

# Hipogonadotropik Hipogonadizm ve Kallmann Sendromunda Yeni Tanımlanan *DCC/NTN1* Mutasyonları

## Novel *DCC/NTN1* Mutations in Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome

Leman Damla KOTAN <sup>1</sup> , Semine ÖZDEMİR DİLEK <sup>1</sup> , Gamze AKKUŞ <sup>2</sup> , İhsan TURAN <sup>3</sup> ,  
Bilgin YÜKSEL <sup>1</sup> , Ali Kemal TOPALOĞLU <sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, 01330, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Hatay Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, Hatay, Türkiye

<sup>3</sup> Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>4</sup> Mississippi Üniversitesi Tıp Merkezi, Pediatri Bölümü ve Nörobiyoloji ve Anatomik Bilimler Bölümü, Mississippi, ABD

### Öz

Embriyonik gelişim sırasında gonadotropin salgılatıcı hormon (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH) nöronları, koku alma nöronlarının akson rehberliğini kullanarak, oluştukları olfaktör plakoddan son hedefleri olan hipotalamusa göç etmektedirler. Bu rehberlikte meydana gelen kusur nedeniyle nöronların yanlış yönlendirilmesi bozulmuş koku fonksiyonu ve Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) birlikteliğindeki Kallmann Sendromu (KS) ile sonuçlanmaktadır. Netrin-1 ve reseptörü *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer) sinyalizasyonu, GnRH migrasyonu için bir yapı iskelesi görevi gören olfaktör liflerin gelişiminde görev almaktadır. Yakın dönemde, *DCC/NTN1* mutasyonlarının GnRH nöron göçünde ve HH/KS hastalık etiolojisinde rol oynadığı ilk kez gösterilmiştir. Çalışmamızda, HH ve KS hastalarında *DCC/NTN1* genlerindeki olası patojenik varyantların tanımlanması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, *DCC* geninde daha önce bildirilmemiş iki varyant (p.Arg386Gln, p.Arg1124Cys) ve bir mutasyon (p.Gly470Asp), *NTN1* geninde ise daha önce bildirilmemiş bir varyant (p.Pro73Ser) heterozigot şekilde toplamda beş hastada tespit edilmiştir. Ayrıca üç hastanın HH-ilişkili diğer genlerde (*OTUD4*, *SEMA3A*, *CHD7* ve *WDR11*) nadir sekans varyantı taşıdığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, *DCC* ve *NTN1* genlerindeki üç nadir sekans varyantının HH/KS hastalık modeliyle ilişkili olduğu ilk kez tanımlanmıştır. Olası patojenik varyantları hastalığın her iki formunda da gözlememiz, anosmik ve normosmik model arasında net bir ayırım olmadığını bir kez daha doğrulamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** akson rehberliği, Kallmann sendromu, hipogonadotropik hipogonadizm, oligogenik kalıtım, *DCC*, *NTN1*

### Abstract

During embryonic development, Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) neurons migrate from the olfactory placode to their final target hypothalamus, using axon guidance of olfactory neurons. Misdirection of neurons due to a defect in this guidance results in Kallmann Syndrome (KS) associated with impaired olfactory function and Hypogonadotropic Hypogonadism (HH). The signaling of Netrin-1 and its receptor *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer) is involved in the development of olfactory fibres which act as a scaffold for migration. Recently, *DCC/NTN1* mutations have been shown to play a role in GnRH neuron migration and disease ethiology. In our study, we aimed to identify possible pathogenic variants in *DCC/NTN1* genes in HH and KS patients. Accordingly, two novel (p.Arg386Gln, and p.Arg-1124Cys) and one previously reported (p.Gly470Asp) rare sequence variants in *DCC* and another novel rare sequence variant (p.Pro73Ser) in *NTN1* were identified in five patients in the heterozygous state. In addition, three of the patients had RSVs in other HH-related genes (*OTUD4*, *SEMA3A*, *CHD7*, and *WDR11*). In conclusion, likely causative RSVs in *DCC/NTN1* have been identified for the first time to be associated with HH/KS disease model. Our observation of the variants in both forms of the disease confirmed once again that there was no clear discrimination between the anosmic and normosmic forms.

**Keywords:** axon guidance, Kallmann Syndrome, hypogonadotropic hypogonadism, oligogenic inheritance, *DCC*, *NTN1*

## I. GİRİŞ

Koku alma duyusundaki yetersizliğin Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) ile birlikteliği klinik olarak Kallmann Sendromu (KS [MIM 308700, 147950, 244200, 610628, 612370, 612702]) olarak tanımlanmaktadır [1]. Embriyonik gelişim sırasında olfaktör plakodda oluşan gonadotropin salgılatıcı hormon (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH) nöronları, son hedefleri olan hipotalamusa ulaşmak için koku alma nöronlarının akson rehberliğini kullanmaktadır. Dolayısıyla KS hastalarında bu rehberlikte oluşan bozukluğun, GnRH nöronlarının yanlış yönlendirilmesine neden olduğu ileri sürülmektedir [2, 3]. Bugüne kadar, bu nörolojik süreci kontrol eden çok sayıda faktör tanımlanmış ve aksonal kılavuzlu göç yolunda 30'dan fazla gende nedensel mutasyonlar bildirilmiştir [4].

Akson rehberlik yolağında Semafor, Netrin, Slit, İtici Rehberlik Molekülü ve Ephrin olmak üzere beş kanonik protein ailesi tanımlanmıştır [3]. Yolakta yer alan netrin (netrin 1-5), nöronal gelişimde önemli rol oynamaktadır. Akson büyümesine aracılık eden *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer) ise netrin için fonksiyonel bir reseptördür [5, 6]. Kemirgen çalışmalarında *Dcc* inaktivasyonunun, *netrin-1* eksikliği ile uyumlu şekilde aksonal projeksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir [7]. Bouilly ve ark. 2017 yılında HH hastalarında *DCC/NTN1* mutasyonlarının, fare GnRH nöron ontogenezindeki rolleriyle benzer sonuçlara sahip olduğunu raporlamış ve her iki gen oligogenik kalıtım listesine dahil edilmiştir [8].

Çalışmamızda, HH ve KS hastalarında *DCC/NTN1* genlerindeki olası patojenik varyantların tanımlanması ve bu hastalarda hastalık ile ilişkili diğer genlerde bulunan nadir gen değişimlerini belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, HH/KS kliniği için hastalık patogenezinde tek başına yeterli olmayan ancak potansiyel olarak zararlı yeni varyantlar oligogenik kalıtıma eklenmiştir.

## II. YÖNTEM

HH kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında olmasına rağmen düşük bazal gonadotropin seviyeleri ile pubertal gelişimin eksikliği olarak tanımlanmaktadır [9]. KS'li hastalarda koku duyusunun kısmi (hiposmi) veya tam kaybı (anosmi) mevcuttur. Hastaların olfaktör fonksiyon seviyeleri fizik muayene ile belirlenmiştir.

Eksom sekanslaması (Whole Exome Sequencing, WES) daha önce bildirilen yöntemle göre yapılmıştır [10]. *DCC* ve *NTN1* genlerinin kodlayan eksonları ve yakın komşuluğundaki gen bölgeleri HH ve KS hastalarında taranmıştır.

Tespit edilen varyantların alelik frekansları gnomAD (the genome aggregation consortium, <https://gnomad.broadinstitute.org/>) ve GME (the Greater Middle East variom project, <http://igm.ucsd.edu/gme/>) veritabanlarında hastaların etnik kökeniyle uyumlu olarak (ENF, European non-Finnish, TP, Turkish Peninsula) kontrol edilmiş ve her iki veritabanında da 0.001'den az görülmesi durumunda varyant nadir (Rare Sequence Variant, RSV) olarak kabul edilmiştir. Patojenite skorlaması CADD (Combined Annotation Dependent Depletion, <https://cadd.gs.washington.edu/snv>) yazılımı kullanılarak yapılmış ve 20'yi geçen varyantlar zararlı kabul edilmiştir. Belirlenen kriterler dışında kalan varyantlar çalışmaya dahil edilmemiştir. RSV'ler ayrıca ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) veritabanında taranmıştır. Varyantların protein üzerindeki lokasyonları UniProt veritabanı (<https://www.uniprot.org>) ile belirlenmiştir. Tüm varyantlar ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology) kriterleri gereğince VarSome (<https://varsome.com>) veritabanı üzerinden değerlendirilmiştir [11]. Hastalıkla ilişkili genlerdeki olası patojenik RSV'ler aynı yöntem kullanılarak belirlenmiştir [2].

Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (no: 82/47) ve çalışma hastalarından ve/veya velilerinden yazılı onam alınmıştır.

## III. BULGULAR

Çalışmamızda, *DCC* (HGNC ID: 2701, NM\_005215.3) geninde daha önce tanımlanmamış iki varyant (c.1157G>A, p.Arg386Gln; c.3370C>T, p.Arg1124Cys) ve bir mutasyon (c.1409G>A, p.Gly470Asp), *NTN1* (HGNC ID: 8029, NM\_004822.2) geninde ise tanımlanmamış bir varyant (c.217C>T, p.Pro73Ser) heterozigot şekilde toplamda beş hastada tespit edilmiştir. Tüm varyantların gnomAD alel frekansları 0.001'den küçük olup, hiçbir GME veritabanında bildirilmemiştir. Sadece p.Gly470Asp mutasyonunun ClinVar veritabanında kayıtlı olduğu belirlenmiştir. ACMG/AMP değerlendirmesi ile *CHD7* dışındaki tüm varyantların "önemi belirsiz" (Variant Uncertain Significance, VUS) kategorisinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca WES taraması ile üç hastanın HH-ilişkili diğer genlerde (*OTUD4*, NM\_001102653.1, c.2909G>C, p.Arg970Thr; *SEMA3A*, NM\_006080.2, c.1849C>G, p.Arg617Gly; *CHD7*, NM\_017780.3, c.8197G>A, p.Ala2733Thr ve *WDR11*, NM\_018117.11, c.2305A>G, p.Met769Val) RSV taşıdığı belirlenmiştir. İki hasta KS, üç hasta ise HH kliniğindedi. İki hastada birer, bir hastada ise iki ek gen varyantı tespit edildi. Geriye kalan hastalarda farklı gende varyant bulunmadı. Çalışma hastalarının klinik ve genetik detayları sırasıyla Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *DCC/NTNI* varyantı tespit edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta no	Cinsiyet	Yaş*	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Estradiol (ng/dL)	Testosteron (ng/dL)	Olfaktör fonksiyon	Akrabalık
I	E	19.0	0.47	0.05	-	17	normosmik	var
II	K	14.5	0.50	<0.02	5.0	-	normosmik	yok
III	E	15.8	2.80	0.36	-	24	normosmik	yok
IV	E	27.0	0.60	0.42	-	38	hiposmik	var
V	E	17.5	0.84	0.21	-	1660 <sup>+</sup>	hiposmik	yok

E, erkek; K, kadın; -, belirlenmemiş; \*tanı yaşı; <sup>+</sup>tedavi altında

**Tablo 2.** Tanımlanan heterozigot *DCC/NTNI* varyantlarının moleküler genetik özellikleri.

Hasta no	Gen	cDNA, Protein	gnomAD ENF	GME TP	Protein domaini	CADD skoru	dbSNP	Ek gen varyantı/ Zigosite	Ek gen varyantı CADD skoru
I	<i>DCC</i>	c.1409G>A, p.Gly470Asp	0.005069	-	Fibronectin type-III 1	27.7	rs141813053	<i>OTUD4</i> p.Arg970 Thr Heterozigot	22.3
II	<i>DCC</i>	c.1409G>A, p.Gly470Asp	0.005069	-	Fibronectin type-III 1	27.7	rs141813053	-	
III	<i>DCC</i>	c.1157G>A, p.Arg386Gln	0.0002215	-	Ig-like C2-type 4	22.5	rs140711456	<i>SEMA3A</i> p.Arg617 Gly Heterozigot	22.7
IV	<i>DCC</i>	c.3370C>T, p.Arg1124Cys	0.0001027	-	-	33.0	rs547920182	<i>CHD7</i> p.Ala2733 Thr Heterozigot <i>WDR11</i> p.Met769 Val Heterozigot	22.4 23.0
V	<i>NTNI</i>	c.217C>T, p.Pro73Ser	-	-	Laminin N-terminal	23.0	-	-	

#### IV. TARTIŞMA

Kallmann sendromu, GnRH ve olfaktör nöronlarının ortak gelişimindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır ve genetik olarak heterojendir [12]. Hastalıkla ilişkili olarak tanımlanan nörogelişimsel genler, ilgili nöronlar arasındaki topografik bağlantı nedeniyle KS ile nöroendokrin genler ise koku alma duyusunun etkilenmediği HH formu ile ilişkilendirilmiştir [13]. Ancak her iki hastalık modeli arasında net bir ayırım yapılamadığından, hem anosmik hem de normosmik kliniğe neden olan gen mutasyonları bildirilmiş ve yakın dönemde bu listeye yenileri eklenmiştir [8, 10, 12].

*NTNI* ve ana reseptörü olan *DCC*'nin embriyonik gelişim sırasında akson rehberliğinde rol aldığı bilinmektedir [14]. Çalışmalar, *DCC/Netrin-1* sinyalizasyonunun GnRH nöron migrasyonu için bir yapı iskelesi görevi gören olfaktör liflerin gelişiminde gerekli olduğunu göstermiştir [15]. Yaptığımız çalışmada III numaralı HH hastasında saptanan her iki RSV'nin de (*DCC* p.Arg386Gln ve *SEMA3A* p.Arg617Gly) aksonal rehberlikte görev alan genlerde olduğu belirlenmiştir [13]. Buna rağmen hastanın olfaktör fonksiyonunun normal olması, hastalığın iki formu arasında net ayırım bulunmadığına yeniden işaret etmektedir. Dolayısıyla tespit edilen varyantların hastada aksonal rehberliği

tamamen değil kısmen bozduğu, buna bağlı olarak bir grup GnRH nöronunun hedefine ulaşabildiği ancak işlevsiz kaldığı ve/veya işlevini yapmak için yeterli sayıda olmadığını yorumu yapılabilmektedir.

Çalışma hastalarında gözlenen varyantların protein üzerindeki lokasyonu incelendiğinde p.Gly470Asp, FN3 (Fibronectin type-III), p.Arg386Gln ise Ig-like (immunoglobulin-like) domaininde bulunmaktadır. Ig domaini protein stabilitesi, FN3 domaini ise DCC/Netrin-1 bağlantısını üzerinde etkili alanlardır [14]. Dolayısıyla bu bölgelerde meydana gelen bir değişimin zarar verici olacağı düşünülmektedir. Bu öngörüyle uyumlu olarak RSV'lerin CADD skorları patojeniteyi destekleyici şekilde yüksek bulunmuştur.

Aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan iki hastada (I ve II) daha önce bildirilmiş olan DCC p.Gly470Asp mutasyonu tespit edilmiştir. *In vitro* çalışmalar, bu değişimin sinyal kaybına neden olduğunu ancak DCC/Netrin-1 bağlanmasında bozulma yaratmadığını göstermiştir [8]. Bununla birlikte yapay DCC mutantlarının Netrin-1 ile normal bağlanmasına rağmen hatalı sinyalizasyonları bildirilmiştir [16]. p.Gly470Asp mutasyonu ClinVar veritabanında (ClinVar ID: 187790) konjenital ayna hareketi (Congenital Mirror Movement, CMM) ile ilişkilendirilmiştir. KS vakalarına yarı damak, sağırılık, ayna hareketleri gibi ek anomalilerin de eşlik edebildiği bilinmektedir [2]. Oysaki hastalığın normosmik formu olan HH'de GnRH nöronları hipotalamustaki nihai hedeflerine ulaşmalarına rağmen işlevsizdir. Dolayısıyla HH vakalarında ek anomali beklenmemektedir [2]. İlgili mutasyonu taşıyan her iki normosmik çalışma hastamızda da bu durumla uyumlu olarak ek konjenital anomali yoktur. Bouilly ve ark. çalışmasında p.Gly470Asp değişimine sahip üç KS hastasından sadece birinde ayna hareketi gözlenmiştir [8]. Buna bağlı olarak hastada ek anomalinin ortaya çıkmasında mutasyonun tek başına değil yardımcı varyantlarla birlikte etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Mendel dışı kalıtım paterninin bir işareti olarak üç hastanın birden fazla gende RSV taşıdığını tespit ettik [17]. Geleneksel olmayan kalıtım modellerinden biri olan oligogenik kalıtım, belirgin şekilde artan rapor sayısı ile HH hastalık modelinde giderek ön plana çıkmıştır [9, 10, 12]. Hastalıkla ilişkili genlerde gözlenen ancak mevcut bilgilerde klinik yansımaları henüz netleşmemiş RSV'lerin bu kalıtım modeline katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Farklı genlerde tespit edilen mutasyonlar arası muhtemel sinerjik etkinin belirlenmesi, hücresel veya çevresel faktörler tarafından da modifiye edilebileceği için, tek gen hastalıklarına oranla daha fazla zaman almaktadır [17]. Dolayısıyla bu alanda yapılan çalışmaların artmasının oligogenik bulmacanın kısa sürede tamamlanabilmesi için çok önemli olduğunu

düşünüyoruz. Bu sebeple, özellikle hastalık patogenezinin oluşabilmesi için gerekli olan çoklu etkileşimde, henüz sadece tek gen varyantı belirlenmiş hasta verilerinin (II ve V gibi) ileriye yönelik gen keşfinde yol gösterici olabileceğini öngörmekteyiz.

## V. SONUÇ

Bu çalışmada DCC ve NTN1 genlerindeki üç nadir sekans varyantının HH ve KS hastalık modeliyle ilişkili olduğu ilk kez tanımlanmıştır. Varyantların hastalığın her iki formunda da gözlenmesi, anosmik ve normosmik model arasında net bir ayrımın olmadığını literatürle uyumlu olarak doğrulamıştır. Ayrıca HH ve KS kliniğindeki hastalarda DCC ve/veya NTN1 olası patojenik nadir sekans varyantlarına ek olarak bilinen diğer HH/KS genlerinde mutasyonlar tespit edilmesi, oligogenik kalıtımın bir işareti olacağı için hastalıkla ilişkili diğer gen varyantlarının aranması daha iyi bir genetik yönetimi sağlayacaktır.

## Teşekkür

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri No: 11364 ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] Topaloglu, A.K. ve Kotan, L.D. (2010). Molecular causes of hypogonadotropic hypogonadism, *Curr Opin Obstet Gynecol*, 22, 264-270.
- [2] Topaloglu, A.K. (2017). Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 9, 113-122.
- [3] Van Battum, E.Y., Brignani, S., Pasterkamp, R.J. (2015). Axon guidance proteins in neurological disorders, *The Lancet. Neurology*, 14, 532-546.
- [4] Maione, L., Dwyer, A.A., Francou, B., Guiochon-Mantel, A., Binart, N., Bouligand, J., Young, J. (2018). GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing, *Eur J Endocrinol*, 178, R55-R80.
- [5] Li, W., Lee, J., Vikis, H.G., Lee, S.H., Liu, G., Aurandt, J., Shen, T.L., Fearon, E.R., Guan, J.L., Han, M., Rao, Y., Hong, K., Guan, K.L. (2004). Activation of FAK and Src are receptor-proximal events required for netrin signaling, *Nature neuroscience*, 7, 1213-1221.
- [6] Yaron, A. ve Zheng, B. (2007). Navigating their way to the clinic: emerging roles for axon guidance molecules in neurological disorders and injury, *Dev Neurobiol*, 67, 1216-1231.
- [7] Fazeli, A., Dickinson, S.L., Hermiston, M.L., Tighe, R.V., Steen, R.G., Small, C.G., Stoekli, E.T., Keino-Masu, K.,

- Masu, M., Rayburn, H., Simons, J., Bronson, R.T., Gordon, J.I., Tessier-Lavigne, M., Weinberg, R.A. (1997). Phenotype of mice lacking functional Deleted in colorectal cancer (Dcc) gene, *Nature*, 386, 796-804.
- [8] Bouilly, J., Messina, A., Papadakis, G., Cassatella, D., Xu, C., Acierno, J.S., Tata, B., Sykiotis, G., Santini, S., Sidis, Y., Elowe-Gruau, E., Phan-Hug, F., Hauschild, M., Bouloux, P.M., Quinton, R., Lang-Muritano, M., Favre, L., Marino, L., Giacobini, P., Dwyer, A.A., Niederlander, N.J., Pitteloud, N. (2018). DCC/NTN1 complex mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism impair GnRH neuron development, *Hum Mol Genet*, 27, 359-372.
- [9] Kotan, L.D., Cooper, C., Darcan, S., Carr, I.M., Ozen, S., Yan, Y., Hamedani, M.K., Gurbuz, F., Mengen, E., Turan, I., Ulubay, A., Akkus, G., Yuksel, B., Topaloglu, A.K., Leygue, E. (2016). Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Inactivating Mutations in SRA1, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 8, 125-134.
- [10] Kotan, L.D., Isik, E., Turan, I., Mengen, E., Akkus, G., Tantan, M., Gurbuz, F., Yuksel, B., Topaloglu, A.K. (2019). Prevalence and associated phenotypes of PLXNA1 variants in normosmic and anosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, *Clin Genet*, 95, 320-324.
- [11] Richards, S., Aziz, N., Bale, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17, 405-424.
- [12] Turan, I., Hutchins, B.I., Hacıhamdioglu, B., Kotan, L.D., Gurbuz, F., Ulubay, A., Mengen, E., Yuksel, B., Wray, S., Topaloglu, A.K. (2017). CCDC141 Mutations in Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism, *J Clin Endocrinol Metab*, 102, 1816-1825.
- [13] Stamou, M.I. ve Georgopoulos, N.A. (2018). Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism, *Metabolism*, 86, 124-134.
- [14] Finci, L., Zhang, Y., Meijers, R., Wang, J.H. (2015). Signaling mechanism of the netrin-1 receptor DCC in axon guidance, *Prog Biophys Mol Biol*, 118, 153-160.
- [15] Lakhina, V., Marcaccio, C.L., Shao, X., Lush, M.E., Jain, R.A., Fujimoto, E., Bonkowsky, J.L., Granato, M., Raper, J.A. (2012). Netrin/DCC signaling guides olfactory sensory axons to their correct location in the olfactory bulb, *J Neurosci*, 32, 4440-4456.
- [16] Chen, Q., Sun, X., Zhou, X.H., Liu, J.H., Wu, J., Zhang, Y., Wang, J.H. (2013). N-terminal horseshoe conformation of DCC is functionally required for axon guidance and might be shared by other neural receptors, *J Cell Sci*, 126, 186-195.
- [17] Van Heyningen, V. ve Yeyati, P.L. (2004). Mechanisms of non-Mendelian inheritance in genetic disease, *Hum Mol Genet*, 13 Spec No 2, R225-233.