Bildiri No: **SB-008** **Doi:** 10.5606/phhb.dergisi.suppl2026.008

WES-negatif Parkinson Hastalarında Fazlı PacBio HiFi Genom Analizi

Ümran Yaman[1], Özgür Öztop Çakmak[2], Hermione Ugolini[3], Mary Ann Santosh[3], Tuğçe Gül-Demirkale[4], A. Nazlı Başak[4], Henry Houlden[1], Sibel Ertan[2]

[1]*Department of Neuromuscular Disease, UCL Queen Square Institute of Neurology, London*
[2]*Department of Neurology, School of Medicine, Koç University, İstanbul*
[3]*Long Read Sequencing Facility, Institute of Neurology, University College London, London*
[4]*Suna and İnan Kıraç Foundation, Neurodegeneration Research Laboratory (NDAL)-KUTTAM, School of Medicine, Koç University, İstanbul*

Amaç: Parkinson hastalığında tüm ekzom dizileme ve kısa okuma tüm genom dizileme, özellikle yapısal varyantlar, tandem tekrar değişiklikleri ve kompleks yeniden düzenlenmelerin saptanmasında sınırlı kalabilmektedir. Ayrıca bu yaklaşımlarla varyantların hangi haplotipe ait olduğunun güvenilir biçimde belirlenememesi, özellikle resesif genlerde bileşik heterozigot varyantların yorumunu güçleştirmektedir. Uzun okuma temelli PacBio HiFi genom dizileme ise hem yüksek doğrulukta varyant tespiti hem de haplotip düzeyinde fazlama imkânı sunmaktadır. Bu çalışmada, WES ile açıklanamayan Parkinson olgularında PacBio HiFi genom dizilemesi kullanılarak küçük varyantların, yapısal varyantların, tandem tekrarların ve metilasyon profillerinin fazlı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: PacBio HiFi verileri GRCh38 no-alt referans genomuna pbmm2 ile hizalandı. Küçük varyantlar DeepVariant ile, yapısal varyantlar Sawfish kullanılarak joint-calling yaklaşımıyla saptandı. Fazlama analizi HiPhase ile gerçekleştirilerek haplotip-etiketli hizalama dosyaları üretildi. Tandem tekrarlar TRGT ile genotiplendi. Mitokondriyal varyantlar mitorsaw ile, nükleer mitokondriyal DNA bölgeleri dışlandıktan sonra çağrıldı. Kopya sayısı değişiklikleri GC içeriğine göre düzeltilmiş kapsama verileri üzerinden değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç: Yedi örnekte 4.5-7.2 milyon okuma elde edildi; ortalama okuma uzunluğu 13.5-19.5 kb, ortalama kalite Q33-37 ve hizalanma oranı %99.96-99.97 olarak bulundu. Ortalama kapsama 25×–34× arasında değişti. Örnek başına yaklaşık 3.9-4.0 milyon SNV, 690.000–775.000 indel ve 30.000'den fazla yapısal varyant saptandı. Fazlama ile örnek başına 2.5-2.8 Gb genomik bölge haplotip düzeyinde çözümlendi (NG50: 0.6-2.0 Mb). Tandem tekrar analizi örnek başına yaklaşık 931.000–936.000 lokusu kapsadı. Bu analizler sırasında, Parkinson hastalığı ile ilişkili PRKN gen bölgesinde yapısal varyantlar ve kompleks yeniden düzenlenmelerin haplotip düzeyinde güvenilir şekilde tanımlanabildiği gözlendi. Bu bulgular, uzun okuma dizilemenin Parkinson hastalarında özellikle yapısal varyantların ve fazlı değişikliklerin daha doğru ve kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağladığını göstermektedir.