). Kromoanagenez olaylarının genom yeniden düzenlenmesi üzerindeki etkilerinin gözlemlendiği daha çarpıcı olaya örnek olarak, Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis (WHIM) sendromlu bir hastanın iyileşmesini sağlayan spontan Kromotripsis olayı verilebilir. WHIM sendromu, kemokin reseptörü CXCR4'ün fonksiyon kazanımı mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant, kombine immün yetmezlik hastalığıdır. Söz konusu çalışmada, WHIM sendromlu hastanın şaşırtıcı olarak iyileştiği bildirilmiştir. Yapılan detaylı genetik analizler sonucu, hastalığa neden olan hatalı CXCR4 allelinin de içinde bulunduğu, 2. kromozomun 163 genlik bir bölgesinin Kromotripsis olayı sonucu silindiği/yapısının değiştiği saptanmıştır. Bu olay sonucu hastalık aleli ortadan kalkmış ve vakanın WHIM sendromu açısından iyileştiği bildirilmiştir. Bu çalışma genetik bir sendromun spontan olarak düzelmesine verilebilecek nadir örneklerdendir (McDermott ve diğ., 2015).

Daha önceden bahsedildiği gibi kanser genomlarının incelendiği çoğu çalışmada Kromoanagenez olayları sıklıkla bildirilmektedir. Kromoanagenez sınıfı altında incelenen ve hücrede tek bir kaotik olay sonucu meydana gelen karmaşık yapısal değişimlerin kanser genomlarında sık gözlenmesi, kanser oluşumunda şu ana kadar kabul gören ilerleyici mutasyonel birikim (gradualist) teorisine meydan okumaktadır (Luijten, Lee ve Crasta, 2018). Kromoanagenez sonucu meydana gelecek büyük çaptaki genetik değişim hücreyi bir anda kanserleşmeye yönlendirebilmektedir. Bu durum evrimsel biyolojideki Kesintili Denge modeline denk gelen makromutasyonel bir olaya analogi göstermektedir (Zepeda-Mendoza ve Morton, 2019). Bu model, kanserin oluş mekanizmasını

yeniden gözden geçirmemiz gereken bambaşka bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlk olarak Goldschmidt (1915) türler arasındaki büyük farklılaşmalar için önemli genetik değişimlere neden olan büyük makromutasyonların olması gerektiğini savunmuştur. Bu görüş küçük mutasyonların kademeli birikimi sonucu meydana gelen mikro evrim görüşüne ters düşse de tamamen bu fikri reddetmemektedir (Goldschmidt, 1915). Bu iki görüş arasındaki farklılık şu anda kanser gelişimi için önerilen kademeli somatik mutasyon birikimi ve Kromoanagenez temelli kesintili denge tartışması ile benzerlik göstermektedir. Goldschmidt'in hipotezine göre, bazı genlerdeki "tek adımlı" makromutasyonlar, erken gelişimi etkileyerek organizmaların yetişkin fenotiplerinde derin ve ani değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler daha sonra organizmaya yeni bir evrimsel soy kurma potansiyeli kazandırabilirler (Theißen, 2006). Bu olay normal hücrenin kanser hücreğine dönüşümündeki mekanizmayı açıklayabilecek önemli ipuçları taşıyor olabilir. Ancak bilinmektedir ki, bu tip makro mutasyonların büyük çoğunluğu hücre için ölümcül sonuçlar doğurur. Buna rağmen, evrim, popülasyonlar içindeki küçük değişikliklerin sadece kademeli olarak birikmesiyle değil, bu tür etki alanı geniş değişimlerin nadir başarısıyla da ilerleyebilir (Goldschmidt, 1951; Pellestor ve Gatinois, 2020). 1972'de paleontologlar N. Eldredge ve S.J. Gould (Eldredge, 2014), Kesintili Denge teorisini önerdiklerinde, makro evrim modeline yeni bir bakış açısı getirmişlerdir. Bu model, biyolojik evrimin ve yeni türlerin ortaya çıkışının, yerleşik türlerde birkaç varyasyonun meydana geldiği uzun durağan dönemler arasında meydana gelen ani ve derin değişiklikler yoluyla gerçekleştiğini öne sürmüştür (Gould ve Eldredge, 1993; Pellestor ve Gatinois, 2020).

Kesintili Denge ile ilgili değişimler, hücre için etkileri büyük olan sporadik genetik mutasyonları veya gen ekspresyonunu etkileyen kromozom yeniden düzenlemeleri de içerebilir. Kesintili

Denge, eşeyli üreyen organizmalar için geçerlidir ve morfolojik evrimsel değişikliklerin türleşme olaylarıyla büyük ölçüde ilişkili olduğu kabul edilir (Gould ve Eldredge, 1993; Pellestor ve Gatinois, 2020).

Heng (2009) genom değişikliklerinin evrimsel adaptasyon ve türleşmedeki temel katkısını vurgulamak için genom merkezli (genome centric) kavramı tanıtmıştır. Genom merkezli kavram, Goldschmidt (Goldschmidt, 1951) tarafından önerilen makro evrim kavramına atıfta bulunur ve kendi kendine organizasyon ile doğal seleksiyon arasındaki somut ilişkileri tanımlamaya çalışır (Hoelzer, Smith ve Pepper, 2006). Genom merkezli konseptin ana vurgu noktası genom topolojisinin ve karyotipin çevresel etkileşimlerle bağlantısının önemidir. Bu konseptte "karyotip kodlaması" adı verilen anlayışla genomu genlerin ötesinde anlamak ve ilgili evrimsel süreçleri tam anlamıyla aydınlatmak amaçlanmıştır (Heng ve diğ., 2011; Ye, Stilgenbauer, Moy, Liu ve Heng, 2019). Son yıllarda, deneysel kanıtlar, genomik değişikliklerin büyük bir adaptif değer sağlayabildiğini, sanıldığı kadar nadir olmadığını ve küçük etkili mutasyonlarla rekabet ederken daha önde olduklarını göstermektedir (Chouard, 2010; Theißen, 2009). Kromoanagenez fenomeni, aniden ortaya çıkmaları ve genomda meydana getirdikleri kaotik değişikliklerle, söz konusu makro evrim ve Kesintili Denge kavramıyla tutarlı bir mekanizma gibi görünmektedir. Bu nedenle, genom merkezli kaosun çoğu kanserin evriminde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (G. Liu ve diğ., 2014). Tek adımlı katastrofik genomik olaylar, çoklu kromozomal yeniden düzenlemeler üretebilir ve bu durumun da tümör gelişimini önemli ölçüde hızlandırabileceği düşünülmektedir (Forment ve diğ., 2012; Ly ve diğ., 2017; Willis, Rass ve Scully, 2015). Notta ve diğerlerinin (2016) yaptığı bir çalışmada pankreas tümörlerinde yüksek bir Kromotripsis prevalansı (> %65) gözlemlenmiştir. Bu bulgu ile bağlantılı olarak yazarlar Kromotripsisin pankreas tümörigenezinde kesintili denge modelinin ana mekanizma olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kromoanagenez ile ilişkili yeniden düzenlemeler arasında, özellikle Kromotripsis ve Kromoanasetezin, yaşamla uyumlu ve gelişimsel hastalıkların oluşmasına neden olabileceği, herhangi fenotipik bir etki göstermediği veya WHIM sendromu örneğinde olduğu gibi normal bir işlevin geri gelmesini sağlayan büyük ama dengeli genomik yeniden düzenlemeler oluşturabileceğini kanıtlanmıştır (Fukami ve diğ., 2017; McDermott ve diğ., 2015).

Bu yeni genomik değişiklik sınıfının araştırılması, bunların oluşumunu hücrel stres ve genomik stabilite ile ilişkilendiren mekanizmalar hakkında yeni bilgilerin elde edilmesini sağlamıştır (Leibowitz, Zhang ve Pellman, 2015; Zhang, Leibowitz ve Pellman, 2013). Kromoanagenez ile ilgili yeniden düzenlemeler, örneğin replikasyon kökenlerine göre gen pozisyonunu değiştirebilir böylece gen organizasyonlarında hızlı modifikasyonları teşvik edebilirler. Ayrıca, yeni gen bağlantı bloklarının ve yeni kimerik genlerin üretilmesine, gen ekspresyonunun düzenleyici mekanizmalarının bozulmasına yol açabilirler (Fukami ve diğ., 2017).

Kromozomal yeniden düzenlemelerin nükleer topoloji ve gen ekspresyonu üzerindeki doğrudan etkileri, Kromozom konformasyon yakalama (Chromosome conformation capture) teknikleri ve Topologically Associating Domains (TAD) oluşumlarının analizleri ile incelenebilmektedir. Bu yeni yaklaşımlar, çeşitli patolojilerde, kromozomal yeniden düzenlemelerin TAD yapılarının bozulmasını, promotörler ve enhancerlar arasındaki etkileşimleri değiştirerek veya ortadan kaldırarak genlerin ekspresyonunu nasıl etkileyebileceğini göstermeyi mümkün kılmaktadır (Ghavi-Helm ve diğ., 2019; Gonzalez-Sandoval ve Gasser, 2016; Lupiáñez, Spielmann ve Mundlos, 2016).

Kromoanagenez ile ilgili mekanizmalar, Kesintili Denge modeline ve özellikle kanser hücrelerinin evrimi ile uyumlu bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yapısal değişim mekanizmaları ile ortaya çıkan yeni genlerin,

doğal seçim yoluyla hücre popülasyonuna sabitlemesi sonucu yeni ve farklı hücre soyları meydana gelebilmektedir (Pellestor ve Gatinois, 2020).

Özetle, Kademeli evrimin ortak modelini temsil etse de Kromoanajenez mekanizmaları ile ilişkilendirilen kesintili denge modeli ile genomda büyük modifikasyonlar ve adaptasyonu kolaylaştıran yenilikler oluşabilmektedir (Heng ve diğ., 2011; Pellestor ve Gatinois, 2020; Ye ve diğ., 2019).

#### 4. Sonuç

Genom ve biyoinformatik teknolojilerinin gelişmesi ile genomun işlevi, topolojisi ve plastisitesi daha iyi anlaşılmalıya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan büyük kapsamlı ve detaylı genom analizleri ile genom organizasyonunun ve varyasyonlarının aslında bilinenden daha karmaşık formlarda olabileceği görülmektedir. Buna en güzel örnek olarak Kromoanajenez ve benzeri karmaşık yapısal yeniden düzenlenme fenomenleri verilmektedir. Bu tip yapıların hücre kaderi üzerine büyük etkilerini çeşitli hastalıklarda görmekteyiz. Özellikle kanserin başlıca oluşum mekanizması üzerine etkileri bilim çevrelerinde büyük yankı uyandırmıştır. Bu alanda elde edilebilecek ipuçları sayesinde bir hücrenin kanserleşme süreci daha iyi anlaşılabilir. Kanser araştırmalarında Kromoanajenez örneğinde olduğu gibi, genomun yeniden organizasyonu ve yapısal varyasyonları üzerine yoğunlaşarak, genom mühendisliğine dayanan yeni tedavi ve teşhis seçenekleri geliştirilebilecektir.

#### 5. Kaynakça

Aguilera, A. ve Gómez-González, B. (2008). Genome instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*, 9(3), 204–217. doi:10.1038/nrg2268

Arlt, M. F., Wilson, T. E. ve Glover, T. W. (2012). Replication stress and mechanisms of CNV formation. *Current Opinion in Genetics and*

*Development*, 22(3), 204–210. doi:10.1016/j.gde.2012.01.009

Baca, S. C., Prandi, D., Lawrence, M. S., Mosquera, J. M., Romanel, A., Drier, Y., ... Garraway, L. A. (2013). Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*, 153(3), 666–677. doi:10.1016/j.cell.2013.03.021

Bertelsen, B., Nazaryan-Petersen, L., Sun, W., Mehrjouy, M. M., Xie, G., Chen, W., ... Tümer, Z. (2016). A germline chromothripsis event stably segregating in 11 individuals through three generations. *Genetics in Medicine*, 18(5), 494–500. doi:10.1038/gim.2015.112

Chouard, T. (2010). Revenge of the hopeful monster. *Nature*, 463(7283), 864–867. doi:10.1038/463864a

Ciavarrá, G. ve Zacksenhaus, E. (2011). Multiple pathways counteract cell death induced by RB1 loss: Implications for cancer. *Cell Cycle*, 10(10), 1533–1539. doi:10.4161/cc.10.10.15520

Crasta, K., Ganem, N. J., Dagher, R., Lantermann, A. B., Ivanova, E. V., Pan, Y., ... Pellman, D. (2012). DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature*, 482(7383), 53–58. doi:10.1038/nature10802

De Pagter, M. S., Van Roosmalen, M. J., Baas, A. F., Renkens, I., Duran, K. J., Van Binsbergen, E., ... Kloosterman, W. P. (2015). Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring. *American Journal of Human Genetics*, 96(4), 651–656. doi:10.1016/j.ajhg.2015.02.005

Eldredge, N. (2014). APPENDIX: Punctuated Equilibria: An Alternative to Phyletic Gradualism. *Time Frames*. doi:10.1515/9781400860296.193

Feuk, L., MacDonald, J. R., Tang, T., Carson, A. R., Li, M., Rao, G., ... Scherer, S. W. (2005). Discovery of human inversion polymorphisms by comparative analysis of human and chimpanzee DNA sequence assemblies. *PLoS Genetics*, 1(4), 0489–0498. doi:10.1371/journal.pgen.0010056

Forment, J. V., Kaidi, A. ve Jackson, S. P. (2012). Chromothripsis and cancer: Causes and consequences of chromosome shattering. *Nature Reviews Cancer*, 12(10), 663–670. doi:10.1038/nrc3352

- Fridman, J. S. ve Lowe, S. W. (2003). Control of apoptosis by p53. *Oncogene*, 22(56 REV. ISS. 8), 9030–9040. doi:10.1038/sj.onc.1207116
- Fukami, M., Shima, H., Suzuki, E., Ogata, T., Matsubara, K. ve Kamimaki, T. (2017). Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline. *Clinical Genetics*, 91(5), 653–660. doi:10.1111/cge.12928
- Ghavi-Helm, Y., Jankowski, A., Meiers, S., Viales, R. R., Korb, J. O. ve Furlong, E. E. M. (2019). Highly rearranged chromosomes reveal uncoupling between genome topology and gene expression. *Nature Genetics*, 51(8), 1272–1282. doi:10.1038/s41588-019-0462-3
- Goldschmidt, R. (1915). The material basis of evolution. *Nature*, 95(2385), 550–551. doi:10.1038/095550b0
- GOLDSCHMIDT, R. B. (1951). Chromosomes and genes. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 16, 1–11. doi:10.1101/SQB.1951.016.01.003
- Gonzalez-Sandoval, A. ve Gasser, S. M. (2016). On TADs and LADs: Spatial Control Over Gene Expression. *Trends in Genetics*, 32(8), 485–495. doi:10.1016/j.tig.2016.05.004
- Gould, S. J. ve Eldredge, N. (1993). Punctuated equilibrium comes of age. *Nature*, 366(6452), 223–227. doi:10.1038/366223a0
- Gu, H., Jiang, J. hui, Li, J. ying, Zhang, Y. nan, Dong, X. sheng, Huang, Y. yu, ... Chen, Z. (2013). A Familial Cri-du-Chat/5p Deletion Syndrome Resulted from Rare Maternal Complex Chromosomal Rearrangements (CCRs) and/or Possible Chromosome 5p Chromothripsis. *PLoS ONE*, 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0076985
- Hadi, K., Yao, X., Behr, J. M., Deshpande, A., Xanthopoulos, C., Tian, H., ... Imielinski, M. (2020). Distinct Classes of Complex Structural Variation Uncovered across Thousands of Cancer Genome Graphs. *Cell*, 183(1), 197–210.e32. doi:10.1016/j.cell.2020.08.006
- Haffner, M. C., Aryee, M. J., Toubaji, A., Esopi, D. M., Albadine, R., Gurel, B., ... Yegnasubramanian, S. (2010). Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nature Genetics*, 42(8), 668–675. doi:10.1038/ng.613
- Heng, H. H. Q. (2009). The genome-centric concept: Resynthesis of evolutionary theory. *BioEssays*, 31(5), 512–525. doi:10.1002/bies.200800182
- Heng, H. H. Q., Liu, G., Stevens, J. B., Bremer, S. W., Ye, K. J., Abdallah, B. Y., ... Ye, C. J. (2011). Decoding the genome beyond sequencing: The new phase of genomic research. *Genomics*, 98(4), 242–252. doi:10.1016/j.ygeno.2011.05.008
- Hoelzer, G. A., Smith, E. ve Pepper, J. W. (2006). On the logical relationship between natural selection and self-organization. *Journal of Evolutionary Biology*, 19(6), 1785–1794. doi:10.1111/j.1420-9101.2006.01177.x
- Holland, A. J. ve Cleveland, D. W. (2012). Chromoanagenesis and cancer: Mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nature Medicine*, 18(11), 1630–1638. doi:10.1038/nm.2988
- Huang, Y., Jiang, L., Yi, Q., Lv, L., Wang, Z., Zhao, X., ... Shi, Q. (2012). Lagging chromosomes entrapped in micronuclei are not “lost” by cells. *Cell Research*, 22(5), 932–935. doi:10.1038/cr.2012.26
- Iliakis, G., Murmann, T. ve Soni, A. (2015). Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: Implications for the formation of chromosome translocations. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 793, 166–175. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.07.001
- Jones, M. J. K. ve Jallepalli, P. V. (2012). Chromothripsis: Chromosomes in Crisis. *Developmental Cell*, 23(5), 908–917. doi:10.1016/j.devcel.2012.10.010
- Kass, E. M., Moynahan, M. E. ve Jasin, M. (2016). When Genome Maintenance Goes Badly Awry. *Molecular Cell*, 62(5), 777–787. doi:10.1016/j.molcel.2016.05.021
- Kinsella, M., Patel, A. ve Bafna, V. (2014). The elusive evidence for chromothripsis. *Nucleic Acids Research*, 42(13), 8231–8242. doi:10.1093/nar/gku525
- Korb, J. O. ve Campbell, P. J. (2013, 14 Mart). Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2013.02.023



- Leibowitz, M. L., Zhang, C. Z. ve Pellman, D. (2015). Chromothripsis: A New Mechanism for Rapid Karyotype Evolution. *Annual Review of Genetics*, 49, 183–211. doi:10.1146/annurev-genet-120213-092228
- Liu, B., Conroy, J. M., Morrison, C. D., Odunsi, A. O., Qin, M., Wei, L., ... Wang, J. (2015). Structural variation discovery in the cancer genome using next generation sequencing: Computational solutions and perspectives. *Oncotarget*, 6(8), 5477–5489. doi:10.18632/oncotarget.3491
- Liu, G., Stevens, J. B., Horne, S. D., Abdallah, B. Y., Ye, K. J., Bremer, S. W., ... Heng, H. H. (2014). Genome chaos: Survival strategy during crisis. *Cell Cycle*, 13(4), 528–537. doi:10.4161/cc.27378
- Liu, P., Erez, A., Nagamani, S. C. S., Dhar, S. U., Kołodziejaska, K. E., Dharmadhikari, A. V., ... Bi, W. (2011). Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell*, 146(6), 889–903. doi:10.1016/j.cell.2011.07.042
- Liu, S., Kwon, M., Mannino, M., Yang, N., Renda, F., Khodjakov, A. ve Pellman, D. (2018). Nuclear envelope assembly defects link mitotic errors to chromothripsis. *Nature*, 561(7724), 551–555. doi:10.1038/s41586-018-0534-z
- Luijten, M. N. H., Lee, J. X. T. ve Crasta, K. C. (2018). Mutational game changer: Chromothripsis and its emerging relevance to cancer. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 777, 29–51. doi:10.1016/j.mrrev.2018.06.004
- Lupiáñez, D. G., Spielmann, M. ve Mundlos, S. (2016). Breaking TADs: How Alterations of Chromatin Domains Result in Disease. *Trends in Genetics*, 32(4), 225–237. doi:10.1016/j.tig.2016.01.003
- Lupski, J. R. (2007). Structural Variation in the Human Genome. *New England Journal of Medicine*, 356(11), 1169–1171. doi:10.1056/nejmcibr067658
- Lupski, J. R. (2015). Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56(5), 419–436. doi:10.1002/em.21943
- Ly, P., Teitz, L. S., Kim, D. H., Shoshani, O., Skaletsky, H., Fachinetti, D., ... Cleveland, D. W. (2017). Selective y centromere inactivation triggers chromosome shattering in micronuclei and repair by non-homologous end joining. *Nature Cell Biology*, 19(1), 68–75. doi:10.1038/ncb3450
- Maher, C. A. ve Wilson, R. K. (2012). Chromothripsis and human disease: Piecing together the shattering process. *Cell*, 148(1–2), 29–32. doi:10.1016/j.cell.2012.01.006
- Malhotra, D. ve Sebat, J. (2012). CNVs: Harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148(6), 1223–1241. doi:10.1016/j.cell.2012.02.039
- Mardin, B. R., Drainas, A. P., Waszak, S. M., Weischenfeldt, J., Isokane, M., Stütz, A. M., ... Korbel, J. O. (2015). A cell-based model system links chromothripsis with hyperploidy. *Molecular Systems Biology*, 11(9), 828. doi:10.15252/msb.20156505
- Masset, H., Hestand, M. S., Van Esch, H., Kleinfinger, P., Plaisancié, J., Afenjar, A., ... Vermeesch, J. R. (2016). A Distinct Class of Chromoanagenesis Events Characterized by Focal Copy Number Gains. *Human Mutation*, 37(7), 661–668. doi:10.1002/humu.22984
- McDermott, D. H., Gao, J. L., Liu, Q., Siwicki, M., Martens, C., Jacobs, P., ... Murphy, P. M. (2015). Chromothriptic cure of WHIM syndrome. *Cell*, 160(4), 686–699. doi:10.1016/j.cell.2015.01.014
- Morishita, M., Muramatsu, T., Suto, Y., Hirai, M., Konishi, T., Hayashi, S., ... Inazawa, J. (2016). Chromothripsis-like chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation using proton microbeam irradiation system. *Oncotarget*, 7(9), 10182–10192. doi:10.18632/oncotarget.7186
- Notta, F., Chan-Seng-Yue, M., Lemire, M., Li, Y., Wilson, G. W., Connor, A. A., ... Gallinger, S. (2016). A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature*, 538(7625), 378–382. doi:10.1038/nature19823
- Passerini, V., Ozeri-Galai, E., De Pagter, M. S., Donnelly, N., Schmalbrock, S., Kloosterman, W. P., ... Storchová, Z. (2016). The presence of extra chromosomes leads to genomic instability. *Nature Communications*, 7(1), 1–12. doi:10.1038/ncomms10754



- Pellestor, F. (y.y.). Chromothripsis : methods and protocols, 367. . Aguilera, A. ve Gómez-González, B. (2008). Genome instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*, 9(3), 204–217. doi:10.1038/nrg2268
- Pellestor, F. (2019). Chromoanagenesis: Cataclysms behind complex chromosomal rearrangements. *Molecular Cytogenetics*, 12(1), 1–12. doi:10.1186/s13039-019-0415-7
- Pellestor, F. ve Gatinois, V. (2018). Chromoanagenesis: Another way for the formation of complex chromosomal abnormalities in human reproduction. *Human Reproduction*, 33(8), 1381–1387. doi:10.1093/humrep/dey231
- Pellestor, F. ve Gatinois, V. (2020, 28 Ocak). Chromoanagenesis: A piece of the macroevolution scenario. *Molecular Cytogenetics*. BioMed Central. doi:10.1186/s13039-020-0470-0
- Pellestor, F., Gatinois, V., Puechberty, J., Geneviève, D. ve Lefort, G. (2014). Chromothripsis: Potential origin in gametogenesis and preimplantation cell divisions. A review. *Fertility and Sterility*, 102(6), 1785–1796. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.09.006
- Rausch, T., Jones, D. T. W., Zapatka, M., Stütz, A. M., Zichner, T., Weischenfeldt, J., ... Korbel, J. O. (2012). Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell*, 148(1–2), 59–71. doi:10.1016/j.cell.2011.12.013
- Rode, A., Maass, K. K., Willmund, K. V., Lichter, P. ve Ernst, A. (2016). Chromothripsis in cancer cells: An update. *International Journal of Cancer*, 138(10), 2322–2333. doi:10.1002/ijc.29888
- Rubin, M. A., Maher, C. A. ve Chinnaiyan, A. M. (2011). Common gene rearrangements in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(27), 3659–3668. doi:10.1200/JCO.2011.35.1916
- Shen, M. M. (2013). Chromoplexy: A New Category of Complex Rearrangements in the Cancer Genome. *Cancer Cell*, 23(5), 567–569. doi:10.1016/j.ccr.2013.04.025
- Shlien, A. ve Malkin, D. (2009). Copy number variations and cancer. *Genome Medicine*, 1(6). doi:10.1186/gm62
- So, A., Le Guen, T., Lopez, B. S. ve Guirouilh-Barbat, J. (2017). Genomic rearrangements induced by unscheduled DNA double strand breaks in somatic mammalian cells. *FEBS Journal*, 284(15), 2324–2344. doi:10.1111/febs.14053
- Stankiewicz, P. ve Lupski, J. R. (2010). Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual Review of Medicine*, 61, 437–455. doi:10.1146/annurev-med-100708-204735
- Stephens, P. J., Greenman, C. D., Fu, B., Yang, F., Bignell, G. R., Mudie, L. J., ... Campbell, P. J. (2011). Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell*, 144(1), 27–40. doi:10.1016/j.cell.2010.11.055
- Terradas, M., Martín, M. ve Genescà, A. (2016). Impaired nuclear functions in micronuclei results in genome instability and chromothripsis. *Archives of Toxicology*, 90(11), 2657–2667. doi:10.1007/s00204-016-1818-4
- Terradas, M., Martín, M., Tusell, L. ve Genescà, A. (2010). Genetic activities in micronuclei: Is the DNA entrapped in micronuclei lost for the cell? *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 705(1), 60–67. doi:10.1016/j.mrrev.2010.03.004
- Theißen, G. (2006). The proper place of hopeful monsters in evolutionary biology. *Theory in Biosciences*, 124(3–4), 349–369. doi:10.1016/j.thbio.2005.11.002
- Theißen, G. (2009). Saltational evolution: Hopeful monsters are here to stay. *Theory in Biosciences*, 128(1), 43–51. doi:10.1007/s12064-009-0058-z
- Tommerup, N. (1993). Mendelian cytogenetics. Chromosome rearrangements associated with mendelian disorders. *Journal of Medical Genetics*, 30(9), 713–727. doi:10.1136/jmg.30.9.713
- Tubio, J. M. C. ve Estivill, X. (2011). Cancer: When catastrophe strikes a cell. *Nature*, 470(7335), 476–477. doi:10.1038/470476a
- Van Binsbergen, E., Hochstenbach, R., Giltay, J. ve Swinkels, M. (2012). Unstable transmission of a familial complex chromosome rearrangement. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A(11), 2888–2893. doi:10.1002/ajmg.a.35580
- Venkatesan, S., Natarajan, A. T. ve Hande, M. P. (2015). Chromosomal instability-mechanisms and consequences. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 793, 176–184. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.08.008

Vogelstein, B., Lane, D. ve Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408(6810), 307–310. doi:10.1038/35042675

Weckselblatt, B., Hermetz, K. E. ve Rudd, M. K. (2015). Unbalanced translocations arise from diverse mutational mechanisms including chromothripsis. *Genome Research*, 25(7), 937–947. doi:10.1101/gr.191247.115

Willis, N. A., Rass, E. ve Scully, R. (2015). Deciphering the Code of the Cancer Genome: Mechanisms of Chromosome Rearrangement. *Trends in Cancer*, 1(4), 217–230. doi:10.1016/j.trecan.2015.10.007

Xu, B., Sun, Z., Liu, Z., Guo, H., Liu, Q., Jiang, H., ... Shao, C. (2011). Replication stress induces micronuclei comprising of aggregated DNA double-strand breaks. *PLoS ONE*, 6(4), e18618. doi:10.1371/journal.pone.0018618

Ye, C. J., Stilgenbauer, L., Moy, A., Liu, G. ve Heng, H. H. (2019). What Is Karyotype Coding and Why Is Genomic Topology Important for Cancer and Evolution? *Frontiers in Genetics*, 10, 1082. doi:10.3389/fgene.2019.01082

Zepeda-Mendoza, C. J. ve Morton, C. C. (2019). The Iceberg under Water: Unexplored Complexity of Chromoanagenesis in Congenital Disorders. *American Journal of Human Genetics*, 104(4), 565–577. doi:10.1016/j.ajhg.2019.02.024

Zhang, C. Z., Leibowitz, M. L. ve Pellman, D. (2013). Chromothripsis and beyond: Rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements. *Genes and Development*, 27(23), 2513–2530. doi:10.1101/gad.229559.113., ... Gallinger, S. (2016). A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature*, 538(7625), 378–382. doi:10.1038/nature19823