



14. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

www.valortv.net
üzerinden

“Uluslararası Katılımlı”

Canlı
Yayın

20-21-22
KASIM 2020

E-KONGRE

ÖZETLER / ABSTRACTS

14. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ “Uluslararası Katılımlı”

Düzenleme Kurulu

Mehmet Ali Ergun
Haluk Akın
Beyhan Durak Aras
Gözde Yeşil
Taha Bahsi
Evren Gümüş
Latif Bakır
Mehmet Alikashiöğlu
Oya Uyguner
Ayça Aykut

Bilimsel Sekreteryä

Gözde Yeşil
Taha Bahsi

Bilimsel Kurul

Abdülğani Tatar	Esra Tuğ	Hülya Kayserili	Özge Özalp Yüreğir
Ahmet Arman	Evren Gümüş	İlhan Sezgin	Pınar Ata
Ahmet Dursun	Ferda Perçin	Jeffrey Weitzel	Seher Başaran
Ajlan Tükün	Feride İffet Şahin	Kadri Karaer	Sevcan Tuğ Bozdoğan
Altuğ Koç	Gökay Bozkurt	Kanay Yararbaş	Sevilhan Artan
Andrew Wilkie	Gönül Oğur	Latif Bakır	Sibel Berker Karaüzüm
Ashleigh E Schaffer	Gözde Yeşil	Mahmut Selman Yıldırım	Siddharth Banka
Asude Durmaz	Grazia Mancini	Mehmet Ali Ergün	Şebnem Özemri Sağ
Ayça Aykut	Guillaume Canaud	Mehmet Alikashiöğlu	Şehime Gülsün Temel
Ayfer Ülgenalp	Gülsüm Kayhan	Meral Yirmibeş Karaoğuz	Taha Bahsi
Ayşegül Kuşkuçu	Hakan Gürkan	Munis Dünder	Uğur Özbek
Berk Özyılmaz	Haktan Bağış	Müge Sayitoğlu	Volkan Baltacı
Beyhan Durak Aras	Haluk Akın	Nurten Akarsu	Yusuf Tunca
Birsan Karaman	Handan Yıldız	Oğuz Çilingir	Zerrin Çelik
Burak Durmaz	Hatice İlgin Ruhi	Oya Uyguner	
Cavidan Nur Semerci	Haydar Bağış	Özgür Çoğulu	
Emin Karaca	Holger Prokisch	Öztürk Özdemir	

***İsme göre alfabetik olarak sıralanmıştır.*

Konuşma Özetleri

Mosaicism: Some Unexpected Presentations and Implications for Genetic Testing

Andrew Wilkie

Andrew OM Wilkie, MRC-Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford OX3 9DS UK

Mosaicism, whereby individuals comprise two or more genetically different cell populations, is in fact (because of ageing) a universal phenomenon. I will review some of the common manifestations of mosaicism as they present to clinical geneticists. These include X-inactivation in females, somatic, gonadal, and mixed mosaicism. I will describe a special type of mosaicism that occurs in the testes of men as they age, caused by a phenomenon termed selfish spermatogonial selection, which accounts for the exceptionally high rates of *de novo* mutation in components of the growth factor receptor RAS-MAP kinase signalling pathway. Finally, I will describe how, by systematic sampling of parent-child trios in which the child is affected by a *de novo* mutation, the origin of the mutation can be classified into one of seven different categories. This enables improved counselling of recurrence risks and enables procedures to avoid a recurrence (such as preimplantation genetic testing) to be targeted to the minority (~25%) of couples who are genuinely at increased risk.

Leveraging The Intersection of Germline and Somatic Genomics to Identify Cancer Predisposition

Jeffrey Weitzel

Precision medicine and the genomic sequencing of tumors are increasingly well suited to targeting cancer therapies. In addition, germline variants such as *BRCA* have emerged as companion diagnostics for targeting PARP inhibitors. Technically, a tumor genome is the germline with a few added features. This presentation focuses on this intersection of tumor and germline, wherein we consider the discovery of germline mutations in precision medicine, and the implications for the patient and the family. While appreciating the importance of germline variants in treatment response in precision medicine, we will discuss critical issues in genomic cancer risk assessment and cancer prevention, with a focus on hereditary cancer, such as the process for confirmation of potential germline variants discovered in tumor or cell free DNA testing, and cascade testing for families.

Neuro-cardiological channelopathies

Evrin Komurcu-Bayrak

Department of Medical Genetics, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Abstract: Neuro-cardiac channelopathies refer to interplays of the neurological disorders and cardiac arrhythmias associated with pathologies of ion channel proteins due to genetic variants or acquired malfunctions. Cardiac channelopathies are a group of inherited disorders (including Long and Short QT Syndromes, Brugada Syndrome, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy) that affect the cardiovascular electrical system, specifically the cardiac ion channels^{1,2}. Genetic neurological channelopathies have a wide spectrum of clinical phenotypes (Epilepsy syndromes, ataxias, pain syndromes, motor and sensory neuropathies and skeletal muscle channelopathies)³. Channelopathies are generally an autosomal dominant inheritance. Pathogenic genetic variants in certain ion channel genes have been shown to be associated with both cardiac arrhythmias and neurological diseases, finally might cause sudden death such as sudden infant death syndrome (SIDS) and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)⁴⁻⁶. Epilepsy is one of the most common neurologic diseases and has 1.6–9.3 times higher mortality rate compared with the rest of the population⁷. Cardiac arrhythmia is the major cause of sudden unexplained death in the general adult population. Abnormal heart rhythms (mostly tachycardia, presumed sinus in origin) and various electrocardiographic changes may occur during seizures (ictal phase) in patients with epilepsy. Recently, the pathogenic mechanisms underlying clinical symptoms can be better explained using high-throughput sequencing techniques. As a result, determining the interactions between neurological diseases and cardiac arrhythmias is becoming increasingly important in terms of sudden death risks. Ion channel genes such as *SCN5A*, *SCN1A*, *KCNQ1*, and *HCN* (hyperpolarization activated cyclic-nucleotide gated channel genes) was shown to be expressed in the heart and brain, and it has been suggested that functional variants in these genes contribute to SUDEP in epilepsy by predisposing cardiac arrhythmias. In this report, the common genetic pathogenesis underlying neuro-cardiac channelopathies will be shared with the literature details and research experiences.

Nöro-kardiyolojik kanalopatiler

Evrin Kömürcü-Bayrak

İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Özet: Nöro-kardiyak kanalopatiler, genetik varyantlara veya edinsel işlev bozukluklara bağlı olarak iyon kanalı proteinlerinin patolojileriyle ilişkili nörolojik hastalıkların ve kardiyak aritmilerin etkileşimlerini ifade etmektedir. Kardiyak kanalopatiler, kardiyovasküler elektriksel sistemi, özellikle de kardiyak iyon kanallarını etkileyen kalıtsal hastalık grubudur (Uzun ve Kısa QT Sendromları, Brugada Sendromu, Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi ve Aritojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopatileri dahil)^{1,2}. Genetik nörolojik kanalopatiler, geniş bir klinik fenotip yelpazesine sahiptir (Epilepsi sendromları, ataksiler, ağrı sendromları, motor ve duyuşal nöropatiler ve iskelet kası kanalopatileri)³. Kanalopatiler genellikle otozomal dominant kalıttır. Belirli iyon kanalı genlerindeki patojenik genetik varyantların hem kardiyak aritmiler hem de nörolojik hastalıklarla ilişkili olduğu ve sonucunda ani bebek ölüm sendromu (SIDS) ve epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) gibi ani ölümlerden sorumlu olabileceği gösterilmiştir⁴⁻⁶. Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve populasyonun geri kalanına göre 1,6–9,3 kat daha yüksek ölüm oranına sahiptir⁷. Kardiyak aritmi, genel yetişkin popülasyonda ani açıklanamayan ölümün başlıca nedenidir. Epilepsi hastalarında nöbetler sırasında (iktal faz) anormal kalp ritimleri (çoğunlukla taşikardi, varsayılan sinüs) ve çeşitli elektrokardiyografik değişiklikler meydana gelebilmektedir. Son zamanlarda, klinik semptomların altında yatan patojenik mekanizmalar, yüksek çıktı dizileme teknikleri kullanılarak daha iyi açıklanabilmektedir. Sonuç olarak, nörolojik hastalıklar ile kardiyak aritmiler arasındaki etkileşimlerin belirlenmesi, ani ölüm riskleri açısından giderek daha önemli hale gelmektedir. *SCN5A*, *SCN1A*, *KCNQ1* (sodyum ve potasyum iyon kanalı genleri) ve *HCN* (hiperpolarizasyon aktive edilmiş sikklik-nükleotid geçişli kanalı genleri) gibi iyon kanalı genlerinin kalp ve beyinde ifade edildiği gösterilmiş ve bu genlerdeki fonksiyonel varyantların kardiyak aritmeye yatkınlık oluşturarak epilepside SUDEP'e katkıda bulunduğu öne sürülmüştür^{8,9}. Bu sunumda, nöro-kardiyak kanalopatilerin altında yatan ortak genetik patogenezi, literatür detayları ve araştırma deneyimleriyle paylaşılacaktır.

References/Kaynaklar

1. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ.* 2019 Jan;28(1):22-30.
2. Hertz CL, Christiansen SL, Larsen MK, Dahl M, Ferrero-Miliani L, Weeke PE, Pedersen O, Hansen T, Grarup N, Ottesen GL, Frank-Hansen R, Banner J, Morling N. Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jun;24(6):817-22.
3. Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG. Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Jan;87(1):37-48.
4. Aurlien D, Leren TP, Tauboll E, Gjerstad L. New *SCN5A* mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure.* 2009; 18:158–160. [PubMed: 18752973]
5. Heron SE, Hernandez M, Edwards C, et al. Neonatal seizures and Uzun QT syndrome: a cardiocerebral channelopathy? *Epilepsia.* 2010; 51:293–296.
6. Goldman AM. Mechanisms of sudden unexplained death in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2015 April ; 28(2): 166–174.
7. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: Results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344:918–921.
8. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): The quest for mechanisms. *Epilepsia* 2007; 48:859–871.
9. Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Semsarian CA. Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. *Brain Pathol* 2011; 21:201–208.

İskelet Displazilerinde Yeni Tedaviler

Doç. Dr. Kadri Karaer

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Denizli, Türkiye

Son yirmi yılda hızla ilerleyen dizileme teknolojileri ile çok sayıda hastalığın geni tanımlanarak hastalıkların patofizyolojisi aydınlatılmıştır. Bu da hastalıklara hücresele, gen düzeyinde ve farmakolojik terapotik yaklaşımları mümkün kılmıştır. Üzerinde en çok çalışılan gruplardan biri olan iskelet displazileri; 2019 Nozolojisi ile 461 hastalık içeren 42 gruba ayrılmıştır. Her iskelet displazisi nadir olmasına rağmen, bunların toplu doğum insidansı 1: 4000 ile 1:5000 canlı doğum olarak bildirilmiştir.

İskelet displazilerinde , ortopedik problemler (kifoz, skolyoz, spinal stenoz v.b.), kemik densite problemleri ve boy kısalığı en sık rastlanılan sıkıntılardır. Tedavide sıklıkları çok daha fazla olan bazı iskelet displazileri hastalıkları ön planda tutulmaktadır. Bunlardan bir tanesi olan Osteogenezis İmperfekta için bifosfonat tedavilerine ek çalışmaları devam eden Denosumab ve Fresolimumab adlı ilaçlar kemik rezorbsiyonunu azaltarak, Sklerostin-Antikorları ve Fresolimumab ilaçları ise kemik oluşumunu artırarak etki etmektedir. Akondroplazi ve İlerleyici Ossifikan Fibrodisplazi hastalıklarında ise sinyal yollarını veya Psödoakondroplazi’de endoplazmik retikulum stresini azaltmayı hedefleyen farmakolojik yaklaşımlara dayalı devam eden klinik araştırmalar vardır. Multidisipliner bir yaklaşım sağlamak için, bu tedaviler belirli referans merkezleri tarafından yönetilmektedir. Bu ve bunun gibi birçok iskelet displazisi tedavileri için biten ya da devam eden çalışmalara <https://clinicaltrials.gov/> adresinden ulaşmak mümkündür. Ancak günümüzde yine de en önemli tedavi; bu hastalıklara tanı koymak ve verilecek genetik danışma ile hem oluşabilecek anomalilerin önceden belirlenip önlenmesi hem de yeni bireylerde benzer şikayetlerin ortaya çıkmasını engellemektir.

Sonuç olarak doğru teşhis, hastalıklarda son derece ümit verici sonuçlar gösteren yeni tedavilerin uygulanmasına izin verecektir.

Ribozomopatiler

Arda Çetinkaya

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Ribozomlar, hücrelerde protein üretiminden sorumlu rRNA ve proteinlerden oluşan organellerdir. 40S ve 60S altbirimlerinden oluşan 80S ribozom, tam yapısına kavuşana kadar çekirdek içi ve dışında ribozom biyogenezi denilen ve sıkıca kontrol edilen bir süreçte pek çok değişime uğrayarak olgunlaşır. Ribozom işlevi ve biyogenezi bozuklukları sonucu ortaya çıkan genetik hastalıklar ribozomopati olarak adlandırılır. Nadir görülen bu hastalıklar arasında Diskeratozis konjenita, “Cartilage-Hair” Displazisi, Treacher-Collins Sendromu’nun yanında; Diamond-Blackfan Anemisi (DBA) ve Shwachman-Diamond Sendromu (SDS) gibi çeşitli kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ve hatta somatik 5q delesyonuna bağlı miyelodisplastik sendrom gibi hastalıklar yer almaktadır. Geçtiğimiz yıllarda bu hastalıkların patogenezinde, doğrudan ribozomun yapısına katılan ribozom proteinleri (ör: RPS19), ribozom biyogenezine yardımcı proteinler (ör: SBDS) ve ribozom hedeflenmesinden sorumlu proteinler (ör: SRP54) gibi 10’larca ribozom ilişkili protein kodlayan genin bulunduğu gösterilmiştir. Detaylı olarak araştırılan bir hastalık grubu olan DBA’da kopya sayısı değişiklikleri ve çeşitli ikinci nesil dizileme yöntemleri kullanılarak %90 oranlarında tanıya ulaşmak mümkündür. Buna karşın, genetik sebebi bulunamayan ve ribozomopati benzeri klinik bulgulara sahip olan da pek çok hasta vardır. Bu konuşmada, ribozom biyogenezi ve ilişkili hastalıklarından ve EJP-RD kapsamında oluşturulan 8 ortaklı RiboEurope konsorsiyumu çerçevesinde TÜBİTAK’ın (319S062) desteği ile gerçekleştirilen “Çözümeyenleri çözme”ye yönelik çalışmalarımızdan bahsedilecektir.

STVAE: A Deep Learning Method for Single-Cell RNA Seq Data Harmonization and Expression Style Transfer

Nikolay Russkikh, Denis Antonets

The single-cell RNA sequencing is a promising technology which allows the observation and analysis of the landscape of gene expression in thousands of cells simultaneously. The scRNAseq data can be used for biomarker research, drug development, diagnostics, tissue and disease heterogeneity study, precise assessment of cell state. The main shortcoming of the technology however is the price. In practice, researchers need to find a way to save money on doing experiments and combine RNAseq data from different sources. In the latter case they face a so-called “batch effect” problem, when experiments done in different batches cannot be analyzed together. The most common tasks to overcome these problems are the data harmonization and treatment outcome prediction. Both of them can be addressed via the style transfer approach. We assume the pattern of gene expression can be presented as the combination of “style” and “semantic” components. Any technical factors or batch effects or cell treatment don’t influence semantic, but change the style of gene expression landscape. We propose the solution for style and semantic disentanglement and artificial style substitution. The proposed style transfer solution is based on Conditional Variational Autoencoders, Y-Autoencoders and adversarial feature decomposition. Besides data harmonization, the method can be applied to prediction of cell treatment outcome, prediction of effect of genes knockout or overexpression, and to increase efficiency of anti-cancer therapy on heterogeneous tumors.

Kadın İnfertilitesi Genetiği ve Prematür Ovaryan Yetmezlik

Hatice İlgin Ruhi

Özet

İnfertilite toplumun %10-15’inde görülen yaygın bir sorundur. Genetik etiyojolojiyi aydınlatmaya yönelik birçok çalışma, bu konudaki bilgilerin artışına önemli katkı sağlamaktadır. Hem kadın hem de erkek infertilitesinde genetik nedenler önemli rol oynar. Ancak, kadın infertilitesi, male faktör infertilite ile karşılaştırıldığında çok daha heterojen bir durumdur. Hormonal, çevresel, genetik ve gelişimsel etkileşimler sonucunda ortaya çıkan multifaktöryel bir durum olarak ele alınmalıdır. Bunların arasında genetik nedenler infertil kadınların %5-10’unda belirlenebilmektedir. Ayırıcı tanıda kapsamlı bir anamnez ve pedigrî analizi ile birlikte anatomik, hormonal ve kromozomal inceleme, olguların bir bölümünde altta yatan nedenin ortaya konmasını sağlar. Ancak, infertil kadınların büyük bir kısmında net bir neden bulunamaz. İnfertiliteye yol açan klinik durumları kadın genital sisteminin yapısal anomalileri, hipotalamik amenore, polikistik over sendromu, endometriyozis ve prematür ovaryan yetmezlik şeklinde birbirinden ayırarak etiyojolojik inceleme yapmak, saptanacak bulguların değerlendirmesini kolaylaştırabilir. Bu sorunların her birinin kompleks doğası, genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWASs) ve yeni nesil sekanslama (NGS) gibi genetik alanındaki güncel uygulamalar ile çözümlenmeye çalışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, Kadın İnfertilitesi, Prematür Ovaryan Yetmezlik, Üreme Genetiği, GWAS, NGS

PGT Öncesi Taşıyıcı Taraması

Doç. Dr. Evrim Ünsal

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Kapsam ve etkinlik açısından; etnik köken veya akraba evlilikleri nedeniyle hasta bir çocuğa sahip olma riski yüksek olan çiftleri tespit etmek için yaygın bir yaklaşım haline gelen evrensel taşıyıcı tarama testlerini geliştirmek için araştırmalar ve tartışmalar halen devam etmektedir. Yaygın mutasyonlara yönelik “hot spot varyant” taraması yapan ilk yaklaşımların yerini, 100-400 hastalığı kapsayan NGS tabanlı genişletilmiş tarama testleri almıştır. Bir başka yaklaşım ise bu geniş taşıyıcılık panellerinin kapsamadığı diğer nadir genlerin de analizine imkân veren tüm ekzom dizileme teknolojisinin kullanılmasıdır. Ancak genel yargı paneldeki gen sayısından öte spesifite ve sensitivite ile hedef bölgelerin etkin ve eşit kapsanmasının daha önemli olduğudur. Bu noktada temel soru; %100 hassasiyetle 100 hastalığı tarayan bir taşıyıcılık testi mi? %10 hassasiyetle 1000 hastalığı tarayan bir tarama testinin mi daha etkin olduğudur. Doğru yöntemle az sayıda hastalığın tarandığı panellerde negatif sonuç alan hastaların kesin olarak panellerdeki hastalıklar yönünden sağlıklı oldukları ortaya çıkmaktadır. Tüm ekzom dizileme gibi bir yöntemle tarama yapıldığı zaman vaka taranmış olan tüm genler bakımından normaldir demek mümkün değildir. Bu noktada taşıyıcılık testi tek bir metodoloji ile SNV, CNV ve delesyon bilgisi vermeli, spesifite ve sensitivitesi yüksek olmalı, hedef bölgedeki yeni varyantları ve hot spot intronik ve intergenik varyantları tespit edebilmeli, prevalansı yüksek nadir hastalıklarda özellikle tüm mutasyon tiplerini yüksek hassasiyetle belirleyebilmelidir.

Genomik teknolojilerin gelişmesi ile NGS tabanlı testlerin güncellenmiş yeni özelliklerini incelediğimizde en önemli avantajının sık görülen kritik hastalık genleri için (CFTR, DMD gibi) ekzon seviyesinde yüksek çözünürlük sağlaması olduğunu görmekteyiz. SMN1 ve SMN2 gen kopya sayılarını tespit edebilmesi ve sekans homolojisi gösteren genleri (GBA, CYP21A2 gibi) analiz etme kabiliyetinin olması testin gücünü artırmaktadır. Ayrıca bu testlerin kuvvetli bir analiz ve raporlama yazılımı ile desteklenmiş olmaları standardize sonuç vermede en önemli etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu analiz programları varyantları sınıflandırma yeteneğine sahip olup analiz edilen her bir vakada ortalama 700 kadar klinik önemi bilinmeyen varyant tespit edildiği düşünülürse bunların otomatize bir şekilde sınıflandırılmasının önemi anlaşılmaktadır.

Tarama panellerinde genel varyant raporlama yaklaşımında sadece patojenik ve olası patojenik (class1/class2) varyasyonlar raporlanırken önemi bilinmeyen Class-3 varyantlar (Variant of Unsignificance - VUS) raporlanmamaktadır. Ancak tarama testi öncesi aile öyküsü sorgulanmalıdır. Hastalık öyküsü varsa veya diğer eşte aynı gende patojenik bir varyant varsa klinikle ilişkili VUS'lar raporlanmalıdır. Bu görüş Friedman ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışmalarında da gündeme gelmiş olup tek eşin class1/2 varyant taşıdığı ve diğer eşte aynı gende VUS tespit edilen çift sayısının da azımsanmayacak oranda olduğunun altı çizilmiştir. Genişletilmiş taşıyıcılık panellerinin risk altındaki çiftleri belirlemedeki başarısının class3 varyantların hastalık yapıcı etkilerinin tanımlanmasını sağlayacak veri bankalarının gelişimine bağlı olduğu ortaya koyulmaktadır. Bu varyantların %37'sinin güçlü VUS olarak nitelendirebileceğimiz kodlanan bölgedeki sinonim olmayan varyantlar olduğu bildirilen çalışmada, her iki eşte aynı gende patojenik ve olası patojenik varyant bulunan risk taşıyıcısı çift oranının %3,8 iken bir eşte class1/2 diğer eşte VUS tespit edilen çift oranının %7,5 olduğu ortaya koyulmuştur.

Genişletilmiş yeni nesil tarama panellerinin, tüm ekzom yöntemi ile yapılan tarama testlerine üstünlüğü çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Dünya üzerinde yaygın kullanılan yedi farklı ekzom testinin ve yeni nesil global iki genişletilmiş taşıyıcılık testinin datalarını kıyasladığımız değerlendirmede ekzom testlerinin hemen hemen tümünün derin intronik varyantları ve yanı sıra clinvar patojenik özel bölgeleri kapsamadığı görülmüştür. Hedefli taşıyıcılık panelleri günümüz teknolojisinde altın standart bir yaklaşım olup ekzom testleri taşıyıcılık taraması için etkin bir test değildir. Ancak mevcut paneller sınırlı gen içerikleri ile nadir hastalıkları kapsayamazlar. Teknoloji ve biyoinformatik alanındaki gelişmeler tüm varyant türlerini kapsayan genom düzeyindeki tarama testlerini mümkün kılacaktır. Bu noktada analiz ve raporlama sorumluluğu yine de gündemde kalacaktır.

Kanserde Proteomiks Uygulamaları

Neşe ÜNVER

Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

Özet

Yüksek çözünürlükteki omiks teknolojileri, tümör heterojenitesindeki komplike parametrelerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu teknolojilerden biri olan “proteomiks”, kanser biyobelirteçlerinin ve potansiyel terapötik hedeflerin keşfine olanak sağlamaktadır. Özellikle tek hücre boyutunda geliştirilen proteomiksi de içine alan çoklu omiks yaklaşımları, kanser hücre klonlarının anlaşılmasında yol göstericidir.

Kanser temelli proteomik çalışmalarda jel-,kütle spektrometrisi- ve mikroarray-bazlı metodlar kullanılarak proteinlerin *Mass Spectrometry (MS)*, *Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight (SELDI-TOF)*, *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight (MALDI-TOF)*, *Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)* veya floresan analizine dayalı tanımlanması yapılabilmektedir. Proteomiks analizler sonucu elde edilen veriler, *in-silico* yolak zenginleştirme analizleri ile kanser ilişkili biyolojik proseslerin ortaya konulmasında kullanılmaktadır.

Kütle spektrometrisi-temelli proteomiksin kanserde biyolojik uygulama alanları, biyobelirteç keşfi, protein yapısı, protein ekspresyonu, protein interaksyonu, hücre içi lokalizasyonu ve ilaç keşfi şeklinde özetlenebilir. Kanserde biyobelirteç çalışmaları prediktif, diyagnostik, prognostik özelliklerinin araştırılmasına yönelik planlanmalıdır. Bu biyobelirteçler, protein, otoantikor, metabolit veya belirteçlerin kombine panelleri şeklinde olabilmektedir. Kanserın erken tespitinde ve kemopreventif yaklaşımların geliştirilmesinde, biyobelirteçlerinin keşfi, geliştirilmesi ve validasyonu, kritik önem taşımaktadır. Kişiyi özel kanser tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde, prediksyon modellerinin sensitivite ve spesifite bakımından performans değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Proteomiks; datanın işlenmesinde, deneysel zorluklar, datanın normalizasyonu & transformasyonu, platform spesifikliği/sensitivitesi, datanın yorumlanması gibi noktalarda kısıtlamaları olmasına rağmen, moleküler kanser araştırmalarında etkin konseptlerin oluşturulmasında belirleyici role sahiptir.

Anahtar Kelimeler: proteomiks, kütle spektrometrisi, kanser biyobelirteçleri.

Kaynaklar

1. *Nat Commun.* 2018 Oct 30;9(1):4514.
2. *Clin Transl Med.* 2017 Dec 28;6(1):46.
3. *Proteomics Clin Appl.* 2016 Apr;10(4):516-31.
4. *Mol Syst Biol.* 2017 Sep 26;13(9):942. 5) *Mass Spectrom Rev.* 2019 Jan;38(1):49-78. 6) *Mol Cell Proteomics.* 2016 Aug;15(8):2525-36.

Klinik Karar Destek Sistemi Olarak: NGS Cloud

Zafer Yüksel, Elif Esen, Selahaddin Gerdan, Ali İhsan Yılmaz, Ömer Faruk Gerdan
Pariend Biyoteknoloji, Celal Bayar Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Manisa

Amaç: Genetik veri analizinde prototip bir model olan, etyolojisinin %80'i genetik nedenlere dayanan nadir hastalıkların ortalama tanı alma süresi 8 yıl ve tedavisi olanların oranı ise %5'tir. Tanı süresinin kısalabilmesi, %25-40 olan mevcut tanı oranlarının artırılabilmesi ve en önemlisi tedavi bulma çalışmalarına daha fazla zaman ve kaynak ayrılabilmesi için yeni nesil dizileme teknolojilerinden en verimli şekilde yararlanmak gerekir.

Yöntemler: Gen adlarını doğru aktarmayan tabloları yerine; filtreleme stratejilerinin algoritmalar ile otomatikleştirilmesi, standart klinik terimler [HPO (Human Phenotype Ontology)] ile derin fenotipleme, bütüncül yaklaşım ile CNV analizi, işlem sürelerinin hızlandırılması, yeni klinik bulgu varlığında ya da periyodik değerlendirme şeklinde yapılan ve tanı oranlarını artırmada önemli bir yeri olan yeniden analiz imkanları sunan NGS Cloud ile 37 vakalık validasyon çalışması yapıldı.

Bulgular: Validasyonda aday varyantları listeleyen GENIUS algoritmasının kliniği açıklama oranı %94.4 olarak tespit edilmiştir. Kliniği açıklayan varyant vakaların %44.1'inde ilk sırada, %73.5'inde ise ilk üçte yer aldı. Yeniden analizin ortalama 1.5 dk. (min: 14 s., max: 233 s.), WES'in (VCF → aVCF) ortalama 80.3 dk. (min: 22.2 dk., max: 204.67 dk.), WES'in (FASTQ → aVCF) ortalama 151.74 dk. (min: 72.08 dk., max: 298.30 dk.) ve WGS'in (FASTQ → aVCF) ortalama 11.3 saat (min: 3.8 saat, max: 16.6 saat) sürdüğünü hesaplanmıştır.

Sonuç: NGS Cloud ücretsiz yeniden analiz, kısa analiz süreleri, güncelliği, bütüncül yaklaşımı, otomatik ACMG sınıflandırması ve otomatik raporlama seçenekleri ile klinikteki ihtiyaçları karşılamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, Tüm ekzom/genom dizileme, NGS Cloud

Referanslar:

1. *raregenomics.org/infographics* (Son Erişim Tarihi: 18.11.2020)
2. Trujillano et al (2017). *Eur J Hum Genet* 25(2):176-182. doi:10.1038/ejhg.2016.146
3. Bruford et al (2020). *Nat Genet* 52,754–758. doi:10.1038/s41588-020-0669-3
4. Köhler et al (2019). *Nucleic acids research* 47(D1),D1018–D1027. doi:10.1093/nar/gky1105
5. Baker SW et al (2019). *J Mol Diagn* 21(1):38-48. doi:10.1016/j.jmoldx.2018.07.008

Sözel Bildiriler

SB-01

Trakya Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinin Prenatal Olgularda arrayCGH Analizi Tecrübesi ve Sonuçları

Cisem Mail¹, Emine İkbâl Atlı¹, Engin Atlı¹, Sinem Yalçıntepe¹, Yasemin Özen¹, Selma Demir¹, Niyazi Cenk Sayın², Gülizar Füsün Varol², Hakan Gürkan¹

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Edirne, Türkiye

Amaç: Çalışmamız Trakya Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne 2016-2020 yılları arasında farklı endikasyonlarla başvuran koryon villus örneği, amniyosentez ve kordosentez materyalinden arrayCGH analizi yapılan 132 hasta arasından farklı genomik büyüklüklerde kopya sayısı değişiklikleri saptanan olguların derlemesidir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmaya prenatal tanı algoritmamız doğrultusunda arrayCGH analizi yapılması planlanan olgular dahil edilmiştir. Olguların klinikleri ile ilişkilendirilebilecek kopya sayısı değişikliklerinin tespiti için SNParray yöntemi kullanılmıştır. ArrayCGH analizinde SurePrint G3 4x180K Human Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), ve slayt taramalarında Agilent Feature Extraction software kullanılmıştır. Elde edilen veriler human genome reference sequence hg19 ile karşılaştırma yapılarak analiz edilmiştir. Gerekli olgularda aile analizleri yapılmıştır.

Bulgular: On (%7,57) olguda farklı kromozomların p ve q kollarına ait farklı büyüklüklerde kopya sayısı değişiklikleri saptanmıştır. Bu sonucumuz literatürde belirtilen arrayCGH tanı oranı (%5-6) ile uyumluluk göstermektedir. On sekiz (%13,63) olguda DNA konsantrasyon ve kalitesinin yetersizliği nedeniyle sonuç elde edilememiştir.

Sonuç: Array temelli yöntemler konvensiyonel sitogenetik yöntemlerden ve FISH analizlerinden daha yüksek çözünürlükte analiz olanağı sağlamaktadır. Bazı merkezlerde kromozomal anomalilerin tespitinde ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Konvensiyonel sitogenetik yöntemler, arrayCGH ve ultrasonografi sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi gebelik takibinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: arrayCGH, Prenatal Tanı

SB-02

Normozoospermi, teratozoospermi ve oligoteratozoospermi olgularında spermatozoal RNA miktarının embriyo gelişimi üzerine etkisi

Bilge Özsaıt Selçuk¹, Dilek Sever Kaya², Sibel Bulgurcuoğlu Kuran³, Neslihan Çoban²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi, Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Amaç: Matür spermatozoada yaklaşık 3000 adet transkriptin bulunduğu ve bu moleküllerin, sinyal transdüksiyonu, hücre proliferasyonu ve spermatogenezin erken safhalarına özgü yolların yanı sıra fertilizasyon ve embriyo gelişiminde de rol oynadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada amacımız, farklı sperm karakterine sahip olan bireylerde spermatozoal RNA miktarı ile preimplantasyon embriyo gelişim kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezinde erkek infertilitesi nedeni ile tedavi gören ve eşlik eden kadın infertilitesi bulunmayan 33 çift çalışmaya davet edilmiştir. Çalışma toplumu, normozoospermi (N), teratozoospermi (T) ve oligoteratozoospermi (OT) şeklinde üç gruptan oluşmaktadır. Yardımla üreme tekniklerinde kullanıldıktan sonra geriye kalan sperm örneklerinden total RNA izolasyonu yapılmıştır. Spermatozoon RNA miktarının gelişimin üçüncü gününe (D3) kadar olan preimplantasyon embriyo gelişimi üzerine olan etkisi Mann-Whitney U ve Spearman korelasyon testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan çiftlerde ortalama kadın yaşı 30,84 (± 4,61) ve erkek yaşı 34,10 (± 4,74) şeklindedir. Gruplar karşılaştırıldığında spermatozoon RNA miktarının OT grubunda özellikle N grubuna göre daha yüksek olduğu (53,39 fg (±27,84) vs 20,10 fg (±17,49), p=0,020) belirlenmiştir. Spermatozoon RNA miktarı ile N grubunda pronükleus skoru (r=0,78, p=0,004), D3 kaliteli embriyo gelişimi (r=0,73, p=0,011) arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Spermatozoanın taşıdığı DNA'nın yanı sıra içerdiği RNA yükü de embriyo gelişimi için önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: spermatozoon, RNA

SB-03

Sebebi Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı ve Tekrarlayan İmplantasyon Defekti Olgularında Etiyolojinin Açıklanmasına Yönelik Yeni Yolaklar ve Genler

Ezgi Gizem Berkay, Güven Toksoy, Çağrı Güleş, Zehra Oya Uyguner, Seher Başaran
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Tüm dünyada 50 milyondan fazla çift, fertilité problemleri yaşamakta, sorunun dişi ve erkek üreme sisteminin birçok genetik ve/veya non-genetik faktörlerden etkilenmesi olduğu bilinmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), tekrarlayan implantasyon defektleri (TİD) ve başarısız yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulamaları öykülü olgularda, etiyojolojiyi açıklamaya yönelik yapılan klasik testlerle olguların yaklaşık yarısında sonuç alınabilmektedir. Bu çalışmada, İÜ İTF Tıbbi Genetik ABD’de bilinen genetik/non-genetik faktörlerin dışlandığı, ≥ 3 fetal kayıp ve/veya başarısız YÜT uygulaması bulunan 35 kadın olguda tüm ekzom dizileme (TED) tekniği ile infertilitede etkin yolaklarda yer alan maternal genler incelendi.

Biyoinformatik analizler sonucunda 34 olguda 93 varyant saptandı. Bu varyantlar, metabolik (n=8), siliya yapısı/metabolizması (n=8), embriyo gelişimi (n=7), mitoz ve mayoz bölünme/DNA tamir mekanizmaları (n=5), oosit metabolizması (n=6) ve plasental yolaklarda (n=8) görev alan genlerdedir. İki olguda etiyojoloji aydınlatıldı (%5,7). Aynı ya da benzer yolaklarda görevli genlerin olguların %20’sinde poligenik etki göstereceği düşünüldü. Bu araştırma, sebebi açıklanamayan TGK ve TİD olgu gruplarında maternal genetik faktörlerin incelendiği uluslararası üçüncü, Türkiye’deki ilk seri çalışmasıdır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2018-31561 ve TSA-2018-32135

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan Gebelik Kaybı, Tüm Ekzom Dizileme

SB-04

Non-obstrüktif Azospermik İnfertil Erkeklerde Genetik Nedenlerin Araştırılması

Cemal Ekici¹, Bulut Dural², İlhan Geçit², Ahmet Koç¹
¹*İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*
²*İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı*

Amaç: Non-obstrüktif azospermik erkek infertil hastalarda genetik nedenlerin araştırılması ve klinik bir yaklaşım oluşturulması.

Gereç-Yöntem: Hastanemize infertilite nedeniyle baş vuran 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar seçilirken; en az bir yıldır evli olan, birer ay arayla yapılan iki sperm analizinde azospermik ve üriner sistem ultrasonografisi obstrüktif olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Periferik kandan kromozom analizi, moleküler karyotipleme ve erkek infertilitesi ile ilişkili 44 gen içeren yeni nesil sekanslama yapıldı.

Bulgular: Hastalardan 16 tanesinin normal(46,XY) ve 6 tanesi klinefelter sendromu(47,XXY) olarak saptandı. Moleküler karyotipleme sunucunda bir hastada y mikrolelesyonu (AZF-c delesyonu) ve bir hastada da Yp11.32-p11.2 bölgesinde 8,6 MB’lık ve Yq11.21-q11.222 bölgesinde 21,2 MB’lık artış saptandı, aynı hastada ayrıca Yq11.222-q11.223 bölgesinde yaklaşık 35,8 MB’lık bir delesyon saptandı. 44 genlik infertilite paneli sonucunda bir hastada INSL3 geni ekzon 2 de c.305G>A class1heterozigot mutasyonu saptandı ve bu mutasyon kriptoorşidizme neden olmaktadır. 22 hastanın 15 tanesinde FSHR geni ekzon 10 da p.S680N ve P.S307N class 3 varyantları saptandı. Ayrıca 4 hastada CFTR geni class 3 farklı varyantlar ve infertilite ile ilişkili farklı 10 gende class 3 varyantlar saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak İnfertilite için genetik polikliniğine baş vuran hastalarda sadece kromozom analizinin yeterli olmayıp, moleküler karyotipleme ve moleküler analizlerinin yapılması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: genetik, infertilite

SB-05

Du Pan sendromu: Prenatal sonografi ile tanı alan ilk olgu

Gözde Tutku Turgut¹, Tuğba Kalaycı¹, Tuğba Saraç Sivrikoz², İbrahim Kalelioğlu², Volkan Karaman¹, Birsen Karaman¹, Zehra Oya Uyguner¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Amaç: Du Pan sendromu (DPS); kompleks brakidaktili ve fibular aplazi/hipoplazi ile karakterize, biallelik *GDF5* ve *BMPRI1B* patojenik varyantları ile ilişkilendirilmiş nadir bir akromezomelik displazidir. Literatürde bildirilmiş moleküler tanı dört ailenin tamamı postnatal tanı almıştır. Bu sunumda, 20+ gebelik haftasında ultrason bulguları ile DPS tanısı alan fetus ve ebeveynlerin klinik manifestasyonu tartışılacaktır.

Olgu: 22 yaşında anne adayı 20+ gebelik haftasında patolojik ultrasonografi nedeniyle perinatoloji-genetik konseyinde değerlendirildi. Ultrasonda bilateral fibular agenezi, sağda kısa ve eğri tibia, pes ekinovarus ve ayaklarda preaksiyel polidaktili şüphesi saptandı. Anne adayının muayenesinde ellerde II ve V. parmaklarda brakimezofalanji izlendi. Bilateral fibular agenezi ve anne adayının brakidaktili paterni ile fetusun DPS'den etkilenmiş olduğu; şüphelenilen preaksiyel polidaktilin "ball-like toes" ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Fetal DNA'da *GDF5*'de (NM_000557) tanımlanmış c.1322T>C (p.L441P) varyantı homozigot, anne adayında heterozigot olarak saptandı. Baba adayı merkezimizde değerlendirilmeyi kabul etmedi.

Sonuç: Literatürde DPS taşıyıcısı bireylerin fenotipik özellik göstermediği bildirilmiştir. Ancak aynı varyantı taşıyan başka bir olgumuzun ebeveynlerinde ve literatürde aynı varyantı taşıyan OD brakidaktili ailesinde DII ve/veya DV'te brakimezofalanji saptanmış olması, genotip-fenotip korelasyonu için daha çok olgu gerekmele birlikte c.1322T>C varyantı için heterozigotlarda tipik brakidaktili paterninin gözlenebileceğini düşündürmektedir. Bu yönde antenatal ultrasonda karakteristik iskelet sistemi bulguları varlığında ebeveyn adaylarının detaylı fizik muayenesi DPS prenatal tanısını destekleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Du Pan sendromu, *GDF5*

SB-06

Prenatal Tanıda QF-PCR'ın Kullanımı: Kendi Tanı Merkezimizdeki Nadir Vakalar Üzerinden Avantaj ve Dezavantajlarının Örneklendirilmesi

Sara Khadem Ansari¹, Arda Temena¹, Hasan Baş¹, Beyhan Durak Aras¹, Oğuz Çilingir¹, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹, Mete Tanır², Sevilhan Artan¹

¹*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı*

²*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı*

Giriş: Kantitatif Floresan-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF-PCR) prenatal dönemde anöploidi tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri olup; diğer yöntemlere kıyasla çeşitli avantaj (hızlı, maternal kontaminasyon ekartasyonu, az DNA ihtiyacı) ve dezavantajlara (mozaizimleri ve yapısal kromozomal anomalilerini saptayamama) sahiptir. Bu çalışmamızda QF-PCR'ın avantaj ve dezavantajlarını merkezimizde saptadığımız nadir klinik vakalar üzerinden örneklemeyi planladık.

Yöntem: Merkezimizde QF-PCR, konvansiyonel sitogenetik ve gerektiğinde moleküler sitogenetik (Mikroarray/FISH) yöntemlerle incelenen prenatal numunelerden diğer laboratuvarlara örnek olabileceğini düşündüğümüz 6 nadir vaka çalışmaya dahil edildi.

Sonuçlar: QF-PCR'da AMELX'te STR amplifikasyon izlenip kopya sayısı varyantı (CNV) düşünülen iki olgumuzun ilkinde CNV varlığı mikroarray ile doğrulanırken (Olgu1: arrXp22.2(11258224-11994602)x2mat), diğerinde anomali saptanmadı. Mozaizm düşündürebilecek STR paterni izlenen olgularımızın birinde bu durum sitogenetik analizle doğrulanırken (Olgu3: mos 47,XXY[3]/46,XY[33]), STR paterni klasik Trizomi 21 ile uyumlu olan bir CVS vakasında FISH ile mozaik Trizomi21 (Olgu4: nuc ish(D21S259x3)[100/200],(D21S259x2)[100/200] saptandı. STR paterni klasik Trizomi21 ve 18 ile uyumlu olan iki olguda sitogenetik analizlerle oldukça nadir yapısal kromozom anomalileri (Olgu5: 46,-,i(18)(qter→q10::q10→qter; Olgu6: mos 47,XY,+21[3]/47,XY,+21,+21,rob(21;21)(q10;q10)[18]/46,XY[23] görüldü.

Tartışma: Tek markerdaki aberran pik morfolojilerinin CNV'leri tespit etme olasılığı nedeniyle göz ardı edilmemesi gerektiği, buna ilave olarak QF-PCR'da trizomik olarak gözlenen fetuslarda yapısal anomalilerin bulunabileceği ve bu nedenle sitogenetik veya moleküler sitogenetik yöntemlerle konfirmasyonun gerekliliği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, QF-PCR

SB-07

Prenatal tanıda kromozomal mikroarrayin kullanımı: 423 olgu üzerinden merkezimizin deneyimi

Hasan Baş¹, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹, Zafer Bütün², Kamuran Suman³, Sara Khadem Ansari¹, Sevilhan Artan¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

³Eskişehir Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği

Amaç: Tüm genomu yüksek rezolüsyonla inceleyebilen kromozomal mikroarray (KMA), özellikle submikroskopik kromozom anomalilerinin tespitine imkan tanınması nedeniyle prenatal tanının vazgeçilmez bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Görece yeni bir yöntem olması sebebiyle KMA'nın prenatal tanıda kullanımı hakkında hala giderilmesi gereken soru işaretleri mevcuttur. Çalışmamızda geniş çaplı örneklemimizle KMA'nın prenatal tanıdaki yerine dair merkezimizin deneyimini paylaşmayı amaçlamaktayız.

Gereç-Yöntem: Biyokimyasal tarama testleri (B-TT) veya fetal ultrasonografide (F-US) risk tespit edilen olguların tümünde QF-PCR'la sık kromozom anomalilerinin ve kardiyak anomalili olgularda FISH ile DiGeorge sendromunun dışlanması ardından CGH+SNP Microarray (Agilent, 4x180) analizi uygulandı. Tespit edilen varyantlardan patojenik veya olası patojenik olarak sınıflandırılanlar anomali grubu olarak belirlendi. Ayrıca olguların endikasyonlarına göre de KMA'nın prenatal tanıya katkısı araştırıldı.

Bulgular: 56'sı izole B-TT ve 367'si F-US endikasyonlarıyla toplam 423 olgu değerlendirildi. Tüm endikasyonlarda 30 (%7,1) olguda anomali saptanırken; bu vakalardan 8'inin sitogenetik analizle saptanacak boyutta anomalisi olması sebebiyle KMA'nın prenatal tanıya katkısı %5,3 olarak belirlendi. B-TT ve F-US olgularının her ikisinde anomali oranı %7,1 iken, majör US bulgularında %7,9, minör belirteçlerde %5,8 olarak gözlemlendi.

Sonuç: KMA'yla sitogenetik analizlerinde anomali saptanmayan olguların %5,3'üne tanı konulabildiği; majör yapısal anomalileri olan fetüslerde tanı oranı en yüksekken, bazı spesifik majör ve minör anomalilerde tanı oranının oldukça düşük olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı; kromozomal mikroarray

SB-08

Anorektal Malformasyonların Etiyolojisinde Kromozomal Anomaliler

Emine İkbâl Atli, Sinem Yalçıntepe

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Anorektal malformasyonlar (ARM'ler), 10.000 doğumda 2-5 olarak bildirilen bir popülasyon frekansı ile, embriyogenez sırasında anüs ve rektumun uygunsuz oluşumunu içeren çeşitli konjenital kusurları oluşturur. ARM etiopatogenezinde hem çevresel hem de genetik faktörler etkilidir. Gebeliğin 4-8.haftaları arasında ürorektal septumun kloakal membrana doğru gelişiminde meydana gelen tutukluk, ARM'ye yol açan temel olay olabilir. ARM'de daha yüksek risk olarak genetik faktörler önemli bir rol oynar. Çoklu kromozomal anormalliklerde ARM, sendrom kompleksinin bir parçası olarak bulunur. Kanıtlar, farklı birbirile ilişkili genlerdeki nadir mutasyonların, ARM'lerde genetik heterojenliği açıklayan benzer fenotiplere yol açabileceğini göstermektedir.

Gereç-Yöntem: Bölümümüze yönlendirilen 10 izole anal atrezi bulgusu ile minör anomalilerin eşlik ettiği pediatrik hastada karyotip analizi ile birlikte a-CGH yapılmıştır.

Bulgular: 10 hastanın 3'ünde kromozomal aberrasyon saptanmıştır. İki hastada 22q11 mikroduplikasyonu ve bir hastada 5q11 delesyonu saptanmıştır.

Sonuç: Benzer şekilde Wong vd. uzun CNV'lerdeki kromozomal anormallikleri (1Mb'den uzun olarak tanımlanan) analiz etmiştir. Down sendromlu ve ARM hastalarının %9'unu hariç tuttuktan sonra bile, genel ARM hastalarının kontrollere göre üç kat daha fazla kromozom anormalliğine (delesyonlar P=0.0368/duplikasyonlar P=0.00614) sahip olduğunu buldular. Bu nedenle, ARM hastalarına özgü 12 kromozom sapmasını tanımlayabildiler. Kromozom 22q11.21 sapmalarının yalnızca fenotipik spektrumun bir parçası olarak ARM'li sendromlarda değil, aynı zamanda izole edilmiş ARM fenotipinde de yer aldığı bildirildi.

Anahtar Kelimeler: Anorektal malformasyonlar, kromozomal anomali

SB-09

Çift Translokasyona Sahip Bir Aile

Ozden Ozcan, Ayşe Gül Bayrak, Tuğba Kalaycı, Kıvanç Çefle, Şükrü Öztürk, Şükrü Palanduz
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar AD. Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: İnfertilite, bir/birkaç yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanır ve tüm çiftlerin yaklaşık %15'ini etkiler. Vakaların %50'sinden fazlasında erkek faktörlü infertilite söz konusudur ve genellikle sperm sayısında azalma ve/veya anormal sperm morfolojisiyle ilişkilidir. Ciddi derecede düşük sperm sayısına sahip erkeklerin %5'inde yapısal kromozom anomalileri görülmektedir. Bunlar sıklıkla Robertsonian translokasyonlardır. Resiprokal translokasyonlar ise infertil erkeklerin yaklaşık %1'inde görülür. Çift dengeli translokasyonlar ise oldukça nadirdir ve dengesiz gamet oluşturma riski, tek translokasyon taşıyıcılarından daha fazladır.

Olgu: Burada, ağır oligospermi (total spermatozoa sayısı: 1920000/ml) nedeniyle kromozom analizi yapılan, 33 yaşında, erkek infertil bir olgu ile ilgili aile çalışması sunduk. Aile sorgulamasında konjenital anomalili çocuk/tekrarlayan düşük öyküsü yoktu. Sitogenetik analiz sonucunda indeks olgumuzda 45,XY,rob(13;14)(q10;q10)[20], olgunun annesinde 46,XX[20], babasında 45,XY,rob(13;14)(q10;q10),t(15;17)(q15;q21.3)[20] ve bekar erkek kardeşinde 46,XY,t(15;17)(q15;q21.3)[20] saptandı.

Sonuç: Dengeli resiprokal ve robertsonian translokasyon taşıyıcıları fenotipik olarak normal olmakla birlikte dengesiz gamet oluşumu açısından artmış riske sahiptir. Bu da erkeklerde düşük sperm kalitesine, değişmiş sperm parametrelerinden dolayı infertiliteye ve eşlerde tekrarlayan düşüklere neden olabilir. Burada ilginç olan indeks olgumuz infertil olmasına rağmen çift translokasyon taşıyan babasının iki çocuk sahibi olmuş olmasıdır. Ayrıca translokasyonlardan birini indeks olgumuza diğerini ise diğer erkek çocuğuna aktarmıştır. İndeks olgumuza, translokasyon taşıyıcısı olduğu için Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erkek infertilitesi, çift translokasyon taşıyıcılığı

SB-10

Interchromosomal Effect: A Systematic Review and Report of an Unusual Effect of this Phenomenon

Mahmut Selman Yıldırım, Ahmet Burak Arslan, Ayşe Gül Zamani
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Objective: To further elucidate the so-far-controversial Interchromosomal Effect phenomenon, here, we present a novel finding and a systematic review of the current literature.

Materials-Methods: G-banded karyotypes was prepared from peripheral blood samples taken from the family members, imaged with Leica microsystems image analyser, and evaluated. Additionally, a FISH was performed with the son's slide sample by using a probe mixture of SRY (cytocell LPU-026) and 15qter specific subtelomeric probes (LPT 15QR/G). For the review, publicly accessible previous publications were screened, grouped and filtered in accordance with our study eligibility criteria.

Results: During the investigation for the infertility, the father was detected as a carrier of t(15;20)(q11;p13). His wife's karyotype was normal. During a pregnancy occurred without any preceding procedure, amniocentesis was recommended to the family, and performed. Result of the amniocentesis revealed a different translocation of chromosome 15; t(15;Y)(q11;q12). Parents chose to have the baby, and after birth, his chromosome analysis showed the same chromosome constitution

Conclusion: To our knowledge, this is the first report of two generations within a family, bearing different translocations of a chromosome; providing a new insight to the nature of interchromosomal effect. The literature review showed that this phenomenon should never be overlooked.

Keywords: Interchromosomal Effect, Translocation

SB-11

Trizomi 9p Sendromlu 4 Olguda, Klinik ve Sitogenetik Spektrum

Derya Karaer, Kadri Karaer

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Pamukkale, Denizli

GİRİŞ: 9. kromozomun kısa kolunun kısmen ya da tamamen duplikasyonu ile karakterize olan trizomi 9p sendromu, ilk kez 1970 yılında Rethore ve ark. tarafından 4 hastada rapor edilmiştir. Trizomi 9p; 21, 18 ve 13. kromozomların trizomisinden sonra canlı doğumda en sık görülen dördüncü trizomidir. 9. kromozomun diğer otozomal kromozomlarla parental resiprokal translokasyonu ya da de-novo aberasyonlar sonucu meydana gelebilmektedir. 9p deki duplikasyon bölgesinin büyüklüğü klinik bulguların şiddeti ile ilişkilidir.

Yöntem: Dismorfik bulguları, mental ve psikomotor gelişme geriliği ile başvuran ve kliniğimizde trizomi 9p sendromu ön tanısı konulan, ikisi kardeş olan 4 olguda kromozom analizi yapılmıştır. Ayrıca 1 olguda FISH tekniği uygulanmıştır. Olguların tümünde parental kromozom analizi yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan kromozom analizi sonucunda 4 olguda da farklı karyotiplerde 9p de duplikasyon görülmüştür. Anne, babalarından yapılan kromozom analizi ile trizominin orijini araştırılmış, 3 olguda parental resiprokal translokasyon kaynaklı, diğer 1 olguda de-novo olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA: Parsiyel veya komplet trizomi 9p karyotipine sahip günümüzde yaklaşık 150 kadar hasta bildirilmiştir. Bu çalışmamızda, 4 olgudaki klinik ve sitogenetik bulguların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Trizomi 9p, Sitogenetik

SB-12

A Rare Form Of Constitutional Chromoanasythesis: Ring Chromosome 18

Ezgi Susam, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp, Efsun Tosumoğlu, Sinem Kocagil, Oğuz Çilingir, Beyhan Durak Aras, Sevilhan Artan

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Aim: More than three breakpoints on more than two chromosomes are named as complex chromosomal rearrangements which are often seen in cancer genome. Widespread usage of array technologies shows highly complex rearrangements concentrated on only single chromosome and congenital defects originating from complex anomalies on germline. All this kind of variations are broadly termed as Chromoanagenesis. Here we present a patient with hypotonia and dysmorphism diagnosed with ring chromosome 18 in karyotype and complex anomalies in microarray analysis.

Case Presentation: A 44-day-old boy was referred to our clinic with high risk for cystic fibrosis in newborn screening program. At physical examination he presented with facial dysmorphism, bilateral clubfoot, cryptorchidism and hypotonia. Transfontanelle USG was compatible with hydrocephaly. Therefore karyotype analysis were planned beside CFTR gene sequencing. The patient's karyotype was 46,XY,r(18)(::p11.3>q23::). For further investigation of distal arms microarray analysis was planned. Five deleted and three duplicated segments ranged from 225 Kb to 19 Mb were obtained.

Conclusion: Up to date it is the second ring chromosome case which is occurred by constitutional chromoanagenesis-chromoanasythesis associated with FoStES/MMBIR mechanisms. This study demonstrates the diagnostic yield of microarray analysis in patients with complex anomalies who had been diagnosed with conventional diagnostic approaches previously.

Anahtar Kelimeler: Chromoanasythesis, Complex chromosomal rearrangements

SB-13

The Use of Long-Range PCR Protocol in the Diagnosis of Friedreich Ataxia

Ceren Alavanda¹, Hamza Polat¹, Senol Demir¹, Esra Arslan Ates², Mehmet Ali Soylemez¹, Bilgen Bilge Geckinli¹, Pinar Ata¹, Ahmet Arman¹

¹Marmara University School of Medicine, Medical Genetics Department

²Marmara University Pendik Research and Training Hospital, Medical Genetics Department

Introduction: Friedreich ataxia(FRDA) is multisystemic disorder characterized by trinucleotide expansions in FXN gene. It's one of the most common causes of autosomal recessive ataxia.

Material/Method: Fragment analysis method was used to detect GAA triple nucleotide repeat expansions in the first intron of the FXN gene. Long-range PCR was performed with primers selected from both in intron and exon for confirmation in patients with more than two hundred repeats.

Results: Fragment analysis was performed in 20 patients with FRDA pre-diagnosis. Long-range PCR was performed in 5 patients with more than 200 GAA repeats. After long-range PCR, the number of repetitions between 180 and 1450 was found in these patients. One allele of two siblings whose fragment analysis gave negative results was found to have an approximately 950 repeats. FXN gene sequence analysis was planned in order not to miss point mutations in patients with negative results. In order to provide appropriate genetic counseling to patients, segregation studies are continuing.

Discussion: Although fragment analysis is reliable method in this disease, its reliability decreases when the number of repeats is high. Although Southern-blot method can be used for confirmation, long-range PCR protocols which are cheaper and easier, can also be applied.

Keywords: FXN, Long-range

SB-14

Preeklampsi ile ilişkili mikroRNAların gebelik ve takip dönemlerindeki ifade düzeylerinin hedef gen ve işlevlerinin biyoinformatik analizlerle incelenmesi

Aslı Karacan¹, Selin Demirer¹, Meryem Hocaoglu², Abdülkadir Turgut³, Evrim Kömürcü Bayrak¹

¹İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Preeklampsi (PE), maternal ve fetal komplikasyonlar ile ilişkili ciddi bir obstetrik hastalıktır. MikroRNA'lar (miRNA), küçük kodlanmayan RNA molekülleridir. Çalışmamızda preeklampsiyle ilişkili 3 aday miRNA'nın biyoinformatik araçlar kullanılarak hedef genlerinin ve ilgili hücresel işlevlerinin belirlenerek, gebelik ve takip dönemlerindeki miRNA ifade düzeylerinde meydana gelen değişimlerin açıklanması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Araştırmamızda, preeklampsili (n=20) ve kontrol grubu sağlıklı gebelerin (n=10) gebelikte ve postpartum 2. ay ve 1. yılda, lökosit total RNA örneklerinde miRNA-21-3p, miRNA-155-5p ve miR-518b ifade düzeyleri, cDNA sentezi ve SYBR-Green eş zamanlı kantitatif PCR ile belirlenerek, $\Delta\Delta C_t$ yöntemi ile analiz edildi. Biyoinformatik analizde TargetScan, DIANA-TarBase, DIANA-microT-CDS ve mirPath araçları kullanıldı.

Bulgular: Gebelik dönemi preeklampsi ve kontrol grubu karşılaştırmasında, gebelikte miRNA-21-3p (p=0.011) ve miRNA-155-5p'nin (p=0.005) ifade düzeylerinde artış, postpartum 2. ayda sadece miRNA-155-5p'nin halen ilişkiyi koruduğu (p=0.0001) ve 1. yıl takiplerinde miRNA ifadelerinin gruplar arasında fark oluşturmayacak düzeyde oldukları (p>0.05) belirlendi. Preeklampitik trofoblastlarda ifade edildiği bilinen miR-518b'de gebelik ve takip dönemleri lökositlerinde anlamlı bir değişim bulunamadı (p<0.05).Biyoinformatik analiz sonuçları; miRNA-21-3p ile ilişkili LAMP-1 ve TP53, miRNA-155-5p ile S1PR1, GSK3B ve RELA genlerinin preeklampsi gelişimi ile ilgili olabileceğini gösterdi.

Sonuç: Gebelikte preeklampsi ile ilişkili bulunan miRNA'ların regüle ettiği hastalık patogeneze katkı sağladığı belirlenen muhtemel hedef genlerin, ileride çalışma gruplarında ifade düzeylerinin araştırılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyoinformatik, Preeklampsi

SB-15

3D Hücre Kültürü: İnce Bağırsak Organoidi

Figen Celep Eyüpoğlu¹, İdris Er²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

Amaç: Araştırmacılar kök hücrelerden organa özgü dokuları kültüre ederek hastalıkların incelenme ve tedavisinde yeni yöntemler geliştirdiler. Canlı organizmalar üzerinde çalışma zorluklarının aşılmasına yönelik arayışlar, son yıllarda 3-boyutlu kültürlerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Günümüzde, kök hücre çalışmalarında, organ biyolojisinin anlaşılmasında ve kanser çalışmalarında, 2-boyutlu sistemin yanında 3-boyutlu (3D) organoid kültür sistemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Organoid oluşturulmasında embriyonik, uyarılmış pluripotent ve yetişkin kök hücreler kullanılmaktadır. Tek bir kök hücreyi stimüle edecek gerekli şartlar sağlanarak hedef organdan köken alan, stroma oluşturabilen minyatür yapıya organoid adı verilmektedir. Bugüne kadar in vitro ortamda beyin, böbrek, akciğer, bağırsak, mide ve karaciğer organoidleri üretilmiştir. Bu amaçla, laboratuvarımızda 3D kültür sisteminin kurulması ve fare ince bağırsak epitel organoidinin oluşturulması hedeflenmiştir.

Gereç-Yöntem: Fare ince bağırsak epitelindeki kriptlerden elde edilen kök hücreler matrijele gömülerek oluşturulan 3D kültürler 7-10 günde bir pasajlanarak idame ettirildi.

Bulgular: Yaptığımız organoid kültürlerinde fare ince barsak kriptlerinden izole ettiğimiz kök hücreler stimüle edilerek, ince bağırsak organoidleri elde edildi ve karakterizasyonu gerçekleştirildi.

Sonuç: Sağlıklı veya hastalıklı dokudan üretilen 3D organoid sistemleri, hastalıkların gelişimi ve biyolojisinin anlaşılmasına ek olarak, rejeneratif tıp, kanser, enfeksiyon hastalıkları, ilaç keşfi ve kişiselleştirilmiş tıp, kalıtsal hastalıklar ve gen tedavisi gibi çok çeşitli uygulamalar için umut verici fırsatlar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3D kültür, Organoid

SB-16

Tekrarlayan Gebelik Kaybı olan olguların kopya sayısı değişikliklerinin profillemesi

Onur Yıldız, Fatma Silan, Taner Karakaya, Öztürk Özdemir

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Çanakkale, Türkiye

Amaç: Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) öyküsü olan olgularda array comparative genomic hibridizasyon (aCGH) analizi ile tüm genom taranarak ilgili genlerin ve kopya sayısı değişikliği (CNV) lerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda laboratuvarımızda aCGH yapılmış olan olgular arasından 2 veya daha fazla tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan 21 çift ve 22 tek olmak üzere, 32 kadın 32 erkek toplam 64 olgunun Agilent® 8x60K platformu kullanılarak yapılan aCGH analizleri retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Hasta gurubumuzun verileri ClinVar ve Database of Genomic Variants (DGV) veri tabanındaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Bulgular: TGK öyküsü olan 40 olguda (%62,5), 56 farklı bölgede toplam 83 CNV tespit edilmiştir. Saptanan bu CNV'ler değerlendirildiğinde; %36'sında (20/56) delesyon, %64'ünde (36/56) duplikasyon gözlenmiştir. 2 CNV bölgesinde patojenik delesyon saptanmıştır. Bu CNV'ler ise 10q11.22 kromozom bölgesindeki GPRIN2, NPY4R, ANXA8 genlerini içeren heterozigot delesyon ve 1p36.22-p36.21 kromozom bölgesindeki TNFRSF8, TNFRSF1B, DHRS3 genlerini içeren heterozigot delesyon saptanmış olup, ClinVar'a göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. Diğer CNV'ler ise benign/muhtemel benign olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: TGK etyolojisinde rol oynayabilecek genler çalışmamızda ortaya konmuş ve ileri analizlerin yapılması için yeni aday genler de literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca gebelik kayıplarında sadece anneye ait değil, babaya ait genetik faktörlerin de etiyoloji araştırmasının da etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: CNV, Tekrarlayan Gebelik Kaybı

SB-17

Analysis of ACE2 gene coding variants by direct whole exome sequencing in the Turkish Population

Gülten Tuncel¹, Nilgün Duman², Kübra Güler², Atıl Bişgin^{3,4}, Sevcan Tuğ Bozdağ^{3,4}, İbrahim Boğa^{3,4}, Şebnem Özemri Sağ⁵, Niyazi Kaya⁵, Adem Alemdağ⁵, Aslıhan Kiraz⁶, Burhan Balta⁶, Murat Erdoğan⁶, Bülent Uyanık⁷, Sezin Canbek⁸, Pınar Ata⁹, Bilgen Bilge Geçkinli⁹, Esra Aslan Ateş⁹, Ceren Alavanda⁹, S. Yeşim Özdemir¹⁰, Özlem Sezer¹¹, Gülay Öner Özgün¹², Hakan Gürkan¹³, Murat Sayan^{1,14}, Munis Dündar¹⁵, Mahmut Çerkez Ergören^{1,16}, Şehime Gülsün Temel⁵

¹Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Enstitüsü, Lefkoşa, KKTC

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁶Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁷İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁸Ümraniye Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁰Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Memorial Şişli Hastanesi Genetik Değerlendirme Merkezi, İstanbul

¹¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

¹²Nesiller Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

¹³Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, İstanbul, Türkiye

¹⁴Kocaeli Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye

¹⁵Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

¹⁶Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Objective: Due to the rapid spread of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) globally, the WHO declared the situation as a pandemic. ACE2 is crucial for SARS-CoV-2 attachment onto the host cells. The expression levels and variations of ACE2 may facilitate or slow down the entrance of the SARS-CoV-2 virus into host cells. This might explain the variability of infection through individuals and populations.

Materials-Methods: In this study, a retrospective comparative WES analysis of the ACE2 variants was conducted to 584 individuals around Turkey. Allele frequencies of all variants were calculated and filtered to remove variants with allele frequencies lower than 0.003.

Results: The variants that showed a susceptibility to SARS-CoV-2 transmission in the literature were compared with our data. The most frequent variant, ACE2 N720D, and the second most frequent variant, ACE2 K26R that alters ACE2 protein and enhances its affinity for SARS-CoV-2 are not frequent in the Turkish population.

Conclusion: The main ACE variants that has susceptibility effect to SARS-CoV-2 were not determined. It shows that the Turkish genetic makeup lacks any ACE2 variant that increases susceptibility for SARS-CoV-2 infection. Overall, this study will contribute to the formation of a national variation database and may also contribute to further studies of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: ACE2, SARS-CoV-2

SB-18

Streptococcal terapötik Cas9 ortologlarının insanda oluşturabileceği immün yanıtın *in silico* analizi

Nazife Mercan¹, Huseyn Babayev², Ali Şahin², Kübra Aybüke Akpınar¹, Fatma Hacer Kurtoğlu¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

In vitro deneylerde yaygın olarak kullanılmaya başlansa da, özellikle genetik hastalıkların terapötik olarak düzeltilmesinde CRISPR-Cas9 sistemini kullanmak için birçok çaba sarf edilmektedir. Cas9'un en yaygın kullanılan ortologlarından birisi Streptococcus pyogenes'ten türetilmiştir. Bu bakteri türünün insan popülasyonunu yüksek frekanslarda enfekte ettiği göz önüne alındığında, insanların bu bakteri türlerinden türetilen Cas9 ortologlarına önceden var olan adaptif bağışıklık tepkilerini barındırabilmeleri muhtemeldir. Biz de diğer Streptococcus türlerinde bulunan diğer Cas9 ortologlarına karşı da benzer immünojenik yanıtların olabileceğini düşünerek bu enzimlerin in silico analizlerini yaptık. Yapay sinir ağlarından yararlanılarak epitop tahmin analizi yapan iki farklı biyoinformatik aracı ile 16 farklı Streptococcus türünde bulunan Cas9 proteinlerinin MHCI, MHCII ve lineer B hücre epitop sekansları tahmin edildi ve karşılaştırıldı. Epitop bölgelerinin antijenitesi VaxiJen v.2.0, allerjenitesi ise AllerTOP v.2.0 immünoinformatik programları ile analiz edildi. İmmünofilogenetik analizlerde türe özgü epitop bölgelerinin varlığına rağmen çok sayıda türler arası korunmuş antijenik dizilerin olduğu görüldü. Epitopların ve HLA proteinlerinin uzaysal yapıları kullanılarak etkileşimleri in silico olarak hesaplandı ve protein yüzey topografileri incelendi. Bazı epitopların tahmin edilen dizi ve protein yüzey etkileşim benzerliğinden dolayı türler arası çapraz bağışıklığa neden olabileceği öngörüldü. Çalışmamızın sonucunda, Streptococcus kökenli CRISPR-Cas9 sisteminin ileride insanlarda tedavi amaçlı kullanılması düşünüldüğünde immünojenik yönden muhtemel sıkıntılar oluşturabileceğini in silico metodlarla göstermiş olduk.

Anahtar Kelimeler: Cas9, immünojenite

SB-19

SARS-CoV-2 ve BCG Aşısı Arasında Benzer Protein Dizilerinin İn Siliko Analizi

Büşra Göksel Tuglar, Deniz Esin, Fahrettin Duymuş, Fatma Betül Maden, Ebru Özdemir Marzioğlu, Nadir Koçak
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

Klinik çalışmalar, belirli canlı aşılardan, özellikle BCG aşısının, hedeflenmemiş patojenlerin neden olduğu diğer hastalıklara bağlı ölüm oranlarını, büyük olasılıkla spesifik olmayan etkilerle (heterolog etkiler) azaltabileceğini ileri sürdü. Sars CoV-2 için değerlendirildiğinde rutin bir BCG aşılama programına sahip ülkelerin daha düşük COVID-19 insidansına sahip oldukları görülmüştür. Bizde BCG aşısının SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu etkisinin mekanizmasını anlamak için COVID-19 aşısının geliştirilmesine rehberlik edebileceğini öngören bir çalışmayı kendi HLA doku gruplarımızda araştırdık. Öncelikle BCG aşısının (Ülkemizde kullanılmakta olan suş), SARS-CoV-2 antijenleri ile benzer T hücresi epitoplarını in siliko analiz ettik. Halka açık bir veritabanı kullanarak (<http://www.allele-frequencies.net/default.asp>) Germany DKMS (German Bone Marrow Donor File) Turkey minority, Turkey Pop 5, Turkey Pop 2 verilerinden yola çıkarak ortak HLA gruplarımızı belirledik. Daha sonra insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I bağlayıcı peptitleri tahmin eden bilgisayar algoritmalarından faydalanarak elimizdeki verileri değerlendirdik. İn siliko analizlerimiz, SARS-CoV-2 ve Mycobacterium bovis strain BCG-1 (Russia) arasındaki yakın ilişkili peptitlerin bir kısmının bize ait olan birden çok yaygın HLA sınıf I molekülü için orta ila yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, SARS-CoV-2 ve Mycobacterium bovis arasındaki benzer peptitlerin ortak HLA sınıf I tarafından sunulabileceğini ve çapraz reaktif T hücrelerini indüklemeye potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu açılardan yaklaşıldığında elde ettiğimiz veri SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisine ilişkin yeni bilgiler sağlayabilir ve COVID-19 aşısının geliştirilmesine katkı sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Sars-CoV-2, BCG

SB-20

Tolerance without microchimerism is that possible in liver transplantation?

Yeşim Özdemir¹, Murat Çağ²

¹Uskudar University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Memorial Sisli Hospital –Istanbul –Turkey

²Service de chirurgie vasculaire et de transplantation– Nouvel Hôpital Civil – Université de Strasbourg –France

Objective: It is uncovered the relationship between microchimerism and liver graft tolerance. Many studies inspired the concept of microchimerism and tolerance in solid organ transplantation (SOT). Our aim is to explore this aspect in a strictly selected patients' cohort on CD3+ cells to show the microchimerism disappearance prove the tolerance instead of presence of it.

Material-Method: We strictly selected liver transplantation patients treated with calcineurins inhibitors (cnis), with very low dose of drugs who has never developed documented rejection. The DNA extraction and microchimerism research method used was based on the discrimination of donor and recipient alleles by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection.

Results: Twelve patients with alcohol-induced cirrhosis without rejection or rejection-related complications during the post-operative course were selected. The immunosuppressive regimen included tacrolimus and mycophenolate mofetil. The blood residual tacrolimus concentration was under or equal 5 ng/L below normal. We described the count of white blood cells and selected CD3+ after the MACS separation procedure. In our study, we did not observe any microchimerism in none of the patients.

Discussion: We achieved that in case of absence of microchimerism with maintained biochemical stability we could choose to switch off the immunosuppressive therapy even the microchimerism accepted like a condition to the tolerance till our study. Consequently, it will be reduce the side effects of immunosuppressive treatment such as renal failure, metabolic disorders, diabetes mellitus and cancers and the patient's quality of life will be improved be decreased financial aspect of immune-suppressive treatment

Keywords: Microchimerism, Liver Transplantation

SB-21

MODY Ön Tanılı 188 Olgunun Klinik ve Genetik Bulgularının Değerlendirilmesi

Ayberk Türkyılmaz¹, Atilla Çayır²

¹Erzurum Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Erzurum

²Erzurum Şehir Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, Erzurum

Amaç: Maturity-onset diabetes of the young (MODY) genellikle adölesan ve erken erişkinlik döneminde başlayan otoimmün olmayan diabetes mellitus ile karakterize otozomal dominant bir grup hastalıktır. Bu çalışmanın amacı olguların klinik açıdan değerlendirilmesi ve dört MODY genini içeren yeni nesil dizileme paneli ile genetik etyolojilerinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: MODY ön tanılı 188 olgu (71 kız, 117 erkek) tanı yaşları, vücut kitle indeksi değerleri, laboratuvar (açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c düzeyi, lipid profili) ve hepatosteatoz bulguları ile aldıkları tedaviler açısından değerlendirildi. Tüm olgular GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B genlerini içeren bir yeni nesil dizileme paneli ile analiz edildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 26.8±8.1, AKŞ ortalaması 204.2±120.1, HbA1c ortalamaları 8.6±2.7 idi. 36 olguda hepatosteatoz saptandı. Olguların 62'si insülin, 52'si oral antidiyabetik, 32'si insülin ve oral antidiyabetik alırken 42 olgunun kan şekeri diyet ile regüleydi. 188 olgunun 18'inde GCK geninde (%9.5), 11'inde HNF1A geninde (5.8%) ve 1 olguda HNF4A geninde (%0.5) varyasyon saptandı. GCK geninde iki, HNF1A geninde üç ve HNF4A geninde bir novel varyasyon tespit edildi.

Sonuç: MODY ön tanılı olgularda MODY fenotipinden en sık sorumlu dört genin analizi ile olguların %16'sına tanı koyulmuştur. Moleküler etyolojinin saptanması indeks olguların tedavi planları ve asemptomatik aile bireylerinin erken dönemde tanı almaları açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: MODY, Yeni Nesil Dizileme

SB-22

Ankilozan spondilit ile IL-17 gen polimorfizmleri arasındaki ilişki

Alper Han Cebi¹, Erhan Çapkın²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Trabzon

Giriş: Ankilozan Spondilit (AS), etiyolojisi tam olarak belirlenemeyen, ilerleyici kemik füzyonuna neden olabilen spinal eklemlerin ve kompozit yapıların iltihaplanması ile karakterize kronik nedeni hebüz net olarak ortaya konamamış inflamatuvar bir hastalıktır[1]. Bununla birlikte, özellikle AS'de ve diğer SpA'larda güçlü bir genetik etkiyi iddia etmek mümkündür. Özellikle HLA - B27 ile ilişkisi, genetik yatkınlığı olan bireyin karşılaştığı çevresel faktörlere karşı gelişen immün yanıtın suçlanmasına neden olabilir[2]. Sıklığı özellikle beyaz ırkta %0.5-1 civarında iken yapılan ikiz çalışmalarında monozygotik ikizlerde %50 dizigotik ikizlerde de yaklaşık %10 lar düzeyindedir[3]. Bağışıklık sisteminin üyesi olan veya olmayan farklı hücre tipleri tarafından üretilen ve salınan polipeptid yapıda bileşikler olan sitokinler, hematopoezde, immün yanıtta, hücreler arası ilişkilerde ve inflamatuvar yanıtta rol alan düzenleyici görevi olan sinyal proteinleridir. IL-17, T hücre cevabı oluşumundan sorumlu sitokin ailesinin yeni bir üyesidir. IL-17 salgılanması esas olarak T hücrelerinden olmaktadır. Bunun yanında makrofajlardan, dentritik hücrelerden ve doğal öldürücü hücrelerden de salgılanabilir. Salgılanma sonucu IL-17 proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin üretimini sağlar.

Materyal Metod: Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na bağlı Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen, Modifiye New York tanı kriterlerini karşılayan 18-54 yaş arası, 64 erkek 25 kadın 89 AS hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ta bilinen hastalığı olmayan 20-56 yaş arası 62 erkek 27 kadın toplam 89 birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol ve hasta grupları arasında IL - 17A geni -197A / G ve IL - 17F geni 7383A / G polimorfizmleri için genotip dağılımları ve allel frekansları belirlendi. Ayrıca BASDAI skorları, aile öyküleri ve HLA - B27 değerleri allel frekansı ile hesaplandı. Veriler SPSS 13.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Hasta ve kontrol grubu için kategorik değerler ile polimorfik bölgeler için genotip arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Ayrıca genotip ile HLA-B27, aile öyküsü ve BASDAI skorları arasındaki ilişkiyi analiz etmek için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sonuçlar: IL-17A(-197A/G) polimorfizmi için yapılan analizlerde hasta grubunda %33.7 AA genotipi ve %66.3 AG genotipinin bulunduğunu gösterdi. Kontrol grubunda %11,2 AA genotipi, %42,7 AG genotipi ve %46,1 GG genotipi mevcuttu. Hastalara ait 178 allelden %66.8'i A alleli ve %33.2'si G alleliydi. Kontrol grubunun %32,5'inde A allelleri varken %67,5'inde G allelleri vardı. Sonuçlar, hem genotipler hem de aleller ile ilgili önemli ilişkiler olduğunu gösterdi. IL-17 A geni -197A/G polimorfizmlerinin genotip dağılımları ve BASDAI skorları ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak, hastaların genotip dağılımlarında HLA - B27 sonuçlarıyla istatistiksel bir ilişki vardı. Hastalarda IL-17F 7383A / G polimorfizminin genotip dağılımları

ile BASDAI skorları, aile öyküleri ve HLA - B27 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Tartışma: IL-17 ailesine ait bugüne kadar yapılan baz değişikliği çalışmalarında Romatoid Artrit, Hashimoto Tiroiditi, Behçet Hastalığı gibi otoinflamatuvar hastalıklar arasında farklı bölgeler için anlamlı ilişkiler saptanmıştır[4]. Aynı zamanda IL-17 serum seviyeleri ile aktif AS hastalarında C-Reaktif Protein, eritrosit sedimentasyon oranı gibi sistemik inflamasyon belirteçleri ile ilişkili tespit edilmiştir[5]. Çalışmamızda ilişki tespit ettiğimiz IL-17A'nın insanda spondiloartrit patofizyolojisindeki rolü, hücrel kökeni, entezit, kemik erozyonu ve kemik oluşumu gibi ayrı hastalık süreçlerindeki rolleri ortaya konmuştur[6]. Buna bağlı olarak da IL-1A ya yönelik FDA onaylı ilaç 2015 yılında en iyi tasarım ödülüne layık görülmüştür. Gelişen teknoloji ile birlikte yeni dönemlerde bireye yönelik hatta bireydeki ilgili mutasyona yönelik tedaviler yerini alacaktır. Bu yüzden nedenleri tam olarak ortaya konamamış tüm hastalıklara yönelik çalışmaların sayılarının artması gerekmektedir.

1. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Australian family physician*. 2013;42(11):780-4.
2. Taurog JD. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(12):2606-16.
3. Sims AM, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Current molecular medicine*. 2004;4(1):13-20.
4. Ambrosi A, Espinosa A, Wahren-Herlenius M. IL-17: a new actor in IFN-driven systemic autoimmune diseases. *European journal of immunology*. 2012;42(9):2274-84.
5. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2012;75(7):303-8.
6. Dubash S, Bridgewood C, McGonagle D, Marzo-Ortega H. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert review of clinical immunology*. 2019;15(2):123-34.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, IL-17

SB-23

ANRIL gen varyantlarının ateroskleroz yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkileri

Hilal Şentürk¹, Neslihan Çoban¹, Doğaç Okşen², Bengisu Keskin², Mustafa Yıldız², Evrim Kömürcü Bayrak¹

¹İstanbul Üniv., Aziz Sancar Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik AD, İstanbul

²İstanbul Üniv. Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji AD, İstanbul

Amaç: Ateroskleroz, kardiovasküler hastalıklara neden olan patofizyolojik bir süreçtir. ANRIL geni 9p21'a lokalize, transkripti özellikle aterosklerozda genetik düzenleyici rol oynamaktadır. Çalışmamızda, ateroskleroz yaygınlığı ve ciddiyetine göre skorlanmış koroner arter hastalarında ANRIL genindeki tek nükleotid varyantları (SNV) genotiplenerek ateroskleroz riskiyle ilişkilendirilmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Araştırmaya koroner anjiyografi ile Gensini ve Syntax skorlaması yapılmış, 10'un altı, 10- 30 aralığı ve 30 üzeri skor ile miyokard enfarktüsü (MI) geçirmesi şeklinde üç grupta 508 vaka dahil edildi. Periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. ANRIL gen varyantları Light Cycler 480 cihazında genotiplendi. Sonuçlar istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Çalışma popülasyonunda önceki çalışmalara göre seçilmiş ANRIL rs1333049G>C, rs564398T>C ve rs10757274A>G varyantlarının genotip ve allel sıklıkları belirlendi ve Hardy-Weinberg dengesinde bulunduğu belirlendi(p>0.05). Skorlamaya göre gruplandırılan vakaların genotip sonuçları incelendiğinde, rs10757274GG genotip sıklığının MI geçirmiş ve skoru 30 üstü vakalarda arttığı belirlendi(p=0.018). Cinsiyete göre ayrıldığında, bu ilişkinin erkeklerde de aynı genotipten kaynaklandığı gözlemlendi(p=0.031). rs1333049G>C varyantının CC genotipi MI geçirmiş ve 30 üstü skorlu erkek vakalarda diğer gruplara göre artışı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı(p=0.099) belirlendi.

Sonuç: Araştırma grubundaki vakalar Gensini ve Syntax skorlarına göre gruplandığında ateroskleroz ciddiyeti ve yüküne rs10757274A>G varyantının etkisinin olabileceği ilk defa bu çalışmada gösterildi. İleride bu varyantın ANRIL gen ürünü olan kodlamayan RNA transkriptinin ifade düzeylerine etkisinin araştırılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ANRIL, ateroskleroz

SB-24

Obezite patofizyolojisinde hormon ve reseptörlerini kodlayan genlerin metilasyonunun araştırılması

Rasime Kalkan¹, Eda Becer², Kerem Teralı³

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC.

²Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

³Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Amaç: Genetik ve çevresel faktörler kompleks bir hastalık olan obezitenin patogenezinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda DNA metilasyonunun obezite ve metabolik komplikasyonların gelişiminde görev aldığı bilinmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalar hormon ilişkili genler ve reseptörlerinin de başta obezite olmak üzere birçok hastalığın patofizyolojisinde görev aldığını göstermektedir. Bu çalışmada *FSHR*, *PTH* ve *ESRRA* gen metilasyonunun obeziteyle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza dahil edilen 64 obez olgunun yaş ortalaması 42.43±1 olup, BMI ortalamaları ise 35.42±5.67 kg/m²'dir. 76 olgudan oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 39.3±1.196 olup, BMI ortalamaları ise 22.58±2.12 kg/m² olarak hesaplanmıştır. *FSHR*, *PTH* ve *ESRRA* gen metilasyonları MS-HRM ile analiz edilmiştir.

Bulgular: *ESRRA*, obez olguların %16'sında metile olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak obezite ve *ESRRA* metilasyonu arasında bir fark saptanmamıştır (p=0.52). *FSHR*, obez olguların %73'ünde unmetile olarak saptanmıştır. Obez ve obez olmayan olgulardaki metilasyon seviyesi karşılaştırıldığında *FSHR* geninin obez olgulardaki unmetilasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.015). *PTH* ise obez olgularda %61 oranında metile olarak saptanmıştır ve *PTH* metilasyonu ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur (p<0.001).

Sonuç: Sonuçta, *PTH* ve *FSHR* metilasyonlarının obezite üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız, *FSHR*, *PTH* ve *ESRRA* gen metilasyonu ve obezite arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde bildirilmiş ilk çalışma olma özelliğindedir. Sonuçlarımız, bu alanda gerçekleştirilecek olan ileri epigenetik çalışmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Metilasyon, Obezite

SB-25

Gliomada Nrf2-Keap1 sinyalizasyon yolğunun onkojenik rolünün araştırılması

Dilara Fatma Akın Balı¹, Sedef Hande Aktaş²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Niğde

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eskişehir; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik Anabilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Glioblastoma, beyin dokusundaki en yaygın agresif primer kanserdir. Oksidatif stres, kanser patogenezinde gözlenen negatif faktördür. Hücrenin oksidatif strese karşı savunma mekanizması olan sitoprotektif sistemin 2 bileşeni; Nrf2/Keap1, hücrelerin hayatta kalmasını ve sitotoksik hasarın birikmesini önlemektedirler. Birçok kanserde olduğu gibi, Nrf2'nin glioblastoma proliferasyonunda ve tedaviye dirençte önemli olduğu gösterilmiştir. Nrf2/Keap1'in düzenlenmesindeki mekanizmalara ve bunun yanı sıra kanser tedavisindeki potansiyel değerine odaklanan araştırmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, Nrf2/Keap1 yolğunun oluşturan düzenleyicilerin genetik anomalilerini ve ekspresyon farklılıklarını TCGA veri setinde bulunan LGG ve GBM'de karşılaştırmalı olarak analiz etmek amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: 518 LGG ve 163 GBM örneğine ait ekspresyon profilleri ve DNA dizileme analiz sonuçları TCGA'dan indirilmiş ve tespit edilen mutasyonların patojenite analizi Poly-phen-2 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Nrf2/Keap1 yolğındaki (NRF2, KEAP1, SQSTM1, GSS, GSR ve HMOX-1) genlerde mutasyon sıklığı LGG'de %3.6, GBM'de ise %5.8 olarak belirlenmiştir. GBM'de 9 mutasyon (8 missense, 1 frame shift mutasyon) LGG'de ise 3 mutasyon (2 missense, 1 nonsense mutasyon) tespit edilmiştir. Patojenite analizlerinde Nrf2, p.E563K; SQSTM1, p.R96Q, p.R107F; GSS p.L454F mutasyonlarının skorlarının 1'e yakın olması patojenik özellikte olabileceklerinin göstergesidir. Nrf2, Keap1 ve Hmox-1 ekspresyon seviyelerinin her iki hasta grubundada sağlıklılara göre istatistiksel anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.005).

Sonuç: Sonuçlarımızda literatürle göz önüne alındığında beyin tümörlerinde tedavi stratejileri geliştirmek için aday olan Nrf2/Keap1 yolğunun çalışma mekanizmasının anlaşılmasının gerekliliğini gündeme getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nrf2/Keap1 sinyalizasyon yolğı, beyin tümörü

SB-26

Tiroid Hormon Direnci Olgularında Hedefli Dizileme İle THR β Gen Varyasyonlarının Araştırılması

Selma Demir, Hakan Gürkan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Edirne

Amaç: Tiroid hormon reseptörü beta (THR β , OMIM *190160), tiroid hormonu ile genlerin düzenlenmesine aracılık eden iki nükleer reseptörden birisidir. THR β mutasyonlarının, otozomal dominant tiroid hormon direnci (OMIM #188570) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada Tiroid Hormon Direnci klinik tanılı hastalarda THR β mutasyon sıklıklarının üç yıllık sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: 10.02.2017-13.03.2020 tarihleri arasında Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize tiroid hormon direnci klinik ön tanısı ile yönlendirilen 60 olguda (28 Erkek, 32 Kadın) THR β gen varyasyonları araştırıldı. Genomik DNA periferik kan çekirdekli hücrelerinden Qiagen EZ1 DNA izolasyon sistemi ile izole edildi. THR β geni ekzon 7, 8, 9, 10 (ENST00000356447.8) bölgeleri PCR ile amplifiye edildi ve Sanger Sekans yöntemi ile dizilendi.

Bulgular: Olguların 10'unda (16,6%) 11 patojenik/olasılıkla patojenik varyasyon tesbit edildi. Bu patojenik/olasılıkla patojenik varyasyonlardan bir tanesi [NM_000461.5(THR β):c.697A>G (p.Asn233Asp)] daha önce literatürde ve açık erişimli veri tabanlarında bildirilmemiş, yeni varyasyondur.

Sonuç: Tiroid Hormon Direncinin otozomal dominant formuna THR β geni patojenik varyasyonları neden olur. Tiroid Hormon Direnci klinik ön tanılı hastalarda THR β geni varyasyonlarının araştırılmasının hem klinik tanıyı desteklemek hem de genetik danışma açısından önemli olduğunu öngörüyoruz. Sonuçlarımız arasında literatürde ve veri tabanlarında daha önce bildirilmemiş bir olası patojenik varyasyon da yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: THR β , tiroid hormon direnci

SB-27

Extrinsic apoptosis and autophagy induced by high H₂O₂ concentration in MCF7 cells

Menderes Yusuf Terzi¹, Hamza Malik Okuyan²

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Hatay Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey; Department of Molecular Biochemistry and Genetics, Graduate School of Health Sciences, Hatay Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey.

²Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Sakarya University of Applied Sciences, Sakarya, Turkey; Department of Physiology and Pharmacology, Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, ON N6A 3K7, Canada.

Objective: Reactive oxygen species (ROS), e.g. H₂O₂, have pivotal roles in aging and tumorigenesis. Oxidative stress can cause cell cycle arrest, cell viability reduction, and/or increased cell death. In this study, we aimed to check 24-hour-effect of H₂O₂ on cell viability, autophagy, and apoptosis in MCF7 breast cancer cell line.

Materials-Methods: Several concentrations of H₂O₂ were tested to calculate IC₅₀ (40-83 μ M) via MTT-assay. All H₂O₂ concentrations were found to reduce cell viability after 24-hour. Sub-IC₅₀ values (10-25 μ M) were picked as moderate-high concentrations to check the H₂O₂ effect on mRNA levels of autophagy (ULK-1, ATG-5) and apoptosis (CASPASE-8, CASPASE-9) markers.

Results: qRT-PCR results revealed that, high H₂O₂ concentration increased CASPASE-8 and ULK-1 levels whereas did not change CASPASE-9 or ATG-5 expressions. In previous studies, H₂O₂ could trigger proliferation, cell cycle arrest, autophagy and/or apoptosis depending on its concentration in healthy and cancer cells. We found that, high H₂O₂ concentration caused elevation of early autophagic and extrinsic apoptotic players in MCF7 cells.

Conclusion: In conclusion, high H₂O₂ concentration is required to induce autophagy ensuing apoptosis after 24h in MCF7 cells. Further studies are needed to investigate the effect of several exposure times of different H₂O₂ concentrations on breast cancer cells.

Keywords: breast cancer, hydrogen peroxide stress

SB-28

Myeloid Malignitesi Olan Hastalarda NGS Temelli Panel Test Kullanımı ve Sonuçları

Çiğdem Yüce Kahraman, Abdulgani Tatar

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D., Erzurum

Amaç: Myeloid maligniteler, defektif hematopoez nedeniyle oluşan bir grup hastalıktır. AML, MDS, MPN alt gruplarıdır. Myeloid malignitelerin tanısı, takibi ve prognoz tahmini için belirlenmiş pek çok mutasyon vardır. Günümüzde NGS tekniği ve multigenik paneller ile seçilmiş tüm mutasyonlara bakılabilmektedir. Bu çalışmamızda merkezimize myeloid malignite tanısıyla başvuran hastalara yapılan NGS myeloid panel testinin sonuçlarını, bu testin avantajlarını irdelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Myeloid malignite tanılı 49 hastadan GeneReader dizileme sistemi ile QIAact Myeloid DNA UMI Panel çalışılmıştır. Bu panel ASXL1, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2 genlerinden oluşan 25 genlik bir paneldir.

Bulgular: 14 hastada tek mutasyon, 6 hastada 2 veya daha fazla mutasyon bulunmuş, 29 hastada mutasyon saptanmamıştır. Toplamda 26 patojenik, 8 muhtemel patojenik mutasyon saptanmıştır. 4 hastanın mutasyonları için Tier1 kanıtlı duyarlı ilaç terapi seçenekleri sunulmuştur.

Sonuç: Myeloid panel testi ile ilişkili birçok mutasyona tek bir örnekten ve kısa sürede bakılabilmektedir. Hastalarda bulunan mutasyonlar tanı, takip ve prognoz açısından yönlendirici sonuçlar sağlamaktadır. Bazı mutasyonlar için duyarlı terapi önerilerinde bulunulabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: NGS, myeloid panel

SB-29

Overexpression of FUS and PRDX5 Genes In Multiple Myeloma Patients

İlknur Suer¹, Aynur Daglar Aday², Melda Sarıman⁵, Mesut Ayer⁴, Ipek Yonal Hindilerden², Sema Sirma Ekmekci³, Neslihan Abacı³, Sukru Palanduz¹, Kıvanc Cefle¹, Sukru Ozturk¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Medical Genetics, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey.

²Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey.

³Department of Genetics, Aziz Sancar Experimental Medical Research Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

⁴Haseki Training and Research Hospital, Hematology Clinic, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey.

⁵Molecular Cancer Research Center, Istinye University, Istanbul, Turkey.

Objective: Multiple myeloma is a hematopoietic malignancy characterized by the clonal proliferation of plasma cells. We evaluated our previous RNA-sequencing project's (Project ID:7348) data of the gene expression profiles of bone marrow myeloma cells in multiple myeloma patients.

Materials-Methods: Assessment of data from the aforementioned study revealed that the PTPN6, FUS, CD74, MS4A3, PRDX5 and UNC45B genes were found to be expressed at significantly different levels compared to control samples. These genes are associated with certain pathways such as signal transduction, immunological system and cellular response. In the present study we aimed to confirm the expression levels of these genes in patients with multiple myeloma (n=50) by the qRT-PCR technique.

Results: No statistically significant difference was found in the PTPN6, CD74, MS4A3 and UNC45B genes between the patient group (n=50) and the control group (n=16). However, FUS and PRDX5 gene expressions were significantly higher in the patient group than the control group.

Conclusion: Considering the functions of FUS and PRDX5 genes and their importance in cancer, it is thought that these genes may shed light on new treatment options for multiple myeloma.

This work was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project ID:24651).

Keywords: Multiple Myeloma, Pathway and Expression Analysis

SB-30

Gliyal tümörlü hastalarda moleküler düzeyde HHV6/8, mikroRNA ve sitokinlerin varlığının incelenmesi ve prognoza etkisinin araştırılması

Büşra Karaçam¹, Elif Burçe Elbasan², İmran Khan¹, Sadaf Mahfooz¹, Sadık Tokar², Ganim Çoban³, Kerime Akdur², Ayten Şakarcan², Mustafa Namık Öztanır², Mehmet Ziya Doymaz⁴, Mustafa Aziz Hatiboğlu²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Beykoz Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Bölümü

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

⁴Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Gliyal tümörlerin gelişiminde virüs, mikroRNA(mir), sitokinlerin rollerinin ve aralarındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Gliyal tümör nedeniyle ameliyat edilmiş hastalardan işlem öncesinde elde edilen serum örnekleri kullanılarak qPCR ile Human herpesvirus (HHV)-6/8 varlığı, mir-7-1, mir-17, mir-128, mir-133A1, mir-221 ve mir-222 ekspresyonları incelendi. IL-2, IL-10, TNF- α sitokinleri serumda ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, tümör evresi, radyolojik bulguları, lokal kontrol ve yaşam süresi gibi verileri de retrospektif olarak incelendi. Bu değişkenlerin gliyal tümörlü hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki farkı ve farklı evreler arasındaki değişimi incelenmiştir.

Bulgular: 50 gliyal tümörlü hasta ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Hastalardan 9'u Evre 2, 10'u Evre 3 ve 31'i Evre 4'tür. Hastalardan 3'ünde HHV-6, 4'ünde HHV-8 pozitif tespit edildi. Sağlıklı kontrollerin hiçbirinde HHV-6 ve HHV-8 tespit edilmemiştir. Gliyal tümörlü hastalarda mir-7-1, mir-128 ve mir-133A1 ekspresyonlarında sağlıklı kontrollere göre azalma görülürken, mir-17 ve mir-222 ekspresyon seviyelerinde artış görülmüştür. Ancak, sadece mir-128 ekspresyonundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). IL-2, IL-10, TNF- α seviyeleri kontrollere göre hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). mir-17, IL-2, TNF- α seviyelerinde tümör evreleri ile artış görülmüştür.

Sonuç: HHV6/8, mir-128, mir-222, IL-2, IL-10 ve TNF- α gliyal tümör gelişiminde önemli role sahip olabilir. Bu bulgular gliyal tümör patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavilerin gelişimine katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Gliyal tümör, Tümörögenез

SB-31

Meme ve/veya over kanseri tanısı alan veya riski olan genetik test yapılan hastaların tutum ve davranışları; multidisipliner anket çalışması

Ferah Kazancı¹, Mehmet Anıl Onan¹, Özgür Aytaç⁴, Özgür Özyılkan³, Fatih Köse³, Hüsnü Çelik⁵, Feride İffet Şahin²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

³Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi Onkoloji, Adana

⁴Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi, Genel Cerrahi, Adana

⁵Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi, Jinekolojik Onkoloji, Adana

Amaç: Bazı ailelerde spesifik malignitelere yatkınlık kalıtsaldır (1,2). Kalıtsal meme-over kanser sendromu; BRCA1/2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir (3). Genetik testlerle; kanser riski aydınlatılır, artmış riskten haberi olmayanlar, riski olmayanlarla, risk azaltıcı önlemler için uygun bireyler belirlenir (4,5,6). Bu anket çalışmasında meme ve over kanseri tanılı veya riski yüksek olan genetik test yapılanlarda test öncesi ve sonrası tutum ve davranışlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Meme ve/veya over kanseri riski taşıyanlar veya tanısı alanlar ve genetik test yaptıran 20-80 yaş aralığındaki hastalara Mart-Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik ABD ve Gazi Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji BD'nda anket çalışması yapılmıştır. Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nca KA29/136 nolu kabul kararından sonra uygulanmıştır.

Bulgular: Anketimize 51 kişiye uygulanmış, katılımcıların %5.9'u erkek, BRCA ½ gen mutasyonu pozitiflik oranı %23.5, multigen test oranı %21 idi. Katılımcıların %82.4'ünde kanser tanılı (%72.5 meme), %17.6'sında ise kanser olmayıp risk taşıyanlardı. Malignite tanı yaşları ortalama 43.1 ve %90.2'sinde ailede öyküsü vardı. Katılımcıların %51'i üniversite eğitilmiş, %47.1'i çalışan, %68.6'sı yüksek gelirli, %80.6'sı evli, %62.7'si kanser tarama programına katılanlardı. Genetik danışmanlık alanların oranı ise %78.4 idi.

Sonuç: Over ve meme kanserinin, kalıtsal olabileceği vurgulanarak, hastaların ve akrabalarının takibi ve yönetimine sağlayacağı faydalar konusunda farkındalığını artırmak genetik testlerin uygulanabilirliğini arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal meme ve over kanserleri, genetik test

SB-32

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseriinde cfDNA'da Hedef Genlerde Metilasyon Analizi

Zehra Cengiz¹, Haydar Soydaner Karakuş², Ayça Aykut¹, Ali Veral³, Tuncay Göksel², Asude Durmaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Akciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen ve her iki cinsiyette de mortalitesi yüksek olan bir malignitedir. Erken tanısında; düşük doz bilgisayarlı tomografi ile taramanın yanlış tanı, maliyet, zaman kaybı gibi dezavantajları nedeniyle non invaziv, sensitif biyomarkerların kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı konulmuş hastalarda cfDNA'da (cell-free DNA) akciğer kanseri ile ilişkisi bilinen genlere ait droplet dijital PCR (ddPCR) ölçümü ile saptanan metilasyon değişikliklerinin sağlıklı kişilerdeki değerleri ile karşılaştırarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya alınan 10 hasta ve 10 kontrolün periferik kan plazma örneklerinden cfDNA elde edildi. Literatür taraması ile 6 hedef gen promotör bölgesi belirlendi. cfDNA'da hedef gen bölgelerinin bisülfid dönüşümü sonrasında ddPCR ile metilasyon analizi yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmada DAPK1 geninin promotör bölgesindeki metilasyon seviyelerinde, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Çalışmaya alınan 10 hastanın 8'inde DAPK1 geninde anlamlı metilasyon yüksekliği saptandı ve güncel literatür ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Çalışmamız akciğer kanserinde ddPCR ile cfDNA'dan metilasyon analizi yapan ülkemizdeki öncü çalışmalardan biri olmuştur. KHDAK'de DAPK1 geninde hipermetilasyon paterni saptanması ile literatüre katkıda bulunmuştur. Çalışmamız, bu alanda daha fazla sayıda hastalarla yapılacak sonraki çalışmalar için ön çalışma niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, cfDNA

SB-33

Analysis of polyposis and hereditary colorectal cancer related genes by targeted next generation sequencing

Pelin Ercoşkun, Çiğdem Yüce Kahraman, Abdulgani Tatar, Neslihan Cinkara, Ömer Yakar, Kübra Adanur

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Objective: Colorectal cancer is the fourth most common deadly cancer in the world. Approximately 5-7% patients with colorectal cancer have a well defined hereditary colorectal cancer syndrome. Analysis of multigene panels with next generation sequencing system (NGS) facilitated the diagnosis of the hereditary colorectal cancer syndroms. In this study, we aimed to analyze the results of the patients with colorectal cancer or polyposis.

Materials-Methods: Germline hereditary cancer panel was performed by Illumina MiSeq NGS system in 74 patients. Variants within the reportable range was classified by the guidelines of ACMG.

Results: Approximately 40% of all patients had a pathogenic/likely pathogenic mutation. Almost all of patients with polyposis had a pathogenic mutation in MUTHY or APC genes. 27 heterozygous variants were assessed as variants of uncertain clinical significance. We detected 13 novel variations including 7 pathogenic/likely pathogenic and 6 variants of uncertain significance. Half of pathogenic/likely pathogenic mutations were in MUTHY gene. The other half of mutations were in the MSH2, APC, MLH1, PTEN and CHEK2 genes.

Conclusion: Individuals at risk of cancer in family was screened for the same mutation. As a result, targeted next generation sequencing system has an effective role in detecting the hereditary cancer syndrome in young patients.

Keywords: Colorectal cancer, Next generation sequencing

SB-34

Wwox kaybı üçlü negatif meme kanserinde miR-182 ve miR-214 yoluyla cisplatin direncini artırırBahadır Batar¹, Elif Serdal², Berna Erdal³, Hasan Oğul⁴¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tümör Biyolojisi ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ⁴Østfold University College, Faculty of Computer Sciences, Halden

Amaç: WW alanı içeren oksidoredüktaz (Wwox) kaybı, üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) sıklıkla meydana gelir. Wwox kaybı, TNBC hastalarında cisplatin direncini artırır. Wwox kaybının, artmış mutageneze katkıda bulunan bir DNA onarım yolunun seçimi üzerindeki etkilerine rağmen, dirençli kanser hücrelerindeki downstream ifade değişiklikleri tam olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmada, mikroRNA'ların (miRNA'lar) Wwox kaybı olan TNBC hücrelerinde cisplatin direncinin düzenlenmesindeki olası rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: MDA-MB-231 hücrelerinde Wwox'u aşırı ifade etmek için geçici transfeksiyonlar gerçekleştirildi. Wwox proteininin aşırı ifadesi, western blot ile değerlendirildi. miRNA ifade profili Real-Time PCR sistemi ile analiz edildi.

Bulgular: Wwox kaybı bulunan MDA-MB-231 hücrelerinde miR-182 upregülasyonu and miR-214 downregülasyonu ile artmış cisplatin direnci arasında önemli ölçüde bir ilişki saptandı. Artmış miR-182 ifadesi ve azalmış miR-214 ifadesi, DNA onarımı/apoptoz/AKT sinyal yollarının deregülasyonu yoluyla Wwox-negatif MDA-MB-231 hücrelerinde cisplatin direncine katkıda bulunabilir.

Sonuç: Bu sonuçlar, Wwox eksikliğinin TNBC'de cisplatin direncini arttırdığı olası mekanizmayı vurgulamaktadır. Wwox, cisplatin direncini tahmin etmek için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. Wwox'un cisplatin direnci üzerindeki kesin rolünü anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Cisplatin direnci, Wwox

SB-35

HbF veya HbA₂ seviyelerinde farklılığı bulunan bireylerde Kruppel-like factor 1 (KLF1) ve Hemoglobin subunit delta (HBD) genlerinde saptanan mutasyonların genotip-fenotip ilişkisinin incelenmesiTaner Karakaya¹, Fatma Silan², Öztürk Özdemir²¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Isparta Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Isparta²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale

Hemoglobinopati;hemoglobin biyomolekülünün yapısındaki globin zincirlerinden herhangi birisinin yapısının ve/veya sentezinin bozulduğu kalıtsal bir bozukluktur ve tek gen hastalıklarının en sık görülenidir.Hemoglobinopati tespitinde hemoglobin elektroforezinin ise yeri oldukça önemlidir.Hemoglobin elektroforeziyle hemoglobin fraksiyonlarının(HbA,HbA₂ ve HbF) seviyelerinde tespit edilen normal dışı değerler farklı klinik durumlarla ilişkili olabilmektedir.*KLF1* geni ile hemoglobin δ-globin subunitinin sentezinden sorumlu olan *HBD* genindeki mutasyonların da hemoglobin fraksiyonlarının seviyelerini değiştirdiği bilinmektedir.Bizler de bu çalışmamızda normal dışı HbF ya da HbA₂ seviyesine sahip olguların *KLF1* ile *HBD* genlerinde mutasyon saptanıp saptanmadığını ve mutasyon saptandıysa genotip-fenotip ilişkisinin bulunup bulunmadığını araştırdık.Çalışma 2013-2018 yılları arası tarafımıza başvurmuş toplamda 100 kişi ile yürütüldü.Araştırma sonucunda hiçbir olguda patojenik mutasyon olarak değerlendirilebilecek *KLF1* mutasyonu saptanmazken 49 kişide *KLF1* geninin bilinen beş farklı varyantı saptandı(M39L,S10 2P,P109S,F182L,R268L).HbA₂ düşüklüğü bulunan(D grubu) 20 kişinin 18'inde bilinen 3 farklı HbA₂ varyantı tespit edilirken(HbA2-Yialousa,HbA2-Bornova ve HbA2-Yokoshima) diğer olgu gruplarında(A,B ve C grupları) ve kontrol grubunda *HBD* geninde mutasyon saptanmadı.HbA₂ seviyesinde düşüklüğü bulunan farklı bir olguda ise daha önce literatürde bildirilmemiş «δ10(A7) Ala-->Val; *HBD*:c.32C>T” mutasyonu saptandı.Saptanan bu varyanta “HbA2-Canakkale” adı verilerek “HbVar” veritabanına eklenmesi sağlandı.Araştırmanın sonuçları,hemoglobinopatilerin moleküler etyolojik sebepleri araştırılırken *KLF1* ve *HBD* gibi globin proteini üreten ya da üretiminde etkisi olan diğer alternatif genlerin olası varyasyonlar açısından genotiplendirilmesinin kesin tanı açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: *HBD*, *KLF1*

SB-36

Kronik Lenfositik Olgularda 13q Delesyon Büyüklüğünün Prognostik Etkisi

Sevgi Işık, Gülçin Günden, Beyhan Durak Aras
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi olgularında (KLL) 13. kromozom uzun kol delesyonlarının [del(13q)] gözlenme sıklığı %50 olup, del(13q) izole olarak saptandığında iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmaların kromozom 13q delesyon büyüklüğünün hastalık progresyonu üzerindeki etkisi hakkındaki sonuçlarının çelişkili olduğu gözlenmektedir. Biz de çalışmamızda delesyon 13q'nun büyüklüğünün prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Laboratuvarımızda FISH ile izole del(13q) saptanan 32 olguya ait periferik kandan elde edilen DNA örneklerinde CGH+SNP array yöntemi uygulandı.

Bulgular: Çalışmamız 30/32 olguda başarılı olup, 28/30 olguda del(13q) saptandı. Tüm 28 olguda saptanan 13q14 delesyon bölgeleri DLEU2, TRIM13, KCNRG, miR-15a/16-1 ve DLEU1 genlerini içermekteydi. Delesyon büyüklüğü 0,34 ve 28,81 Mb. arasında değişkenlik göstermekteydi. RB1 gen delesyonu 14 olguda saptanmış olup, tedaviye başlama süresi (TTFT) ve hastalık evresi ile ilişkili bulunmamıştır. RB1 ve DLEU2 genleri arasında lokalize olan SETDB2, ARL11, SPRYD7, PHF11, RCBTB1 ve DLEU7 genlerinde delesyon saptama oranları sırasıyla 53%, 57%, 23%, 53%, 57%, 87% olarak saptanmıştır. Ancak bu gen delesyonları ile de TTFT ve hastalık evresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda saptanan 13q delesyonlarının büyüklük ve içerdiği genler açısından oldukça heterojen olduğu gözlenmiştir. Delesyon büyüklüğünün ve delesyonlu bölgede lokalize genlerin prognostik etkilerinin net olarak ortaya koyulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: KLL, CGH+SNP array

SB-37

İzole Del13q Kronik Lenfositik Lösemi Olgularında NOTCH1 ve SF3B1 Genlerinin Mutasyonel Durumu

Gülçin Günden¹, Sevgi Işık¹, Hava Üsküdar Teke², Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹, Oğuz Çilingir¹, Sevilhan Artan¹,
Beyhan Durak Aras¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemide (KLL) birçok kromozomal değişimin saptandığı görülmektedir. Bu kromozomal değişimlerden en sık 13. kromozomun uzun kol delesyonu (del(13q)) olduğu belirtilmektedir. İzole del(13q)'lar iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Ancak bu olgularda klinik bir heterojenite söz konusudur. Biz çalışmamızda, bu klinik heterojenitenin sebebini araştırmak amacıyla, KLL'de kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinen NOTCH1 ve SF3B1 genlerinin mutasyonel durumunu araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: FISH yöntemi ile izole del(13q) saptanan 43 KLL hastasının periferik kan örneğinden elde edilen DNA örneklerinde NOTCH1 (ekson 34) gen ve SF3B1 (ekson 14,15 ve16) gen mutasyonlarını tespit etmek için Sanger Sekanslama yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 1/43 hastada NOTCH1 (7541_7542delCT) frame-shift mutasyonu tespit edilirken, SF3B1 geninde mutasyon saptanamamıştır. NOTCH1 gen mutasyonu saptanan hastada del13q oranının yüksek, kısa TBS ve delRB1 pozitif olduğu gözlenmiştir.

Tartışma: NOTCH1 ve SF3B1 gen mutasyonları ileri hastalık evresinde daha sık gözlenen anomaliler olup, kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde izole del(13q) vakalarında bu gen mutasyonlarının gözlenme sıklığının düşük olduğu belirtilmekte olup, bizim çalışmamızın sonuçları da bu gen mutasyonları ile izole del(13q) aberasyonu arasında bir ilişki olmadığını destekler niteliktedir. Belirtilen gen mutasyonlarının izole del(13q) vakalarında saptanma oranlarının ve klinik heterojenite üzerindeki etkisinin daha net ortaya koyulması için daha fazla olgu ile çalışmamıza devam etmeyi planlamaktayız.

Anahtar Kelimeler: KLL, NOTCH1 ve SF3B1 genleri

SB-38

Gastrik kanserde COL10A1 ve SOX-9 genlerinin diagnostik ve prognostik moleküler biyobelirteç olarak incelenmesi

Sedef Hande Aktas¹, Dilara Fatma Akın Balı²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü; Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, NİĞDE

Amaç: Kanserle ilgili ölümler sıralamasında üçüncü sırada yer alan gastrik kanserde (GK) günümüzde halen etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Sıklıkla erken evrede bulgu vermediği için geç evrelerde teşhis edilebilen, prognozunun öngörülmesi genellikle duyarlılık ve özgüllük açısından yetersiz kalan bu kanser türü için diagnostik ve prognostik biyobelirteçler son derece önemlidir. COL10A1 geninin pek çok kanser türünde yüksek ifadesi olduğu bilinmektedir ve tümörigenezde oldukça önemlidir. Ancak, COL10A1 aracılı epitelyal mezenkimal geçiş için esansiyel olduğu henüz yeni keşfedilmiş SOX-9 genini de içeren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Mevcut çalışma, biyoinformatik araçlar kullanılarak bu genlerin sağlıklı ve hasta bireyleri ayırt etmede, toplam sağ kalımı (OS), hastasız sağ kalımı (DFS) öngörmede ve tümör takibinde kullanılan biyobelirteçler ile korelasyon analizlerini inceleyerek moleküler biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç-Yöntem: Kanser Genom Atlas (TCGA) veritabanından 211 sağlıklı ve 408 GK hastasına ait veriler kullanılarak GK dokusundaki gen ifade grafiği, OS, DFS grafikleri, patolojik evre grafiği oluşturulmuş, CEA ailesine ait CEACAM5 ve CEACAM6 genleri ile korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: COL10A1 ve SOX-9 gen ifadeleri sağlıklı ve hasta dokularını ayırmada anlamlı olarak bulunmuştur. OS ve DFS açısından her iki gende anlamlılık bulunamamıştır. COL10A1 patolojik evre ayırımı açısından oldukça anlamlı bulunmuştur. Korelasyon analizleri her iki genin de CEACAM5 ve CEACAM6 genleri ile oldukça anlamlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: gastrik kanser, biyobelirteç

SB-39

Yeni Tanı B-Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Philadelphia Kromozomu Sıklığı

Derya Şahin¹, Haktan Bağış Erdem², Mehmet Sinan Dal¹, Fevzi Altuntaş³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Genetik Ünitesi

³ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları ve Hematoloji Kliniği

Giriş-Amaç: Philadelphia (Ph) kromozomu, t (9; 22) (q34; q11) 'den kaynaklanır ve BCR-ABL1'in yeniden düzenlemesi ile sonuçlanır. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen B-Akut Lenfoblastik Lösemi (B-ALL) tanılı hastalardaki Ph kromozom sıklığını araştırdık.

Yöntem: Mart 2010 ve Ekim 2020 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen 243 B-ALL tanılı hastadaki Ph kromozomu varlığı retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplamda 41(%16,8) hastada Ph kromozomu tespit edildi. 23(%9,4) hastada p210 kırılma noktası 18(%7,4) hastada p190 kırılma noktası tespit edildi. 18-39 yaş arası hasta grubunda 12(%10,4) hastada (5 tanesi p210 noktasında 7 tanesi p190 noktasında), 40-50 yaş hasta grubunda 7(%15,5) hastada (5 tanesi p210, 2 tanesi p190 noktasında), 51-60 yaş grubu hastada 15(%33,3) hastada (8 tanesi p210, 7 tanesi p190 noktasında), 60 yaş üstü hasta grubunda 7(%18,4) hastada (5 tanesi p210, 2 tanesi p190 noktasında) Ph kromozomu tespit edildi.

Tartışma: Ph kromozomu ALL 'li yetişkin hastalarda en sık görülen sitogenetik anormalliktir ve insidansı yaşla birlikte artar. Ph kromozomu çocukluk çağı vakalarının %3'ünde ve 50 yaş ve üstü ALL hastalarının %50'sine kadar görülür. Ph kromozomlu yetişkin ALL hastalarının yaklaşık %25'ini p210 izoformu ve %75'ini ise p190 izoformu oluşturur. Merkezimizde takip edilen B-ALL tanılı hastalarında Ph kromozomunun sıklığının yaşla birlikte arttığı, bunların çoğunluğunun p210 izoformu olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Philadelphia kromozomu, prevalans

SB-40

Paklitakselin prostat kanseri hücrelerinin kök hücre benzeri özellikleri üzerine etkisi

Fadime Mutlu İçduygu¹, Hale Şamlı², Buse Vatansever², Asuman Özgöz³, Kuyaş Hekimler Öztürk⁴, Egemen Akgün¹

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Giresun

²Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Genetik Bilim Dalı, Bursa

³Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Kastamonu

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Isparta

Amaç: İlaç direnci prostat kanseri tedavisinde yaşanan en önemli sorunlardan biridir. Son yapılan çalışmalar, bazı kemoterapi ajanlarının kanser hücrelerinin kök hücre benzeri özellik kazanmasına neden olabileceğini, bunun da ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, uzun dönem paklitaksel uygulaması ile bu kemoterapotiğe karşı dirençli hale getirilmiş prostat kanseri hücrelerinin kök hücre özelliklerinde artış olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Parental PC-3 hücrelerine paklitakselin artan konsantrasyonları uygulanarak bu ajana karşı dirençli PC-3 prostat kanseri hücreleri elde edilmiştir. NANOG, C-MYC, CD44 ve ABCG2 kök hücre markırlarının ekspresyonları Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile belirlenmiştir. Hücrelerin küre (sphere) oluşturma yetenekleri Sphere Formasyon Testi ile, migrasyon yetenekleri ise Yara İyileşme Testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Paklitaksel karşı dirençli hale getirilmiş PC-3 prostat kanseri hücrelerinde parental hücrelere kıyasla, C-MYC ve NANOG ekspresyon seviyelerinde, sphere oluşturma ve migrasyon yeteneklerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Diğer taraftan CD44 ve ABCG2 ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Sonuç: Elde edilen bulgular uzun süreli paklitaksel maruziyetinin PC-3 prostat kanseri hücrelerinin kök hücre benzeri özelliklerinde artışa neden olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma Giresun Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir (SAĞ-BAP-A-230218-80)

Anahtar Kelimeler: Paklitaksel direnci, prostat kanser kök hücre

SB-41

Familiyal Adenomatöz Polipozis Tanılı Hastalarda APC Mutasyonlarının Dağılımı

Haktan Bağış Erdem¹, Mustafa Alimoğulları², Lütfi Doğan³

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara

²Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

³Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

Amaç: Kolorektal kanserler en sık görülen üçüncü kanser türü olup, mortalite riski açısından da kanser türleri arasında beşinci sıradadır. Yaklaşık %6'sı ailesel kanser sendromları kaynaklıdır. APC mutasyonları zemininde gelişen familiyal adenomatöz polipozis (FAP) bu sendromlardan biri olup, gastrointestinal kanal boyunca adenomatöz poliplerin yerleşimiyle karakterizedir. Bu hastalarda 40 yaşına kadar kolorektal kanser gelişme riski %100'dür. Ayrıca papiller tiroid kanseri ve hepatoblastoma riski de FAP ile artmaktadır. Prevelansı yaklaşık 1/10.000 olmakla birlikte kolorektal kanserler arasındaki oranı %0.5-1 arasındadır. Çalışmamızda klinik olarak FAP tanısı alan hastalarda tespit edilen APC mutasyonlarının dağılımı incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H. etik kurulundan onay alındı (2019-11/443). Genel cerrahi polikliniğinde FAP tanısı alan 11 hasta, moleküler analiz için tıbbi genetik kliniğine danışıldı. Hastalara APC geni için konvensiyonel dizileme tekniği uygulandı. Elde edilen genomik değişiklikler ACMG/AMP'nin güncel rehberine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Tespit edilen 11 patojenik varyantın altısı frame-shift, dördü non-sense ve bir tanesi de splice bölge değişikliğidir. Elde edilen varyantların tümü daha önce bildirilmiştir.

Sonuç: FAP hastalarının kanser gelişiminden önce tanı alması, koruyucu-önleyici cerrahi uygulamaları açısından önem taşımaktadır. Mutasyon tespit oranının yüksek olmasını, klinik tanının belirgin bir ayırt edici özelliğe sahip olması olarak göstermek mümkündür. Tespit edilen varyasyonlarda kurucu etkiye sahip bir varyasyon öne çıkmamıştır.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, APC

SB-42

MLL Yeniden Düzenlenmelerinde Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Analizin Önemi

Ayşegül Öztürk Kaymak, Ajlan Tükün

Düzen Laboratuvarlar Kurumu Ankara Genetik Tanı Merkezi

Kromozom 11q23 üzerinde bulunan MLL (mixed-lineage leukemia) geni, akut lenfoblastik lösemnin yaklaşık% 10'unu ve akut miyeloid lösemi vakalarının yaklaşık% 2.8'inde yeniden düzenlenmeyle karşımıza çıkar. MLL geni yeni adıyla Lysine [K]-specific MethylTransferase 2A (KMT2A)'nın 80'den fazla füzyon gen partneri tanımlanmıştır. Tüm lösemilerin yaklaşık %10'unu MLL yeniden düzenlenmesi içerir. Vakaların çoğunu oluşturan iki hasta popülasyonu vardır. İlki; bir yaşından küçük akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaları, ikincisi ise genç orta yaşlı yetişkinlerde akut miyeloblastik lösemi (AML) hastalarıdır. Daha nadir görülen ise tedavi ilişkili lösemilerdir. Genel olarak, MLL yeniden düzenlenmesi saptanan lösemiler için prognoz, MLL yeniden düzenlenmemiş lösemilere kıyasla kötü kalmaktadır. Bu sunumda MLL yeniden düzenlenmesi saptanan beş tane olgu sunumda MLL yeniden düzenlenmesinin çeşitliliği ve sitogenetik analiz ve moleküler sitegenetik analizin önemi vurgulanacaktır. İlk olguda monozomi 7'ye eşlik eden t(9;11)(p22;q23); ikinci olguda trizomi 8'e eşlik eden t(1;11)(p32;q23); üçüncü olguda ise 1. Kromozomunda eşlik ettiği varyant t(4;11)(q21;q23); dördüncü olguda ise subklonu olan t(11;19)(q23;p13.1); beşinci olguda ise 10. Kromozom p koluna 11. Kromozom q kolunu insersiyonu sonucu oluşan MLL yeniden düzenlenmesi saptanmıştır. MLL yeniden düzenlenmesi hastaların risk hesaplaması için çok önemli olduğu gibi, MLL geninin partnerinin de tanımlaması o kadar önemlidir. Bu nedenle sitogenetik ve moleküler sitogenetik testler birlikte kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: MLL yeniden düzenlemesi, sitogenetik analiz

SB-43

Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Modulating Unfolded Protein Response Activity in Chronic Myeloid Leukemia

Fahrettin Duymuş¹, Tuğçe Duran², Deniz Esin¹, Büşra Göksel Tulgar¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Süleyman Nergiz¹, Tülün Cora¹

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Konya

²Kto Karatay University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Konya

Chronic myeloid leukemia (CML) is a common hematologic malignancy. Pathophysiologic features of CML arise from uncontrolled enzymatic activity of BCR-ABL. Recently, it has been indicated that endoplasmic reticulum (ER) stress signaling cascade known as unfolded protein response (UPR) participates in CML. However, studies on this subject are limited. In this study, we investigated the relationship between CML patients with advanced transcript rate and all newly diagnosed patients with ER stress genes expression changes. After the patients were divided into groups, total RNA was isolated from blood using TRIzol reagent. Synthesis of cDNA from the total RNA was carried out by Transcriptor cDNA Synthesis kit. Expression levels of GRP78, ATF6, EDEM1, CHOP, IRE-1 associated with UPR pathway were analyzed by RT-qPCR. The statistical significances were analyzed by two-tailed Student's t-test. As a result, there were differences in the expression levels of genes associated with the UPR pathway compared to the untreated group and CML patients. Our work, in addition to demonstrating the relationship between the UPR pathway and CML disease, it demonstrates that the UPR pathway and related pathways are effective in the treatment of CML.

Keywords: endoplasmic reticulum stress, chronic myeloid leukemia

SB-44

Kalıtsal Trombositopeni Hastalarının Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Semih Aşıkovalı¹, Mehmet Burak Durmaz¹, Deniz Yılmaz Karapınar², Ayşegül Ünüvar³, Tülin Tiraje Celkan⁴, Melike Sezgin Evim⁵, Rümeyza Tuna³, Nihal Özdemir Karadaş², Emin Karaca¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Kalıtsal trombositopeniler, trombosit sayısının düşük olması ile karakterize, kanama eğilimi oluşturan heterojen hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda 2010 yılına kadar 36 farklı form tanımlanmış olsa da genetik teknolojilerdeki gelişmelerle birlikte günümüzde en az 51 farklı hastalığın bu tabloya sebep olduğu bilinmektedir. Her bir hastalığın tedavisi ve prognozu birbirinden farklıdır. Trombositopeni ile takip edilen olgularda önemli sorunlardan bir tanesi yanlış tanı ile takip edilme oranının yüksek olmasıdır. Yanlış tanı beraberinde yanlış medikal tedavi ve cerrahi girişimleri getirmektedir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada, trombositopeni ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen 36 olgunun hedefe yönelik yeni nesil dizi analizi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 36 olgunun 10'unda, kalıtsal trombositopeniye sebep olan genetik mutasyon saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, kalıtsal trombositopeni hasta grubundaki mutasyon dağılımını inceleyen ülkemizdeki az sayıdaki çalışmadan biridir. Moleküler genetik çalışmaların klinik yaklaşıma etkisi değerlendirildi. Bu olgu grubunda moleküler tanının konulması, hastalara tedavi ve prognoz tahmini açısından önemli katkılar sunmakla birlikte preimplantasyon genetik tanı yoluyla sağlıklı kuşakların oluşmasına da katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal trombositopeni, yeni nesil dizi analizi

SB-45

FLT3 ITD ve D835Y Mutasyon Araştırılmasında Jel Elektroforez ve Fragman Analiz Yöntemlerinin Duyarlılık ve Tedaviye Olası Etkilerinin Karşılaştırılması

Taha Bahsi¹, Birgül Ay Karakuş², Ayşegül Öztürk Kaymak³, Mehmet Sinan Dal⁴

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH Tıbbi Genetik Kliniği

²Ankara Keçiören EAH Hematoloji Kliniği

³Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH Hematoloji Kliniği

AML'de gen düzeyinde görülen değişikliklerin en sık olanı FLT3 genindedir (%30-35). Bunun da yaklaşık %20-25'i internal tandem duplikasyonu(ITD),%5-10'u ise D835Y değişimidir. FLT3 mutasyonunda hedefe yönelik akılcı tedavi ajanların geliştirilmesi araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Araştırmalar sonucunda FLT3 ITD ve/veya D835Y mutasyonuna sahip AML hastalarının tedavisinde midostaurin molekülü kullanıma girmiştir. FLT3 mutasyonlarının saptanmasında jel elektroforez yöntemi sık kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem mutasyon yükünün %5'in altında olduğu durumlarda duyarlılığını kaybetmekte, böylece bu hastaların gözden kaçarak midostaurin tedavisi şansını kaybetmelerine neden olabilmektedir. Son zamanlarda fragman analiz yönteminde FLT3 mutasyonlarının saptanmasında kullanılmaktadır. Çalışmamızda 37 AML hastasında iki yöntemin etkinliğini karşılaştırdık. İlk olarak jel elektroforez yöntemi ile çalışıldı. Çalışma sonunda 12 hastada D835Y mutasyonu, 17 hastada ITD mutasyonu saptandı, 8 hastada mutasyon saptanmadı. Örnekler fragman analiz yöntemi ile çalışıldığında ise aynı mutasyonlar saptanmakla birlikte jel yönteminde mutasyon saptanmayan bir hastada;D835Y mutasyonu%4klonalitegenişliğinde belirlendi. Diğer örneklerde ise klonal genişlik %12-55 arasında değişmekteydi. Bu sonuçlara göre fragman analiz yönteminin jel elektroforez yöntemi kadar duyarlı olduğunu ayrıca %5 ve daha altında mutasyon yüküne sahip hastalarda jelden daha duyarlı olduğunu söyleyebiliriz. Fragman yönteminin bir diğer avantajıda hastalarda mutasyon yükünü göstererek kantitatif bir sonuç vermesidir. Tüm bu sonuçlar eşliğinde fragman analiz yönteminin rutin tanıda kullanıma uygun olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: FLT3, Midostaurin

SB-46

Evaluation of liquid and tissue biopsy results in NSCLC patients

Merve Saka Güvenç¹, Murat Akyol²

¹Genetic Diagnosis Center, Tepecik Training and Research Hospital, Health Sciences University, Izmir, Turkey

²Division of Medical Oncology, University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Lung cancer is the most commonly diagnosed and the leading cause of cancer death in the worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is responsible for most lung cancers. Liquid biopsy for detection of mutation from circulating tumor dna is a new technology. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) are the first effective drugs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients. Patients with EGFR sensitizing mutations treated with a first or second generation EGFR TKI and these patients should be tested for T790M mutation at the time of progression. A negative liquid biopsy is recommended to be followed by a tissue biopsy if applicable. If tissue biopsy is not possible, evaluation should be given to repeating the liquid biopsy. In our laboratory, 206 tissue and 82 liquid biopsy have been studied in the last 1 year. As a result of the tests performed, non-T790M mutations were detected in 19 cases, while T790M mutation was detected in 8 cases. Negative results have been turned into positive as a result of repeating liquid and tissue studies in some of the patients. The third-generation EGFR TKI has began to be used in the treatment of these patients.

Keywords: liquid biopsy, tissue biopsy

SB-47

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide FISH yöntemi ile kromozomal yeniden düzenlenmelerin tespiti

Çağlar Arısoy¹, Emin Karaca¹, Aslı Ece Solmaz¹, Nihal Karadaş², Ayça Aykut¹, Şebnem Önen Göktepe², Asude Durmaz¹, Dilek Ece², Haluk Akın¹, Deniz Karapınar², Burak Durmaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinde immatür lenfohematopoetik hücrelerin aşırı çoğalmaları sonucu kemik iliğindeki normal hematopoetik elemanların yerini almaları sonucu ortaya çıkan tablodur. Bu çalışmada ALL hastalarında meydana gelen genetik yeniden düzenlenmelerin sıklığını ve bunların hastalığın seyrine, prognozuna olan etkilerini tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Kliniğimize 2017-2020 yılları arasında başvuran 278 ALL hastasında Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile genetik yeniden düzenlenmeler araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 101'inde çeşitli genetik yeniden düzenlenmeler saptandı.

Sonuç: Klinik olarak ALL hastalarında bu değişikliklerin ortaya çıkma sıklığı ve çeşitli genetik değişikliklerin hastalığın klinik gidişine, prognozuna ve tedaviye yanıtına olan etkisi değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Floresan In Situ Hibridizasyon

SB-48

Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında sitogenetik, moleküler sitogenetik, moleküler genetik ve klinik sonuçların retrospektif analizi; tek merkezden 4 yıllık veri analizi

Gizem Kök Kılıç¹, Burak Durmaz¹, Aslı Ece Solmaz¹, Bahar Sevgili², Nur Soyer², Asude Durmaz¹, Ayça Aykut¹, Özgür Çoğulu³, Hüseyin Onay¹, Güray Saydam², Haluk Akın¹, Emin Karaca¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD.

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik BD.

Amaç: Kliniğimize Akut Miyeloid Lösemi (AML) tanısı/ön tanısı ile gelen örneklerdeki genetik değişiklikleri sınıflayarak, hastalarımızın genetik profilini ortaya koymak ve bu genetik değişiklikler ile klinik gidişatı karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı içerisinde 2017-2020 tarihleri arasında AML tanısı/ ön tanısı ile kabul edilen yetişkin (18-89 yaş) 212 hastanın sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik sonuçları birlikte değerlendirilerek hastaların aldıkları tedavi ve prognozları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Yetişkin AML tanısı ile izlenen 212 hastanın 149 tanesinin(%70) karyotip analizi, 212 tanesinin moleküler sitogenetik (FISH) analizi (%100) mevcuttu. Karyotipi olan 149 hastanın 81'sinde (%54) normal karyotip, 23 tanesinde (%15,4) kompleks karyotip saptandı. 15 hastada ilk tanıda FLT mutasyonu mevcuttu. Hastaların klinik gidişatı ile genetik analizleri karşılaştırıldı.

Sonuç: AML, kemik iliği ve periferik kanda blast hücrelerinin anormal birikimi ile karakterize heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır. Bu heterojen grubun tanı, prognoz ve tedavisinde genetik analiz yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Kompleks karyotip kötü prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: AML, Sitogenetik

SB-49

Case report of two siblings with a homozygous pathogenic mutation in *FOXE3* leads to autosomal recessive anterior segment dysgenesis 2

Özgür Balasar, Müşerref Başdemirci, Hatice Koçak Eker

Konya City Hospital, Genetic Diseases Diagnosis Center, Konya, Turkey

Objective: Anterior segment dysgenesis (OMIM#610256) is a spectrum of disorders that affecting the anterior segment of the eye, including the cornea, iris and lens. It is caused by homozygous or compound heterozygous mutation in the *FOXE3* gene on chromosome 1p33.

Materials-Methods: We present a Syrian family with two affected children who were born as the first child (5 years old female) and second child (2 years old female) of consanguineous family. The second child was referred to the genetic clinic with bilateral corneal dystrophy. There were congenital primary aphakia, bilateral corneal opacities, anterior segment of eye aplasia, and congenital glaucoma on eyes examination. In addition to these findings, the first child had a microphthalmia. Whole exome sequencing (WES) was performed the second child.

Results: We identified a homozygous pathogenic mutation of c.720C>A (p.Cys240Ter) in exon 1 of *FOXE3* gene. The variant was confirmed by Sanger sequencing. It has been shown that the first child has the same homozygous pathogenic mutation, and heterozygous in both parents.

Conclusion: *FOXE3* mutations represent an important cause of nonsyndromic autosomal recessive anterior segment dysgenesis. This study also emphasized the importance of WES that can provide the genetic diagnosis of Mendelian genetic disease.

Keywords: *FOXE3* gene, Anterior segment dysgenesis

SB-50

Epilepsi Hastalarında Yeni Nesil Dizileme Panel Testlerinin Tanı ve Tedaviye Katkısı

Fatma Kurt Çolak¹, Deniz Yüksel²

¹Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Amaç: Yeni nesil dizileme(NGS), epilepsi genetiğinin klinik uygulamasında genetik alanını daha spesifik hale dönüştürmüştür. 10 yıl öncesinde epilepsi ile ilişkili yaklaşık 20 gen civarındayken günümüzde 300'den fazla gen tanımlanmıştır. Bu kadar geniş bir yelpazeden uygun araştırmayı seçmek ve mevcut testlerin tamamlanması, çoğu zaman belirsiz sonuçlar çıkması genetik danışmanlık ve test seçimini önemli hale getirmiştir.

Gereç-Yöntem: Hastalarda kullanılan NGS testi Sophia genetics in Clinical Exome Solution(CES) kitidir. Illumina Next Seq 550® cihazında çalışıldı. Verilerin analizi için Sophia DDM® programı ve panel olarak 295 gen içeren epilepsi gen paneli kullanıldı.

Bulgular: Epilepsi panel testinde anlamlı varyant bulunan 39 hastadan 17 tanesinin moleküler etiyojisi çözülmüştür(FOLR1, SLC6A1(3), STXBP1, SCN1A(2), TSC2(2), WDR62, UBQLN2, ANKRD11, PSAP, NHLRC1, SMARCA2, PNKP, BCOR). Bir hastada compound heterozigot mutasyon(PNKP) bulunmuştur. 19 hastada klinik önemi bilinmeyen varyant bulunup, uygun olan hastalar için aile segregasyon çalışmalarına başlanmıştır. Otozomal resesif kalıtım gösterip tek varyant bulunan 3 hasta için diğer allelde herhangi bir delesyon/ duplikasyon olması durumu için ileri çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç: Kapsamlı gen panelleri, ekzomlar ve genom testleri epilepside daha yüksek teşhis oranı sağlamaktadır. Epilepsi hastalarında tedavi protokollerinin gelişmesi ve ilerlemesi ile hasta kalsifikasyonunun tam yapılabilmesi için moleküler tanının önemi artmıştır.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, yeni nesil dizileme

SB-51

DLK1 geninde yeni bir varyant ve ailevi santral erken puberte ile ilişkisi

Volkan Karaman¹, Esin Karakılıç Özturan², Firdevs Baş², Seher Başaran¹, Zehra Oya Uyguner¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Genetik faktörler, pubertenin düzenlemesinde ve zamanlamasında anahtar bir rol oynamaktadır. Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) salınımının prematür aktivasyonu santral erken puberte (SEP)'ye neden olmaktadır. *DLK1*'de paternal alleldeki patojenik değişimler ailevi SEP ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada SEP tanılı bir olguda *DLK1*'de gösterilen novel değişimin klinik bulgularla ilişkisi irdelendi.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya onam veren SEP tanılı bir kız olgu ve ailesi katıldı. Olgunun muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi, aile ağacı çizildi. *DLK1* (NM_003836.6) geninin kodlayan ekzon, ekzon-intron sınır bölgelerini kapsayan primer çiftleri tasarlandı, Sanger dizileme yapıldı. Ailede segregasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Poliklinik başvuru yaşı 8.4 yıl olan olgunun puberte başlangıç yaşı 7 yıl idi. Başvuruda boy SDS'si 1,82, vücut kitle indeksi (VKİ) SDS'si 0,08 olup kemik yaşı 10,5 yıldır. Hedef boyu 162.3 cm (-0,13 SDS) olan olgunun öngörülen erişkin boyu 155,5 cm (-1.3 SDS) olarak hesaplandı. GnRHa tedavisi başlama yaşı 8,7 yıl olup tedavi kesilme yaşı 10,8 yıldır. Genetik analizde *DLK1*'de novel heterozigot c.357C>G (p.Tyr119Ter) saptandı. Segregasyon çalışmasında varyantın paternal kökenli olduğu belirlendi.

Sonuç: *DLK1*'de saptanan novel varyantın erken "dur" kodonu oluşturması ile protein trunkasyonuna yol açması beklenir. *DLK1* paternal allelden ifade edilmektedir. Bu durum *DLK1*'de gösterilen anlamsız değişimin ailede SEP ilişkisi lehinde olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: DLK1, puberte

SB-52

The coexistence of epileptic encephalopathy and chronic diarrhea: a novel splice site mutation in ARX

Naz Guleraç Lafci¹, Fatma Kurt Colak¹, Fatih Mehmet Akif Ozdemir², Nesrin Ceylan²

¹Department of Medical Genetics, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Pediatric Neurology, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Objective: ARX-related disorders appear as a broad range of clinical spectrum causing both syndromic and nonsyndromic forms of intellectual disability. ARX variants were identified in patients with X-linked (XL) lissencephaly with ambiguous genitalia, XL West syndrome and nonsyndromic intellectual impairment. Observation of non-neurological clinical features including megacolon and exocrine pancreatic insufficiency has led ARX-related disorders to be regarded as multisystem disorders. In this study, we report a male patient with epileptic encephalopathy, corpus callosum agenesis, and severe congenital diarrhea. During the follow-up he was operated for necrotizing enterocolitis. Chronic diarrhea and refractory epilepsy were major management issues, resulting in failure to thrive, dehydration, long-term hospitalization and premature death at the age of 2.5 months.

Methods: Clinical exome sequencing was performed using Illumina-TruSight-One-Kit and data analysis was performed with the Sophia-DDM® bioinformatics pipeline.

Results: The analysis identified a novel c.1119+2T>C variant in the ARX, predicted to abolish the highly conserved consensus splice-donor-site. This variant is presumed to cause a loss-of-function of the protein due to the alteration of normal splicing.

Conclusion: This study contributes to the clinical and molecular understanding of the pleiotropic nature of ARX-related disorders. Additionally, ARX should be considered in the molecular etiology of the patients with both congenital diarrhea and epilepsy.

Keywords: Aristaless-related homeobox gene, congenital diarrhea

SB-53

Kraniosinostoz Olgularında Çoklu Gen Analizinin Tanıdaki Yeri

Sinem Yalçıntepe, Hakan Gürkan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

Amaç: Kraniosinostoz, kafatası sütürlerinin bir veya daha fazlasının normal sürecinden önce kapanmasıdır. Kraniosinostoz nonsendromik (izole) olabileceği gibi, sendromik olarak da gözlemlenebilir ve etkilenmiş olan sütür veya sütürlerin klinik bulgularına göre sınıflandırılır. Bu çalışmamızda 33 kraniosinostoz şüphesi olan olgunun çoklu gen analizi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Kasım 2018 – Eylül 2020 tarihleri arasında kraniosinostoz şüphesi olan 33 olguya kraniosinostoz ile ilişkilendirilen çoklu gen analizi (22 gen), NextSeq550 (Illumina, San Diego, CA, USA) sistemi ile gerçekleştirildi. 5 olguya ait DNA, fetal örneklerden (amnion sıvısı veya fetal biyopsi) elde edildi.

Bulgular: 2 prenatal, 2 postnatal olmak üzere 4 olguda patojenik 4 varyasyon, 1'i prenatal olan 5 olguda ise 11 klinik önemi bilinmeyen varyasyon (VUS) tespit edildi. *FGFR2*, *FGFR3* ve *WDR35* (novel) genlerinde patojenik varyasyon, *FGFR3*, *FREM1*, *RECQL4*, *SKI*, *TCF12* ve *WDR19* genlerinde ise VUS saptandı. *FGFR2* patojenik varyasyonu olan olgulardan birisinin babası ve 2 kardeşinde de aynı patojenik varyasyon tespit edildi.

Sonuç: En sık görülen kraniosinostoz sendromları *FGFR2* (%32), *FGFR3* (%25), *TWIST1* (%19) ve *EFNB1* (%7) genlerinde olup, çalışmamızda patojenik varyasyon saptanan genler *FGFR2*, *FGFR3* ve *WDR35* idi. Kraniosinostozun nedenlerini açıklamak adına yapılacak genetik araştırmalar, hastalığın yönetimi, aileye prognoz ve risklerin değerlendirilmesi ile ilgili bilgilendirme yapmak açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kraniosinostoz, Çoklu Gen Analizi

SB-54

Hipomiyelinizan Lökodistrofi-14 ilişkili Biallelik UFM1 Delesyon Olgularının Klinik Bulgularında Nörotransmitter Bozuklukları Etken Olabilir mi?

Deniz Sünnetçi Akkoyunlu¹, Bülent Kara², Meltem Cerrah Güneş¹, Naci Çine¹, Seda Eren Keskin¹, Hakan Savlı¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bölümü, Kocaeli

Amaç: UFM1 gen mutasyonu hipomiyelinizan lökodistrofi-14 ile ilişkilendirilmiş olup, olgularda erken başlangıçlı ağır ensefalopati, dirençli epileptik nöbetler ve ilerleyici mikrosefali bildirilmiştir, ancak ağır nörolojik bozuklukların patogenezi aydınlatılamamıştır.

Gereç-Yöntem: Aralarında akrabalık olmayan iki farklı aileden 1 erkek ve 1 kız çocuk yenidoğan döneminden itibaren ortaya çıkan ağır psiko-motor gerilik ve dirençli epileptik nöbetler gibi özgül olmayan klinik bulgular yanında, alternan hipertoni ve hipotoni dönemleri, okülojirik kriz benzeri göz hareketleri, terleme ve ateş atakları, uyku süresinde kısalık gibi nörotransmitter bozukluğu düşündürülen bulgular nedeniyle beyin MR ve BOS nörotransmitter incelemesi ile tetkik edildi. Her iki olguya da Tüm Ekzom Dizi Analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: Olguların beyin MR incelemesinde bazal gangliyaların atrofik olduğu ve miyelinizasyonun yaşa göre geri olduğu saptandı. Benzer klinik ve nörogörüntüleme bulguları olan olguların BOS nörotransmitter incelemesinde bilinen nörotransmitter sentez veya transport bozukluklarıyla uyumlu olmayan bozukluklar saptandı. Her iki olguda tüm ekzom dizi analizinde UFM1 geninin promotor bölgesinde patojenik olan homozigot TCA delesyonu [UFM1(NM_001286704.1):c.-273_-271delTCA] saptandı. Olgular 2 yaşında kaybedildi.

Sonuç: UFM1 gen mutasyonu santral sinir sisteminin gelişimi ve fonksiyonu için temel işlevleri olduğu düşünülmekle birlikte, olgularımızda nörotransmitter bozukluğuyla uyumlu klinik bulguların varlığı ve BOS nörotransmitter analizinde saptanan anomaliler UFM1 gen mutasyonunda nörotransmitter sentez ve/veya transport bozukluklarının hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: UFM1, nörotransmitter bozukluk

SB-55

Periferal hipotoni tanılı çocuk hastalarda genetik etiyolojinin yeni nesil dizi analizi yöntemi ile araştırılarak, fenotip-genotip ilişkisinin belirlenmesi

Damla Eker¹, Hakan Gürkan¹, Sinem Yalçıntepe¹, Selma Demir¹, Engin Atlı¹, Emine İkbal Atlı¹, Yasemin Karal²,

Serap Tevhide Karasalihoğlu²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Edirne

Amaç: Hipotoni, beyin, beyin sapı, spinal kord, motor nöronlar, ön boynuz hücreleri, periferik sinirler ve kaslarda nörolojik fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan nörolojik bir bulgudur. Tüm hipotonik olguların %15-30'unu oluşturan periferal hipotoni olgularında genetik sonuçlar ile klinik bulgular desteklenebilse de tüm olgularda fenotip-genotip ilişkisi kurulamamaktadır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Trakya Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD. polikliniğinden hipotoni ön tanısı ile Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize yönlendirilen, nedeni açıklanamayan periferal hipotoniye sahip 18 çocuk hasta dahil edildi. Periferal hipotoni ile ilişkili olduğu düşünülen genleri içeren, özgün tasarlanmış çoklu gen paneli (ACTA1, CCDC78, DYNC1H1, GARS, RYR1, COL6A1, COL6A2, COL6A3, FKRP, FKTN, IGHMBP2, LMNA, LAMA2, LARGE1, MTM1, NEM, POMGnT1, POMT1, POMT2, SEPN1) kullanılarak yeni nesil dizi analizi (Next Generation Sequencing, NGS) teknolojisiyle genetik etiyolojisi araştırıldı. Bu kapsamda hem çalışma grubumuz hem de özgün gen panelimiz öncü çalışma olmaktadır.

Bulgular: Çalışmamızda 18 hastanın 11'inde (%61) on üç varyant saptandı. Bir hastamızda POMGnT1 geninde homozigot, c.1649G>A, p.(Ser550Asn) olası patojenik varyasyonu saptandı. Bu varyasyon literatürde Kas-Göz-Beyin (MEB) Hastalıkları fenotipi ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, periferal hipotoni etiyolojisinde özgün tasarlanmış gen panelinin klinik tanıya katkı oranı % 5,5'tir. Hedefe yönelik özgün tasarlanmış çoklu gen panelinin örneklem büyüklüğünün artırılarak çalışılması durumunda, klinik tanıya önemli katkılar sağlayacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periferal Hipotoni, Yeni Nesil Dizi Analizi

SB-56

Spinal müsküler atrofi fenotipinde modifiye edici genlerin etkilerinin araştırılması

Drenushë Zhuri, Hakan Gürkan, Damla Eker, Sinem Yalçın-tepe, Engin Atlı, Selma Demir, Emine İkbâl Atlı
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

Amaç: Spinal Müsküler Atrofi (SMA) otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren, kas güçsüzlüğü ve atrofi ile birlikte erken ölümlere yol açan nöromusküler bir hastalıktır. Literatürde SMN2 geni ekzon 7/8 kopya sayısı artışının SMA'de klinik şiddeti azalttığı bildirilmiş olup, bu durum modifiye edici etki olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızın amacı SMA hastalığında modifiye edici etkisi olduğu düşünülen PLS3, PFN2, ZPR1, CORO1C, GTF2H2, NRN1, SERF1A, NCALD, NAIP, TIA1 genlerinin ekspresyon düzeyleri ile SMA prognozu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Trakya Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne SMA klinik ön tanısı ile başvuran, yapılan MLPA analizi sonucunda SMA tanısı alan 17 hasta ile kendisinde ve ailesinde nöromusküler hastalık öyküsü olmayan 8 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrollere ait periferik kan örneklerinden izole edilen RNA'lardan çalışmaya dahil edilen genlerin ekspresyon düzeyleri Real Time PCR yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: SERF1A ve NAIP ekspresyon düzeyleri, A grubu ile B+C+D grubu arasında ve A grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.037$, $p=0.001$).

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen PLS3, NAIP ve NRN1 genlerinin ifade düzeyleri ile SMA ilişkisini araştıran çalışma sonuçları literatürde rapor edilmiştir. Çalışmamız literatürde SERF1A, GTF2H2, NCALD, ZPR1, TIA1, PFN2, CORO1C genlerinin ekspresyon düzeyleri ile SMA fenotipi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Spinal Müsküler Atrofi, Modifiye edici genler

SB-57

Steroide duyarlı kronik anemisi ve osteoskleroza olan erişkin olguda moleküler tanının klinik izleme etkisi

Shahrashoub Sharifi¹, Tuğba Kalaycı¹, Murat Kaya¹, İlknur Suer¹, Şükrü Öztürk¹, Kıvanç Çefle¹, Mustafa Nuri Yenerel², Şükrü Palanduz¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Genetik BD.

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD.

Amaç: Ghosal-Hematodiyafizel Displazi(GHDD), steroid-duyarlı anemi ve hiperostozis ile karakterize nadir bir sendromdur. Literatürde çoğunluğu erken çocuklukta olmak üzere 20 vaka bildirilmiştir. Sunumumuzda çocukluk döneminden beri anemi ve erişkin dönemde MDS şüphesiyle izlenen 40 yaşındaki olguda moleküler tanının klinik izlem ve tedaviye katkısı tartışılacaktır.

Olgu: Hasta, çocukluk çağında anemi ve iskelet anomalileri nedeniyle dış merkezde değerlendirilmiş, Camurati-Engelmann Hastalığı(CEH) düşünülmüş, merkezimizde TGFB1 dizi analizi normal sonuçlanmıştır. Steroid ile anemisi kısmen düzelen hastanın son hemogramında Hb:9.4g/dL, WBC:6.34, PLT:276.3 saptanmış, periferik yaymada anizositoz, eliptositler, gözyaşı damlası eritrositler izlenmiştir. Demir, B12 ve folik asit eksikliği saptanmamış, miyelodisplastik sendrom şüphesiyle yapılan kemik iliği biyopsisinde eritroid dizide azalma, retikülin liflerde artış gözlenmiş, aşkar displazi ve blastik hücrelerde artış gözlenmemiştir. Grafisinde metafiz ve diyafizlerde belirgin hiperostozis, metafizlerde Erlenmeyer bulgusu izlenmiştir. Hastaya Illumina NextSeq Sistemi ile Sophia Genetics Clinical Exome Solution Kit kullanılarak Klinik Ekzom Dizileme yapılmış ve GHDD ilişkili TBXAS1 geninde homozigot c.193delT(p.Trp65Glyfs*32) novel frameshift varyantı saptanmıştır.

Sonuç: GHDD'nin CEH ile ayırıcı tanısı diyafizler ile birlikte metafizlerin de tutulması, aneminin steroide yanıt vermesi ve kalıtım paterni ile yapılmaktadır. Daha önce CEH olgularında bildirilen astenik habitus olgumuzda saptanmış olup GHDD için erişkin dönemde görülebilen bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Moleküler tanı olgunun klinik yönetimini etkilemiş, ek invaziv girişim gereksinimini ortadan kaldırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ghosal-Hematodiyafizel Displazi, TBXAS1

SB-59

Otozomal Resesif Nörogelişimsel Bozukluğun Nedeni Olarak Bi-alelik *NALCN* Varyantı

Seda Süşgün^{1,2,3}, Emrah Yücesan³, Beyza Göncü⁴, Ümit Kına⁵, Sevde Hasanoğlu⁴, Cemil Özgül⁶, Mustafa Çalık⁷, Uğur Özbek⁸, Sibel Uğur İşeri¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

²*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.*

³*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

⁴*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye.*

⁵*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

⁶*İstanbul Medipol Üniversitesi, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye.*

⁷*Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.*

⁸*Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

Nörogelişimsel bozukluklar (NGB), zihinsel yetmezlik, gelişimsel gerilik ve otizm spektrum bozukluklarını içine alan geniş ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Son yıllarda, yeni nesil dizileme tekniklerinin gelişimi nadir hastalıkların genetik etiyojilerinin ve ultra nadir NGB ilişkili varyantların belirlenmesinde etkili olmuştur. Bu çalışmada, Türkiye’den akraba evliliği yapmış bir ailenin iki çocuğunda bi-alelik *NALCN* çerçeve kayması varyantı tespit edilmiştir. *NALCN*, voltajdan bağımsız bir katyon kanalını kodlar ve bir kanal kompleksi oluşturur. Bu kanal kompleksi esas olarak merkezi sinir sisteminde ifade edilir ve dinlenme membran potansiyellerini ve nöronal uyarılabilirliği düzenlemede önemli rol oynar. Bu varyantın fonksiyonel etkisini belirlemek için, CDD1079Sk ve MCF7 hücre hatları, yabancı ve mutant tiplerde *NALCN* ekspresyon vektörleriyle transfekte edilmek üzere kullanılmıştır. Hücresel dağılımlar immün boyama ve konfokal görüntüleme ile belirlenmiş, elektrofizyolojik yaklaşım Patch-Clamp yöntemi ile yapılmıştır. Kardeş çiftinde bulunan homozigot varyant, klinik durumun nedeni olarak kabul edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel karakterizasyon, nadir nörolojik hastalıklar

SB-60

Nadir Görülen Baller-Gerold Sendromlu İki Kardeş

Aysel Kalaycı Yiğın, Mustafa Tarık Alay, Deniz Ağırbaşı, Mehmet Seven

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Baller Gerold sendromu (BGS) RECQL4 genindeki değişimler sonucu oluşan otozomal resesif kalıtılan nadir bir kraniosinotiz sendromudur. BGS radial ray defektleri, koroner, metopic, lambdoid ve sagittal süturların kapanmasında gecikme, entellektüel yetmezlik, büyüme ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Bu çalışmada nadir görülen BGS’li iki kardeş sunulacaktır.

Olgu: 21 yaşında erkek hasta, entellektüel yetmezlik ve gelişme geriliğiyle merkezimize refere edildi. Hastanın koroner süturlarının geç kapandığı, anne-baba arasında akraba evliliği mevcut olduğu belirtildi. Fizik muayenesinde; kısa boy, brakisefali, dolgun yüz, badem gözler, belirgin kulaklar, belirgin burun kökü, aşağı dönük, köşeli ve ince üst dudak, proksimal yerleşimli baş parmak saptandı. EKO’da aort kökünde kalınlaşma, karyotipi 46, XY saptandı. Bulgulara göre klinik ekzom analizi yapıldı ve RECQL4 geninde c.2312 C>T ve c.1985 C>T compound heterozigot değişimi saptandı. Olgunun 15 yaşındaki kız kardeşi de benzer şikayetlerle merkezimize başvurdu. Fizik muayene bulguları da erkek kardeşine benzerdi. Karyotipi 46, XX. RECQL4 geninde aynı compound heterozigot değişim saptandı.

Sonuç: Günümüze kadar 50’ye yakın BGS bildirilmiş olup, kardeş vaka sayısı çok azdır. Hastalarımızın klinik bulguları BGS ile uyumludur. Tespit edilen değişimler ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) olarak değerlendirilmekte ve in-slico veritabanlarında ise patojenite olasılığı yüksek olarak kabul edilmektedir. Resesif hastalıklarda compound heterozigot değişimler hastalık nedeni olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Baller-Gerold Sendromu, RECQL4

SB-61

Kabuki make-up sendromu olan 4 olguda KMT2D gen analizi sonuçları ve klinik değerlendirmeFiliz Hazan¹, Semra Gürsoy²¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, İzmir

Amaç: Kabuki make-up sendromu (KMS), karakteristik yüz görünümü, kısa boy, çoklu organ anomalisi, otolaringeal anomaliler ve entelektüel yetersizlik ile karakterize olan, nadir bir genetik sendromdur. KMS sendromu hastaların %75'inden KMT2D geni ve %3-5'inden KDM6A geni sorumludur. Hastaların %70'inde konjenital kalp anomalisi görülür. Renal anomaliler %25 hastada görülür ve en sık renal ektopi saptanmaktadır. Burada KMT2D geninde varyant saptadığımız 4 hastanın, klinik bulgularını karşılaştırmayı ve genetik analiz sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Olgu: Hastalardan 2'sinde daha önce patojenik olarak bildirilmiş KMT2D gen varyantı varken [p.Arg5048His vep. Leu434GlnfsTer496], diğer 2 hastada ise novel heterozigot c.15143G>A (p.Arg5048His) ve c.11674C>T (p.Gln3892Ter) varyantlarını saptadık. Varyantların de-novo olduğu anne baba analizleriyle gösterildi. Novel varyantlar, ACMG kriterlerine göre, patojenik olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda, karakteristik yüz görünümü, belirgin parmak ucu yastıkçığı ve ılımlı entelektüel yetersizlik mevcuttu. Renal anomali 4 hastada da (2 ektopik böbrek, 2 renal agenezi) saptandı. Kardiyak anomali olarak, 2 hastada artiyal septal defekt, 1 hastada aort koarktasyonu vardı. Ayrıca 1 hastada trombositopeni, el distal falankslarında brakidaktili ve skolyoz saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak; karakteristik yüz görünümü, entelektüel yetersizlik ve parmak ucu yastıkçığı olan hastaların, KMS ve KMT2D gen analizi açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bu hastaların eşlik edebilecek renal ve kardiyak anomaliler açısından ileri tetkik yapılmasının gerekli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kabuki Make Up Sendromu, KMT2D

SB-62

Novel Homozygous Missense Mutation in NARS1 Gene: A new Neurodevelopmental Disorder with MicrocephalyŞehime Gülsün Temel¹, Lamiya Aliyeva¹, Erdal Eren², Seref Gul³, Tuğba Barış⁴, Kevser Üstün Elmas⁵, Nilgün Köksal⁵, Sebnem Ozemri Sağ¹¹Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Bursa, Turkey²Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey.³Koc University, Faculty of Engineering, Department of Chemical and Biological Engineering, Istanbul, Turkey⁴Gelişim Tıp Laboratuvarları, Kadıköy, İstanbul, Turkey⁵Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit, Bursa, Turkey

Aminoacyl-tRNA synthetases are enzymes essential for protein translation. Asparaginyl-tRNA synthetase1 (NARS1) belongs to the class IIa family, based upon a 7 beta-strand protein structure, and functions in the cytoplasm responsible for asparagine tRNA charging in these locations. More recently it was reported that de novo and bi-allelic pathogenic variants in NARS1 cause neurodevelopmental delay. We report 10 month old deceased boy who initially presented with microcephaly, neonatal diabetes and dysmorphic features. Main Clinical findings included resistant epilepsy, neurodevelopmental delay, inguinal hernia, hydrosel testis and humoral immunodeficiency. Multiple cavernous malformation were observed on his brain MRI. ECHO findings showed VSD and pulmonary stenosis. Exome sequencing revealed a homozygous missense mutation c.866A>G, (p.Tyr289Cys) in the NARS1 gene. The segregation of this rare variant in the family was confirmed by Sanger sequencing. The 3D structure of the mutant protein was predicted computationally. Based on our analyses we can speculate on two different effects of Tyr289Arg mutation. First, mutation of aromatic bulky Tyr to non-aromatic much less bulky Cys amino acid may inhibit the NARS homodimer formation or weaken the interaction between chains of the homodimer. Second, since Tyr289 is in the tRNA and NARS binding region, Tyr289Cys mutation may attenuate the specific tRNA-enzyme binding.

Keywords: Whole exome sequencing, NARS1 gene

SB-63

Hereditör Retinal Distrofilerin Moleküler Tanısında Tüm Ekzom Dizilemenin Önemi

Büşranur Çavdarlı¹, Cemal Çavdarlı²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara

²Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Amaç: Hereditör retinal distrofiler (HRD); Leberin Konjenital Amarozi (LCA) ile geç başlangıçlı Retinitis Pigmentosa (RP) spektrumunda klinik bulgular veren, genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Otozomal dominant, resesif ve X'e bağlı kalıtlılabilen HRD'lerin sendromik olmayan 100'den fazla tipi vardır. HRD'de gen tedavisi konusundaki gelişmeler nedeniyle artan moleküler tanı gereksinimi, yeni nesil dizileme teknolojileri sayesinde karşılanabilmektedir.

Gereç-Yöntem: HRD tanısı ile yönlendirilen ve ailesinde birden fazla kişide RP/LCA tanısı olan 14 hasta tüm ekzom dizileme (TED) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: 14 hastanın 12'sinde sebep olan mutasyon bulunmuştur (%85). 4 hasta 18 yaş altında olup hepsi moleküler tanı almıştır. Mutasyon saptanan genler CRB1(3), RDH12(2), AIPL1, CHM, MERTK, PDE6B, RHO, RPE65, RPGRIP1, USH2A'dır. Tanı yaşı 10'dan küçük olan 8 hastanın 7'si LCA olarak değerlendirilmiştir. Ebeveynleri arasında akrabalık olan hastalardan (12) ikisi tanı alamazken, birinde RDH12'de bileşik heterozigot varyant saptanmıştır. Bir hastada PDE6B ve USH2A genlerinde digenik kalıtımı düşündüren heterozigot mutasyon belirlenmiştir.

Sonuç: HRD tanılı bireylerin moleküler tanısı; genetik danışma, prenatal ve preimplantasyon genetik tanı açısından önemli iken, hastaların gen veya kök hücre tedavileri ile klinik çalışmalara katılabilmeleri açısından da gereklidir. Bu çalışmada; aile öyküsü olan kişilerde, klinik ve genetik heterojenitesi yüksek olan HRD'nin moleküler etyolojisi TED ile %85 oranında belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hereditör retina distrofisi, Tüm ekzom dizileme

SB-64

Clinical Characteristics of De Novo 10p11.23-P12.1 Deletion Including WAC Gene and Literature Review of DeSanto-Shinawi Syndrome

Hilmi Bolat¹, Gül Ünsel Bolat²

¹Medical Genetics Outpatient Clinic, Balıkesir Atatürk Research and Training Hospital, Balıkesir, TURKEY

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Balıkesir University, Balıkesir, Turkey

Objective: WAC gene (WW Domain Containing Adaptor With Coiled-Coil) mutations have been reported in only 25 individuals presenting a neurodevelopmental disorder characterized by intellectual disability, visual problems, dysmorphic features, neonatal hypotonia, behavioral problems, and dysmorphic features. We aimed expansion of the phenotypic spectrum of WAC gene associated intellectual disability. Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples of patients according to the QIAamp Blood kit protocol (Qiagen, Hilden, Germany). For arrayCGH method, Illumina 656K microarrays (Illumina, San Diego, CA, USA) were used.

Case: We describe a case of de novo 10p11.23-p12.1 microdeletion which contains the WAC gene in a patient with intellectual disability, visual impairment, hirsutism and distinct dysmorphic features. In addition to these common features, our case had autism spectrum disorder symptoms such as lack of eye contact, limitation in social communication skills, restricted interests and stereotypical movements.

Conclusion: After DeSanto-Shinawi syndrome was first described in 2015, few loss-of-function WAC pathogenic variants have been determined in individuals with WAC-related intellectual disability. However, case reports that show genotype-phenotype correlations about the deletion of the WAC gene detected by chromosomal microarray are less. WAC gene was proposed to be the main candidate gene for intellectual disability related to 10p11-p12 deletion syndrome.

Keywords: WAC gene, DeSanto-Shinawi

SB-65

Tuberous Sclerosis Type 1: Identification of clinical cases with minimal skin lesions and no other cilinical findings

Ömer Faruk Karaçorlu, Bahtınur Şükür

Ministry of Health, University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Tuberous sclerosis(TS) is an autosomal dominant multisystem disorder,found in1/6000-1/10000,characterized by hamartomas in multiple organ systems, including the brain, skin, heart, kidneys, and lung. Approximately 10 to30%of cases of TS are due to heterozygous mutations in the TSC1 that encodes hamartin protein,located on chromosome 9q34,consist of 23 exons.A 27-year-old woman admitted to our clinic with complain of minimal skin lesions.In physical examination she had hypomelanotic macules like ash leaf spots and also shagreen patches. After preliminary diagnosis of TS,TSC2 gene analysis performed and no pathogenic variant found at all coding exons. So after in TSC1 gene sequence analysis, a heterozygous variation reported. This sequence change deletes 2nucleotides from exon17 of the TSC1 mRNA (c.2111_2112delAT),causing a frameshift at codon704. This creates a premature translational stop signal(p.Tyr704*)and is expected to cause truncation of the hamartin protein. TS shows wide clinical spectrum, and some patients may have minimal symptoms with no neurologic disability. Many studies have reported that the phenotype of tuberous sclerosis-1(OMIM#191100) is less severe than that of tuberous sclerosis-2. Skin lesions include hypomelanotic macules, confetti skin lesions, facial angiofibromas, shagreen patches, fibrous cephalic plaques, ungual fibroma. Small deletions and insertions reported at 57.8%of TSC1 pathogenic variants. Detailed genetic counselling provided to family.

Keywords: Ectodermal and Skin Disorders, Tuberous Sclerosis Type 1

SB-66

Tekrarlayan pankreatite yol açan genetik nedenlerin araştırılması

Ahmet Cevdet Ceylan¹, Vehap Topçu²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Amaç: Akut, tekrarlayan ve kronik pankreatitlerin etiyojisinde genetik nedenleri saptamak.

Gereç-Yöntem: Pankreatit nedeniyle Şubat 2019-Ekim 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'ne başvuran 48 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait DNA örneklerinde yeni nesil dizileme (YND) yöntemi ile CFTR, PRSS1, SPINK1 ve CTSC genleri incelendi. Bulunan değişimler ACMG 2015 kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Altı (%12,5) hastada patojenik, 10 (%20,8) hastada olası patojenik, 8 (%16,6) hastada klinik önemi bilinmeyen değişim (VUS) saptandı. Yirmi dört (%50) hastanın sonucu normaldi.

Sonuç ve Tartışma: Tekrarlayan pankreatitin tedavisinde etkenin saptanması önem taşır. Bu seride hastaların 16'sında (%33,3) genetik bir neden saptanmıştır. Bu değişimlerin 5'i literatürde daha önceden bildirilmemiş yeni (novel) varyantlardır. On altı patojenik ve olası patojenik değişimin 9'u CFTR geninde, 7'si PRSS1 geninde saptanmıştır. VUS olarak sınıfladığımız varyantların 5'i CFTR, 2'si SPINK1, 1'i PRSS1 geninde gözlenmiştir. Bu serideki hastalarda CTSC geninde herhangi bir değişimin bulunmaması dikkat çekicidir. Türkiye'de pankreatit etiyojisine yönelik yapılan diğer çalışmalarda da CTSC genine ait bir değişim bildirilmemiştir. VUS olarak yorumlanan varyantlara sahip hastalarda klinik takip önemlidir. VUS olarak sınıflandırılmış değişimler ileride literatüre yeni katkılarla olası patojenik olarak değerlendirilebilir ve takibinin daha dikkatli yapılması gereklidir. Tekrarlayan pankreatit ilişkili genlerin YND analizi sonucunda gözlenen VUS'lar titizlikle raporlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pankreatit, yeni nesil dizileme

SB-67

A novel mutation of SGSH gene and clinical presentation of 2 patients with mucopolysaccharidosis type IIIA

Arda Kekilli¹, Ceren Yılmaz Uzman², Altuğ Koç¹, Özlem Giray Bozkaya², Ayfer Ülgenalp¹

¹Department of Medical Genetics, Dokuz Eylul University Hospital, Izmir, Turkey

²Department of Pediatric Genetics, Dokuz Eylul University Hospital, Izmir, Turkey

Objective: The aim of this study was to analyze the clinical and molecular features of 2 patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS IIIA) and SGSH novel mutation.

Case: First patient was 2-year-old male presented with intellectual disability, developmental regression, thick hair, medial flaring of eyebrows, upturned upper lip with prominent philtrum, fleshy tip of the nose and hepatomegaly with normal urine mucopolysaccharide level. Second patient was a 1,5-year-old female presented with hirsutism, developmental delay, mildly coarse face, slender build, esotropia, synophrys, prominent broad eyebrows and fleshy tip of the nose. She was the 2nd cousin of the first patient. Both patients had ovoid dysplasia of vertebrae and J shaped sella turcica on skeletal surveys. Next-generation sequencing (NGS) revealed novel, homozygous c.7_16delTGCCCCGTGC variant of SGSH gene in both patients.

Conclusion: The common clinical manifestations of MPS IIIA were rapid developmental regression, seizures, cerebral atrophy, hepatosplenomegaly and typical facial appearance. The results showed that c.7_16delTGCCCCGTGC alteration was likely pathogenic according to bioinformatics analysis. This report includes 2 cases of MPS IIIA with clinical features as determined via clinical and genetic analysis and found a novel mutation in the SGSH gene.

Keywords: novel mutation, Sanfilippo syndrome

SB-68

Çocuklar için özel gereksinim değerlendirmesinde (ÇÖZGER) genetiğin yeri

Özlem Sezer¹, Aslıhan Kiraz²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Samsun

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri

ÇÖZGER, WHO'nun "İşlevsellik Yetiştirimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması" kılavuzu temel alınarak çocuğun bedensel ya da gelişimsel işlev kısıtlılığı olmayan çocuklardan farklı olarak; toplumsal yaşama eşit katılabilmesi için gereken; sağlık, eğitim, rehabilitasyon, cihaz, protez, çevresel düzenlemeler, diğer sosyal ve ekonomik hak ve hizmet gereksinimlerinin ortak standart bir dil çerçevesinde değerlendirilmesi ve belgelendirilmesidir (1). ÇÖZGER raporu ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşlarında ÇÖZGER sağlık kurulları tarafından verilmektedir (1). Çocuğun özel gereksinimini Ek-2'de yer alan "Çocuk Özel Gereksinim Alan Kılavuzu" doğrultusunda 23 alanda değerlendirilir. Sosyal haklar için Ağır Engellilik durumuna karşılık gelen ifadeler: "Çok ileri düzeyde Özel Gereksinimi Var", "Belirgin ÖGV" ve "Özel koşul gereksinimi var" şeklindedir. ÇÖZGER Çocuk Özel Gereksinim Alan Kılavuzu'nda bölüm 13'te Kalıtsal-Doğmalık hastalıklar alanı yer almaktadır. Bu alan incelemeleri çocuk-gencin yaşama katılımında bağımsızlaşması ve toplumsal sorumluluk alabilmesi için gereken işlevlerde belirgin kısıtlılıklar yaratabilecek kalıtsal ya da doğmalık hastalıkları, sendromları, durumları içermektedir (1). Bu çocukların erken tanı almaları, erken dönemde desteklenmeleri, işlevsellik, etkinlikler ve yaşama katılımlarındaki kısıtlılıkların azaltılabilmesi üzerinde durulmuş Kalıtsal-Doğmalık hastalıklar alanında tanısı olan çocuğun diğer alanlardaki kıstasları karşılaması gerekmeksizin ÇÖZGER kararı için yeterli olduğu belirtilmiştir (1). Genetik hastalıklarla ilgili açıklamalar bölüm 13'te Kalıtsal-Doğmalık hastalıklar alanında yer almakla birlikte diğer özel gereksinim alt gruplarında da genetik hastalıkların var olduğu göze çarpmaktadır. Bu nedenle ÇÖZGER kuruluna başvuran hastaların genetik açıdan da incelenmesi önemlidir. Bu bağlamda yapılan çalışmamızda sağlık kurulu heyet birimine başvuran çocuk hastalardaki ÇÖZGER değerlendirmelerinde genetik değerlendirmenin önemini artırmak amaçlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi sağlık kurulu heyet birimine 01.09.2020-26.10.2020 tarihleri arasında başvuran çocuk heyet hastalarının ÇÖZGER sonuçları derlenmiş, sosyo-demografik ve klinik bulguların genetik bölümüyle ilişkisi araştırılmıştır. Verilerin analizi için SPSS 22.0 paket programı uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, ÇÖZGER kuruluna 20'si (%34) kız, 39'u (%66) erkek toplam 59 çocuk hastanın başvurduğu tespit edilmiştir. Başvuran hastaların yaşları 0 ile 15 (6,61±4,37 yaş) arasında değişmektedir. Kız çocukların yaş ortalaması 6,05±4,68; erkek çocukların yaş ortalaması 6,90±4,23 olarak belirlenmiştir. Başvuran olgularda ÇÖZGER tanıları incelendiğinde, birinci tanılar; Gecikmiş dönüm noktası, skolastik becerilerde karma tip bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluklar, bilateral işitme kaybı, konuşma bozuklukları, epilepsi, Down sendromu, Diabetes Mellitus, konjenital kalp hastalıkları, doğuştan kalça çıkığı, Wilms tümörü, opere bilier atrezi, obezite+gecikmiş dönüm noktası, bilateral renal agenezi; ikincil tanılarda ise farklı olarak, görme problemleri, katarakt, çoklu konjenital anomali dikkat çekmektedir. ÇÖZGER sağlık kuruluna başvuran 59 hastanın sadece 7'sinin genetik birimi tarafından değerlendirildiği, kalan 52 hastanın ise genetik birimi tarafından değerlendirilme ihtiyacı olduğu halde danışılmadığı saptanmıştır.

Çocuk yaştaki engelli birey oranı ciddi sayılabilecek boyuttadır (2). Engelli bireylerin işlevselliğinin, yapabileceği etkinliklerin, sosyal hayata katılımlarının ve kısıtlılıklarının tanımlanması toplumların gelişebilmesi için çok önemlidir (1). Dünyadaki engellilik oranı yaklaşık %10 olarak tespit edilmiştir (2). Bu oran 2002 yılındaki bir çalışmada ülkemiz için %12,29 olarak bulunmuştur (2). Engellilik doğuştan ya da sonradan herhangi bir hastalık ya da kaza sonucu bedensel, zihinsel, ruhsal, duyuşsal ve sosyal yeteneklerin etkilenip normal yaşamın gereklerine uyamama olarak tanımlanmaktadır (2). Engellilik durumu kişinin sosyal yaşantısında pek çok zorluğa neden olmaktadır. Benzer şekilde aile üzerinde de olumsuz yönde sosyal, fiziksel ve maddi etkiler izlenmektedir (2). Özellikle engelli çocuklar eğitimlerini tamamlayabilmek için özel eğitim programlarına ihtiyaç duymaktadır (2). Yapılan çalışmalarda, bilişsel gelişiminde gecikme olan hastalarda sıklıkla genetik ek bir tanın da saptandığı belirtilmiştir (3). Literatürde, olgularda genetik nedenlerin daha belirgin olduğundan ve mental retardasyonun genetik konsültasyon için en önemli nedenlerden biri olduğundan bahsedilmiştir (3). Bir başka çalışmada, ÇÖZGER için başvuran olguların en sık aldığı tanının da “Gecikmiş Dönüm Noktası” olduğundan bahsedilmiştir (4). ÇÖZGER raporu ile birlikte öncesinde koyulan “Zeka Geriliği ve Bilişsel Gelişimde Gecikme” tanıları yerine “Gecikmiş Dönüm Noktası” konulması önerilmiştir (1). Daha önce yapılmış değişik çalışmalarda; sağlık kuruluna başvuran çocukların %52,4’ünde; %64’ünde; %61,6 oranlarında zeka geriliği tanısının yüksek bir oranda bulunduğu bahsedilmiştir (4).

Sonuç olarak çalışmamızda, sağlık kurulu heyet birimine başvuran tüm çocuk hastaların aldıkları birincil ve ikincil tanı ile genetik hastalıklar yönünden rutin genetik polikliniğinde değerlendirilmesi gerektiği gözlenmiştir. ÇÖZGER için sağlık kuruluna başvuran çocuk ve ergenlerle ilgili verilerin Tıbbi Genetik polikliniği tarafından değerlendirilmesi diğer branşlardaki uzman hekimlere de yol gösterici olacaktır. Özel gereksinimi olan ve/veya tanı konulabilen tüm hastalar rutin genetik polikliniği kontrolüne alınmalı, ailelerine hastalıkları hakkında gerekli genetik danışma hizmeti verilerek prognoz ve prenatal/preimplantasyon genetik tanı yöntemleri dahil bilgilendirme ve yönlendirmeler yapılmalıdır.

Referanslar:

1. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>
2. Y.Ç. Kumbul, M.E. Sivrice ve V. Akın. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporunda (ÇÖZGER) Kulak Burun Boğaz Hastalıklarının Önemi ve Başvuran Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi / Cilt 11 Sayı 3 / 2020*
3. D. Yıldız ve M. C. Tarakçıoğlu. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) Almak İçin Başvuran Hastaların Klinik Özellikleri, Eş Tanılarının İncelenmesi, Yeni Değişen ÇÖZGER Yönetmeliğine Göre Aldıkları Tanı ve Özur Oranlarının Eski Tanı ve Özur Oranları ile Karşılaştırılması. *İKSSTD 2020;12(2):144-50 doi: 10.5222/iksstd.2020.14632*
4. Kayhan M, Oztürk Y. Clinical and Sociodemographic Characteristics of Cases Presenting to an University Hospital for Special Need Reports for Children, *Osmangazi Journal of Medicine*, 2020;42(2):240-248 Doi:10.20515/otd.661980

SB-69

Organel Patolojisi ile ilişkili Trappopatiler: TRAPPC4, TRAPPC6B, TRAPPC9 ve TRAPPC11 genleri ile ilişkili bulguları olan olguların klinik ve moleküler sonuçları

Ayça Dilruba Aslanger¹, Emrah Yücesan², Beyza Göncü³, Gözde Yeşil¹

¹*İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*

²*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

³*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul*

Amaç: Organel patolojisi ile ilişkili veziküler trafikte görevli Transport Protein Partiküllerinde (TRAPP) meydana gelen patolojiler TRAPPopatiler olarak adlandırılmıştır. Bu gruptaki hastalıklar ile ilişkili genler (fenotipler) şunlardır; TRAPPC2 [spondiloepifizyal displazi], TRAPPC2L [rabdomiyoliz, ensefalopati], TRAPPC4 [mikrosefali, epilepsi, spastisite], TRAPPC6B [epilepsi, otizm], TRAPPC9 [nöromotor retardasyon (NMR), mental retardasyon (MR), epilepsi], TRAPPC11 [miyopati, hareket bozukluğu] ve TRAPPC12 [ensefalopati, serebral atrofi].

Gereç-Yöntem: Bu çalışmamızda TRAPPopati ailesinden TRAPPC4, TRAPPC6B, TRAPPC9 ve TRAPPC11 genlerinde varyant saptanan dört olgu sunulacaktır.

Bulgular: 3 yaş 5 aylık epilepsi, kazanılmış mikrosefali, ağır NMR ve serebral atrofi olguda TRAPPC9 geninde homozigot c.696C>G (p.Phe232Leu) değişimi, 4 yaş 2 aylık epilepsi, mikrosefali, ağır NMR, serebral atrofi, konuşma yokluğu ve otizm bulguları olan olguda TRAPPC6B geninde homozigot c.57C>G (p.Try19Ter) değişimi, 5 yaş 9 aylık katarakt, musküler distrofi, mikrosefali, CK yüksekliği, skolyoz ve MR olan olguda TRAPPC11 geninde homozigot c.2938G>A (p.Gly980Arg) bilinen mutasyonu ile 4 yaş 2 aylık dirençli epilepsi ve spastisitesi olan olguda TRAPPC4 geninde homozigot c.454+3A>G bilinen mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç: TRAPP ailesindeki genlerin birbirinden bağımsız çalışmasına rağmen literatürde tanımlanan fenotiplerinin birbiriyle örtüşmesi nedeniyle bu gruptaki hastalıklar TRAPPopatiler olarak adlandırılmıştır. Çalışmamızda TRAPPopati olgularına ait klinik bulguların tartışılması ve henüz hastalıkla ilişkilendirilmeyen TRAPP ailesinin diğer genlerinin olası yeni fenotipler için sorumlu olabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: TRAPPopatiler, TRAPPC4

SB-70

Epileptik ensefalopati tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik ve genetik sonuçları

Cengiz Havalı, Özlem Görükmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

Amaç: Hastanemizde epileptik ensefalopati tanısı izlemekte olduğumuz ve genetik mutasyon saptanan hastalarımızın klinik verilerini ve genetik sonuçlarını ortaya koymaktır.

Yöntem: Son 5 yılda çocukluk yaş grubunda saptanan epileptik ensefalopati hastalarının demografik, klinik, görüntüleme, laboratuvar verileri ve bu hastalarda saptanan mutasyonlar incelenmiştir.

Sonuç: Hastaların yaş ortalaması 5.5 idi. Epileptik ensefalopati tanısı almış 16 hasta görülmüştür. Altı hastada yeni tanımlanmış bir fenotip olan WWOX ilişkili epileptik ensefalopati, 4 hastada Dravet sendromu, 2 hastada epileptik ensefalopati tip 3, 1 hastada tip 15 ve 1 hastada tip 39 saptandı. Bir hastada konjenital glikolizasyon defekti type Ij ve bir hastada ise hipomiyelinizan lökodistrofi tip 3 saptandı. Dravet sendromu tanısı alan hastaların tümünde de novo mutasyonlar saptandı. İki hastada yeni mutasyon bulundu. WWOX ilişkili epileptik ensefalopati tanısı alan hastalarda 2 yeni mutasyon saptandı. Hipomiyelinizan lökodistrofi tip 3 tanısı alan hastanın mutasyonu daha önce bildirilmişti. Kalan diğer hastaların tümünde yeni mutasyonlar saptandı. 12 hastada missense, 1 hastada nonsense, 2 hastada splicing ve 1 hastada frameshift mutasyon saptandı. Dravet sendromlu 3 hasta dışında hiçbir hastada klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularıyla olası genetik etyoloji öngörülemez. Epileptik ensefalopatiye neden olan çok sayıda genetik mutasyon bulunması ve klinik tablonun birçok hastada benzerlik göstermesi nedeniyle bu hastalarda geniş kapsamlı genetik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: epileptik ensefalopati, genetik

SB-71

Primer Siliyer Diskinezi Olgularının Genotipik ve Fenotipik Olarak İncelenmesi

Durkadın Demir Ekşi¹, Elanur Yılmaz², Abdurrahman Erdem Başaran³, Gizem Erduran⁴, Banu Nur⁵, Ercan Mihçı⁵, Ömer Özbudak⁶, Bülent Karadağ⁷, Özgül M. Alper⁸, Ayşen Bingöl³

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya

²Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji-İmmünoloji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Antalya

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

⁷Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

⁸Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı, Antalya

Amaç: Primer Siliyer Diskinezi (PSD; OMIM 244400), siliyer yapı ve fonksiyonlarında bozukluk sonucunda ortaya çıkan mukosiliyer klirens bozukluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Amacımız PSD tanılı olgularda gen mutasyonlarını tanımlamak ve mutasyon saptanan olguların fenotiplerini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Proje kapsamına, CFTR geni dizi analizi ile Kistik Fibrozis hastalığı dışlanmış 21 PSD tanılı olgu dahil edilmiştir. PSD ile ilişkilendirilmiş genler, yeni nesil ekzom dizileme tekniği ile analiz edilmiştir. CCDC39, CCDC40, DNAAF2 ve RSPH4A genlerinde saptanan patolojik mutasyonlar Sanger dizileme ile doğrulanmıştır. Mutasyon saptanan olguların fenotipik verileri genetik veriler ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Her biri bağımsız olgularda olmak üzere, CCDC39 geninde p.R51*, CCDC40 geninde p.R321*, DNAAF2 geninde p.E216*/p.G406FS*90 mutasyonu, RSPH4A geninde p.A369P mutasyonu saptanmıştır. Mutasyonlar homozigot ve DNAAF2 geninde birleşik heterozigot olarak belirlenmiştir. DNAAF2 mutasyonları taşıyan olgunun en çok semptomu gösterdiği, CCDC39 ve CCDC40 mutasyonları taşıyan olguların benzer semptomlara sahip olduğu tespit edilmiştir. RSPH4A mutasyonu taşıyan olgunun diğer olgulardan farklı olarak, başta kalp olmak üzere organ yerleşiminin normal olduğu görülmüştür.

Sonuç: PSD'nin hem genetik hem de fenotipik açıdan heterojen olduğu bilinmektedir. Nitekim bulgularımız da bunu teyit etmektedir. Yeni nesil ekzom dizileme bu hastaların genotiplerinin aydınlatılması, hastalığı daha iyi anlamak açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: gen mutasyonu, primer siliyer diskinezi

SB-72

Osteogenezis İmperfekta Tanılı Hastaların Genotip ve Fenotip Korelasyonu

Lamiya Aliyeva¹, Yasemin Denkboy Öngen², Erdal Eren², Mehmet Bartu Sarısözen³, Şehime Gülsüm Temel¹, Şebnem Özemri Sağ¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Osteogenezis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi, düşük kemik kitlesi, tekrarlayan kırık ve deformitelerle karakterize, kemik dokusunun en sık görülen kalıtsal bağ dokusu hastalığıdır. Klasik dört tipinin yanı sıra son yıllarda çoğunluğu otozomal resesif ve X'e bağlı geçişli 19 alt tipi tanımlanmıştır. Çalışmanın amacı OI bulgularına sahip olan bireylerde ayırıcı tanı ile hafif alt tipleri ayırmak, genotip-fenotip korelasyonunu kurarak kısa sürede çoklu genlerin bir platformda araştırılabilmesi ve yeni varyantların tanımlanmasıdır.

Gereç-Yöntem: OI ön tanısı alan 54 olguya yeni nesil dizileme (YND) tekniğiyle yapılan OI gen paneli sonucu elde edilen varyantlar ACMG kriterleri, ClinVar, Human Gene Mutation Database (HGMD), Franklin by Genoox gibi veritabanları kullanarak olguların klinik özellikleri ile birlikte değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 17'si erişkin, 34'ü çocuk ve 3'ü fetüstü. Olgulara klinik sınıflandırma yapıldığında 24 olgu Tip I, 3 olgu Tip II, 16 olgu Tip III, 9 olgu Tip IV olarak değerlendirildi. Olguların 30'unda mavi sklera, 16'sında skolyoz, 32'sinde çoklu kırığa bağlı ekstremitte deformiteleri, 27'sinde osteoporoz, 19'unda osteopeni, 38'inde boy kısalığı, 7'sinde dentinogenezis imperfekta, 1'inde işitme kaybı görüldü.

Sonuç: Analiz sonucunda 54 olgunun 41'inde, 22 yeni varyant olmak üzere toplam 39 varyant saptandı. Çalışmamızda OI'nin moleküler tanısında panel testinin YND tekniği ile çalışılmasının etkinliği, genotip-fenotip korelasyonu, genetik danışma ve preimplantasyon/prenatal tanının önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis imperfekta, yeni variant

SB-73

Mitokondriyal Hastalıklara Bütünsel Yaklaşım: Beş Aile Örneği

Asuman Gedikbaşı¹, Güven Toksoy², Meryem Karaca³, Mehmet Cihan Balci³, Çağrı Güleç², Seda Güneş³, Birsen Karaman³, Hülya Kayserili Karacabey⁴, Seher Başaran², Mübeccel Demirkol³, Gülden Fatma Gökçay³, Zehra Oya Uyguner²

¹İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler AD, Tıbbi Genetik BD

²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beslenme ve Metabolizma BD, İstanbul

⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

Amaç: Mitokondriyal hastalıklar, mitokondri işlevinde rolü olan genomik DNA (gDNA) ve mitokondriyal DNA (mtDNA) genlerindeki patojenik değişimler sonucu ortaya çıkar. Klinik heterojenite ve mitokondriyal genetiğin kompleks özellikleri tanısal güçlük oluşturur. Amacımız, takiplerinde mitokondriyal patolojisi olan farklı ailelerden beş olguda klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulguların entegre yaklaşımıyla yorumlanan yeni nesil dizi (YND) analizi sonuçlarının kesin tanıya katkısının değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya beş olgu ve üç olgunun birer etkilenmiş kardeşi dahil edildi. YND ile özgün geliştirilen fragmentasyon tabanlı mtDNA dizileme ve tüm ekzom dizileme (TED) çalışmaları, Thermo Scientific™ IonGeneStudio S5 Sistem platformunda yapıldı. Torrent server yazılımına aktarılan veriler, patolojiye özgü bir akış şeması oluşturularak incelendi.

Bulgular: TED ile beş farklı ailenin sekiz etkilenmiş olgusunda *TK2*, *POLG*, *EARS2*, *MICOS13*, *ECHS1*'de yedi farklı varyant saptandı. Sanger ile doğrulanan varyantlardan, beşi yanlış anlamlı, biri intronik biri de delesyon tipindeydi. *EARS2*'de c.319C>T (p.Arg107Cys) ve *ECHS1*'deki c.202G>A (p.p.Glu68Lys) toplumlarda çok nadir frekansta olup, *EARS2* novel c.1283delC ile ve *ECHS1* hastalık ilişkisi bilinen bir varyant trans allellerde otozomal resesif kalıtım modeli ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Tespit edilen varyantların genleri ve ilişkili fenotipleri, olguların klinik, radyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlarını destekledi. İki olguya ilaca erken erişim, bir aileye de preimplantasyon genetik tanı olanağı sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal Hastalık, Yeni Nesil Dizileme

SB-74

Kalıtısal kas hastalıklarında tüm ekzom dizileme yönteminin tanıya katkısı

Abdullah Sezer¹, Gülsüm Kayhan¹, Ayşe Savaş¹, Ercan Demir²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Kalıtısal kas hastalıkları (musküler distrofler ve konjenital miyopatiler) tanınabilir spesifik fenotiplere neden olabilirken çoğunlukla klinik ve genetik heterojenite göstermektedir. Tüm ekzom dizileme (WES) analizi birden fazla genin aynı anda değerlendirilebilmesi için güçlü bir tanı aracıdır. Burada kalıtsal miyopatili on iki hastanın WES analiz sonuçları sunulacaktır. Miyopatili hastalarda WES analizinin tanıya katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hasta bilgileri ve yöntem: İki ve 40 yaş aralığında toplam on iki hastanın dokuzu musküler distrofi ön tanısıyla diğer üçü çeşitli tiplerde miyopati ön tanılarıyla kliniğimize refere edildi. Hastalara normal array CGH analizini takiben WES analizi uygulandı.

Sonuçlar: On iki hastanın 9'unda, *CAPN3*, *COL6A1*, *DYSF*, *PLEC*, *SELENON*, *SLC25A4*, *TRAPPC11*, *TTN* genlerinde patojen/olası patojen varyant, iki hastada klinik önemi bilinmeyen varyant saptanmış olup bir hastada benign dışı varyant saptanmamıştır.

Tartışma: Daha önce yapılan benzer bir çalışmada; Limb-Girdle musküler distrofi ön tanılı 38 hastaya yapılan WES analizinde tanı oranı % 34 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise toplam 12 miyopatili hastanın 9'unda kliniği açıklayabilecek olası patojen/patojen varyant saptanmış olup tanı oranı % 75 olarak değerlendirilmiştir. Daha önceki çalışmalara göre yüksek olan bu oran bu çalışmadaki hasta sayısının az olması ve zaman içinde hastalık ilişkili gen sayısının artması ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Musküler distrofi, WES

SB-75

Novel CHKB ve SLC7A9 Mutasyonu nedeniyle Hipotoni-Sistinüri Sendromu Fenotipi Gösteren Nadir Olgu Sunumu

Mutlu Turan¹, Ahmet Cevdet Ceylan², Fatma Tuba Eminoğlu³

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Özet ve Bulgular: Hipotoni-sistinüri sendromu ön tanısıyla yönlendirilen hastaya mikrodizin analizi normal olarak sonuçlandırıldı. IDT xGen Exome Research Panel v2 kiti kullanılarak yapılan tüm ekzom dizileme analizinde CHKB geninde 1. intronda c.225-2A>T değişikliği ve SLC7A9 geninde c.1266_1267delGT (p.Leu424fs*63) heterozigot olarak saptandı. Yeni nesil teknolojilerin gelişmesi ile fenotipleri 'overlap' fenotiplerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tartışma ve Sonuç: CHKB geni, Fosfatidilkolin biyosentezinde görev alan 'Choline kinase-like' proteini kodlayan bir gendir. CHKB geni mutasyonları nadir bir otozomal resesif hastalık olan 'Konjenital musküler distrofi, megaconial tip (OMIM#602541) ile ilişkilendirilmiştir. Bu fenotipte, musküler distrofiye ek olarak, mikrosefali, nöromotor gelişme geriliği, neonatal başlangıçlı hipotoni, kardiyomiyopati gibi bulgular eşlik etmektedir. Literatürde 32 patojenik varyant bildirilmiştir, bunlardan 19 tanesi missense/nonsense, 5 tanesi splicing, 8 tanesi delesyon/insersiyondur. Bizim bildirdiğimiz değişiklik ise splicing etkisi göstermektedir ve literatürde bildirilmemiştir. Ayrıca SLC7A9 genindeki mutasyon da sistinüriye neden olmaktadır. Hastada saptanan iki değişiklik birlikte başka bir sendrom fenotipine neden olmakta ve 'overlap' etmesi bakımından önemlidir. Bileşik fenotipler teknolojinin yaygınlaşması ile daha sık karşımıza çıkmaktadır ve analiz sırasında akılda bulundurulması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: CHKB, SLC7A9

SB-76

Mutation Spectrum of *WT1* Gene in Males With Genital Abnormalities: Identification of a Novel Mutation

Esra Arslan Ateş¹, Sare Betül Kaygusuz²

¹*Diagnosis Center of Genetic Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.*

²*Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

Objective: Denys-Drash syndrome (DDS) is a rare genetic condition characterized by nephropathy, wilms tumor (WT) and disorder of sex development. Germline heterozygous *WT1* mutations are responsible from DDS. The aim of this study is to conclude genotypic and phenotypic characteristics of five DDS patients.

Materials-Methods: After evaluation of clinical history, pedigree, physical examination and imaging studies patients were screened for *WT1* gene via NGS and MLPA.

Results: Five patients, aged between 1-day and 17-years, having atypic genitalia were referred to our clinic. All patients had hypospadias, cryptorchidism and micropenis. In three patients nephropathy was present. In a patient WT with lung metastasis was detected at the age of 6. Two patients developed WT in first year of their lives (Table 1). Chromosome analysis showed normal 46,XY karyotype in all patients. Sequencing of *WT1* gene revealed two recurrent (Arg250Trp, p.Arg246X) and a novel mutation (p.Cys241Arg). In one patient exon 6 deletion was detected via MLPA analysis. Parental screening revealed that the mutations were de novo.

Conclusion: Approximately half of the *WT1* mutation carriers develop malignancy. Other clinical findings as genital abnormalities may be recognised at birth with a careful examination and helpful for early diagnosis before tumor development.

Keywords: Denys-Drash Syndrome, *WT1*

SB-77

Genetic analysis of a large Osteogenesis Imperfecta Family

Oğuz Çilingir, Ebru Erzurumluoğlu Gökcalp

Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Medical Genetics, Eskişehir Turkey

Osteogenesis imperfecta (OI) is a generalized connective tissue disorder characterized by skeletal system fragility and bone fractures caused by minor traumas. Approximately 85-90% of OI cases are caused by pathogenic variants of COL1A1 and COL1A2 genes and more than a thousand COL1A1 variants were associated with the disease thus far. Here, we report a COL1A1 variant, c.751G>A (p.Gly251Ser), detected in a large affected family and considered as pathogenic. We have examined seven family members who have osteoporosis, recurrent bone fractures, slight short stature, gray/blue sclerae, otosclerosis and hearing loss consistent with OI type I. The missense COL1A1 variant is at an amino acid residue where different pathogenic variants have been reported before. It was reported in a patient with OI type 4 as a de novo mutation previously in the literature. Multiple in silico analysis predicted it as damaging and the variant cosegregates with the disease in affected family members. Therefore the c.751G>A (p.Gly251Ser) change on COL1A1 gene is classified as “pathogenic” according to the ACMG criteria. It is the first time this variant being reported in multipl cases and we concluded that the results of this family would be helpful to interpret next generation sequencing of OI cases.

Keywords: COL1A1 gene, Osteogenesis imperfecta (OI)

SB-78

Tiroid hormon direnci olan hastalarda THRB gen mutasyonlarının araştırılması

Orhan Görükmez, Ali Topak

Bursa Yüksek İhtisas EAH, Tıbbi Genetik Birimi, Bursa

Amaç: Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonuna karşı azalmış duyarlılıkla karakterize klinik bir durumdur. Özellikle THRB (Tiroid hormon resptör beta) gen mutasyonlarından kaynaklanmakta ve genellikle otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bu çalışma ile THD ön tanısı olan hastalarda, THRB mutasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Birimi'nde, THD ön tanısı ile değerlendirilen ve Sanger dizileme yöntemi ile THRB tüm gen dizi analizi yapılan hastalar retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 33 hastanın 10'unda THD ile ilişkili THRB mutasyonu saptanmıştır. THRB geninin 7 ve 10. eksonları arasında yerleşimli olan mutasyonların tamamı heterozigot ve missense özellikteydi. İki olguda saptanan c.939G>A/p.Met313Ile ve c.1033G>C/p.Gly345Arg mutasyonları yeni (novel) iken diğerleri daha önce literatürde bildirilmişti.

Sonuç: Bu çalışma ile toplumda nadir olarak gözlenen THD kliniğine ve THRB mutasyon spektrumuna katkı sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Sanger, THRB

SB-79

A Recurrent SMAD4 Mutation Causing Familial Myhre Syndrome

Senol Demir¹, Esra Arslan Ateş¹, Bilgen Bilge Geçkinli², Ayça Aslanger³, Gözde Yeşil³, Ceren Alavanda², Hamza Polat², Pınar Ata², Ahmet Arman²

¹Diagnosis Center of Genetic Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Medical Genetics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

³Department of Medical Genetics, School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Objective: Myhre syndrome (MS; Omim:#139210) is an ultrarare connective tissue disorder characterized by short stature, characteristic facial features, mental retardation, autism, cardiac and skeletal system anomalies. Heterozygous mutations in SMAD4 gene have been associated with MS. Among 100 patients only one showed familial transmission due to reduced fertility. Our aim is to present the second family with three MS cases and to discuss the clinical and molecular findings.

Case: Two siblings at the ages of 11 and 8 were referred to our clinic because of intellectual disability, neurodevelopmental delay and dysmorphic features. They were born to nonconsanguineous parents after an uneventful pregnancy. Anthropometric measurements showed that weight was above 97th percentile. Physical examination revealed hypertelorism, strabismus, small mouth, prognathism, short neck and stiff skin. Metabolic tests, karyotype analysis and aCGH analysis were normal. With a prediagnosis of MS, SMAD4 gene was sequenced and heterozygous c.1486C> T (p.R496C) mutation was detected in both siblings. Father was carrying the same mutation with milder clinical findings.

Conclusion: In this study we reported three cases from the same family diagnosed as MS. Although reduced fertility is expected in MS patients, variable expressivity must be kept in mind and family screening and preimplantation genetic diagnosis options should be considered.

Keywords: Myhre syndrome

SB-80

22q11 mikrolelesyon sendromlu bireylerde bilgisayar tabanlı yüz analizi programlarının başarısı ve klinik bulguların araştırılması

Muhsin Elmas, Başak Göğüş

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı, Afyonkarahisar

Amaç: Çalışmanın amacı bilgisayar tabanlı, yapay zeka algoritması ile sendrom tanısı koyabilen Face2Gene isimli programın tanı koymadaki başarısını ve güvenilirliğini test etmektir. 22q11.2 mikrolelesyon sendromu şiddeti değişken bir klinik spektruma sahiptir. Sendromun spesifik dismorfik yüz bulguları(%90), konjenital kalp defektleri (olguların% 77'sinde), trunkus arteriosus, Fallot tetralojisi ve ventriküler septal defekt gibi başlıca konotrunkal malformasyonları içerir. Hastaların %75'inden fazlasında hipernazal konuşma, beslenme ve yutma güçlüğüne yol açabilen palatal anomaliler (örneğin yarık damak, yarık dudak ve damak, veloparangeal yetersizlik) görülür.

Gereç-Yöntem: Projemizde retrospektif arşiv taranarak 2014-2020 yılları arasında polikliniğimize başvurup yapılan genetik test sonucu 22q11 mikrolelesyon kesin tanısı koyulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların yüz ön fotoğrafları Face2Gene programı ile taranarak programın sendromu tanıma başarısı tespit edilecektir. Ayrıca hastaların prenatal natal ve postnatal döneme ait yaklaşık 20 civarı klinik parametresi araştırıldı.

Bulgular: 10 adet kesin tanıli Down sendromlu birey ile 10 adet kesin tanıli 22q11 mikrolelesyon sendromlu hastanın ön yüz fotoğrafları Face2Gene programına yüklenerek analiz edildi. Bunun sonucu olarak Down sendromu ile 22q11 mikrolelesyon sendromlu hastaların yüz bulgularına dayalı tanıda yeni nesil fenotipleme programının(Face2Gene) anlamlı bir başarısı saptandı(P:0,013).

Sonuç: Yeni nesil yapay zeka tabanlı fenotipleme programları tanı açısından hekimlere oldukça yol göstermektedir. Gelecekte öneminin daha çok artacağını düşünmekteyim.

Anahtar Kelimeler: 22q11 mikrolelesyonu, Face2Gene

SB-81

Alport sendromlu 15 olgunun klinik ve moleküler bulguları

Ayça Dilruba Aslanger¹, Zeynep Nagehan Yürük Yıldırım², Güven Toksoy¹, Bağdagül Yavaş Aksu², Durmuş Durmaz¹, Ayşe Pınar Göksu Çetinkaya², Tuğba Kalaycı¹, Emine Özlem Çam Delebe², Volkan Karaman¹, Sevgi Yavuz³, Alev Yılmaz², Zehra Oya Uyguner¹

¹İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Nefroloji BD, İstanbul

³Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Alport Sendromu (AS) hematurî, proteinüri, sensörinöral işitme kaybı, göz anomalileri ve ileri yaşta böbrek yetersizliği ile karakterize ilerleyici böbrek hastalığıdır. Otozomal resesif ve dominant formları COL4A3/COL4A4, X'e bağlı formu ise COL4A5 ile ilişkilidir. Bu çalışmada bu kollajen genlerinde varyant saptanan olguların klinik ve moleküler bulgularının irdelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 2018-2019 yıllarında pediyatrik yaş grubunda hematurî ve/veya proteinüriyle başvuran 9'u kız 6'sı erkek 15 olgu ile 27 aile bireyi dahil edildi. AS ve nefrotik sendroma özgün tasarlanmış 30 gen içeren yeni nesil dizileme paneli yapıldı. İndeks olgularda saptanan ilişkili/olası ilişkili varyantların Sanger dizi analizi ile aile segregasyonu değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 3'ünde (%20) COL4A3'de, 4'ünde (%27) COL4A4'de ve 8'inde (%53) COL4A5'de ilişkili/olası ilişkili varyantlar saptandı. COL4A3'deki c.871G>C (p.Gly291Arg), COL4A4'deki c.1706G>C (p.Gly569Glu), c.2039G>A (p.Gly680Asp), c.2159C>A (p.Pro720Gln) ve COL4A5'deki c.1285G>A (p.Gly429Arg), c.2050G>A (p.Gly684Arg), c.3119_3120insG (p.Glu1041Glyfs*27), c.3554G>A (p.Gly1185Asp), c.3762_3763insT (p.Gly1255Trpfs*33) değişimleri ilk kez bu çalışmada gösterildi. 3 varyantın gonadal mozaizmi dışlayamamak ile birlikte de novo değişimle oluştuğu anlaşıldı.

Sonuç: Mikroskopik hematurî ve/veya proteinüri bulguları ile başvuran ve ileri yaşta böbrek yetersizliği gelişebilen AS olgularında genetik etyopatogenezin aydınlatılması özellikle ailevi olgularda etkilenmiş bireylerin klinik bulgular başlamadan izleme alınmasına faydalı olacaktır. Ayrıca çalışmamızda AS'ye neden olduğu saptanan 9 yeni varyant kollajen genlerinin genotip-fenotip bilgisine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alport sendromu, novel varyant

SB-82

MED12-related disorders: A fourth phenotype with intellectual disability and speech delay

Pelin Özyavuz Çubuk¹, Sanem Ayça²

¹Haseki Training and Research Hospital, Medical Genetics Department, İstanbul, Turkey

²Haseki Training and Research Hospital, Pediatric Neurology Department, İstanbul, Turkey

MED12-related genetic syndromes are; Opitz-Kaveggia(FG,MIM:305450), Lujan-Fryns(MIM:309520) and X-linked inherited OHDO Syndrome(MIM:300895). A fourth phenotype which is characterized by speech delay, intellectual disability and minor dysmorphic findings associated with the *MED12* mutations has recently been described.

A 7-year-old male patient presented with microcephaly, intellectual disability, speech delay, hypospadias and minor dysmorphic facial features. Facial features included microcephaly, brachycephaly, upsweep, thin eyebrows, hypotelorism, downslanting palpebral fissures, nasal bulbous tip, thin upper lip, straight filterum, spaced teeth, red fingertips, hypotenar atrophy and hypospadias. Her mother was also complaining of memory loss. Clinical exome sequencing (IDT xGen Exome Research panel, Japan) was performed and the obtained variants were classified according to ACMG2015 criteria. As a result, hemizygous NM_005120.2:c.4147G> A,p.A1383T pathogenic variant was detected in *MED12* gene. Segregation analysis revealed that his mother was at heterozygous state.

The patient shared some features of FG syndrome, including upsweep and speech delay. However, the current clinical findings of patient didn't meet the diagnostic criteria of any of the syndromes defined for *MED12*.

The presented case confirms the presence of a fourth *MED12*-related disorder characterized by intellectual disability, speech delay and mild dysmorphic symptoms. In addition, mild clinical findings related to short-term memory loss can be observed in heterozygous females.

Keywords: MED12, c.4147G>A

SB-83

Musküler Distrofi Tanılı Bir Ailede Novel TRIM32 Mutasyonu

Onur Tokgün, Pervin Elvan Tokgün

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Denizli

Amaç: Musküler distrofi ilerleyici kas güçsüzlüğü ve zayıflığı ile karakterize hereditör bir grup hastalıktır. Musküler distrofilere farklı kalıtım modelleri ile geçiş gözlenebilmektedir. TRIM32 geni miyozin ve argonat-1 ile etkileşim gösteren bir E3 übikitin ligazdır. Gen 2 ekzondan oluşup 653 aminoasidi kodlamaktadır. TRIM32 genindeki mutasyonların limb-girdle musküler distrofi tip 2H ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada 4 çocuğu musküler distrofi tanısı almış 5 çocuklu bir ailenin klinik ekzom yöntemiyle mutasyon analizi gerçekleştirmek amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Klinik ekzom çalışması SOPHIA Genetics Clinical Exome Solution kit kullanılarak Illumina platformunda gerçekleştirilmiştir. SOPHIA DDM veritabanı kullanılarak musküler distrofi fenotipi ile ilişkili 73 gen analiz edilmiştir. Mutasyonların patojenite derecelendirmeleri in-siliko algoritmalar (SIFT, Polyphen2, MutationTaster) ve online veritabanları (ClinVar) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Musküler Distrofi tanısı almış 4 çocukta ekzon 2'de muhtemel patojenik homozigot R576H mutasyonu saptanmıştır. Anne ve babada R576H mutasyonu heterozigot olarak saptanmış olmakla birlikte musküler distrofi tanısı almamış olan çocukta ise mutasyon saptanmamıştır. Ailede musküler distrofilerle ilişkili bakılan diğer genlerde herhangi bir patojenik/muhtemel patojenik değişim saptanmamıştır.

Sonuç: Literatürde miyopatilerle ilişkili olarak tanımlanmış bazı TRIM32 mutasyonları bulunmasına rağmen saptadığımız R576H mutasyonunu gösteren herhangi bir çalışma yer almamaktadır. Çalışmaya konu olan ailemiz bu mutasyona sahip ilk vakalardır.

Anahtar Kelimeler: Musküler distrofi, TRIM32

SB-84

Williams-Beuren Sendromu Tanısı Konulan 3 Olgunun Kardiyovasküler Bulguları

Tuğçe Duran¹, Fahrettin Duymus², Deniz Esin², Betül Maden², Büşra Göksel Tulgar², Ebru Marzioğlu Özdemir², Nadir Koçak², Ahmet Sert³

¹KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya

Williams-Beuren sendromu 7q11.23 kromozomundaki elastin geninin mikrolelesyonu sonucu oluşan periyüzü görünümünde dismorfik bulgular, mental retardasyon, doğuştan kalp hastalığı, büyüme geriliği, idiyopatik hiperkalsemi, renal anomaliler, göz, işitme, diş ve iskelet sistemi anomalileri, arkadaş canlısı kişilik yapısı ile karakterize konjenital, multisistem bir hastalıktır.

Sendrom, 1961’de Williams tarafından supravalyüler aort darlığı, mental retardasyon anormal yüz görünümü olan dört hastada bildirilmiştir.

Çocukluk çağında dismorfik yüz görünümü ve mental retardasyon olan hastalarda kalpte üfürüm varsa Williams sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Yapısal kalp hastalığı hastaların %80’inde ortaya çıkar. Hastalıkta vasküler patolojiden elastin geni sorumludur. Elastin bağ-doku ve kas iskelet sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için zorunlu bir gendir. Bu niteliğinden ötürü Williams sendromunda görülen yüz ifadesi dahil tüm kas-iskelet sistemi ve kalp-damar anomalilerinin temel sebebinin Elastin yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Bu sendromda En sık kardiyovasküler anormallik supravalyüler aort darlığıdır.

Williams sendromu düşünülen bütün hastalarda Kardiyovasküler anomaliler morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi olduğu için. Kardiyolojik sistem muayenesi hastanın şikayeti olmasa dahi planlanmalıdır. Böylece eşlik eden kardiyovasküler anormallikler erken dönemde tespit edilebilir.

Bu bildiride nadir görüldüğü için farklı anormal ekokardiyografik bulgulara sahip Williams-Beuren Sendromu tanısı konulan üç olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: mikrolelesyon sendromları, Ekokardiyografik bulgular

SB-85

Targeted next generation sequencing analysis of 30 Turkish patients with inherited cardiomyopathies

Elçin Bora¹, Ayça Yıldız Bulut¹, Ebru Özpelit², Emin Evren Özcan², Ahmet Okay Çağlayan¹, Ayfer Ülgenalp¹

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Objective: Cardiomyopathy refers to a disease of the heart muscle related to structural and functional abnormalities. Affected individuals are predisposed to sudden cardiac death, which gives a great importance to determine the underlying genetic etiology. Thus, cascade family screening detects asymptomatic family members and provides appropriate clinical management. Here, we present the targeted next generation sequencing(NGS) cardiomyopathy panel analysis results of 30 patients with suspected inherited cardiomyopathy.

Materials-Methods: From January to December of 2019, 30 adult patients with primary cardiomyopathies(18 hypertrophic cardiomyopathy, 6 dilated cardiomyopathy, 1 arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, 5 left ventricular noncompaction) were analyzed by targeted NGS panel that includes 52 genes.

Results: Pathogenic variants were found in 9(30%) out of the 30 patients in *MYBPC3*, *TNNT2*, *LAMP2*, *TTN*, *MYH7*, *TNNI3* and *PKP2* genes. Of note, *LAMP2*(NM_001122606.1: c.79delT) and *PKP2*(ENST00000070846.10:c.939delC) variants were novel. In addition, variants of uncertain significance were detected in 15 cases(50%). After genetic counseling, additional eight asymptomatic individuals were screened and two out of eight individuals were detected as mutation carriers.

Conclusion: We aimed to contribute to the literature by presenting a one year cohort from the Aegean region. Further, the importance of genetic diagnosis of patients with cardiomyopathy is emphasized and two novel pathogenic variants are reported.

Keywords: inherited cardiomyopathy, targeted next generation sequencing

SB-86

Novel splicing mutation in *RAB3GAP1* Gene and microduplication of 3q29 in a patient with Warburg Micro syndrome

Bilgen Bilge Geçkinli¹, Ayberk Türkyılmaz², Ceren Alavanda¹, Güneş Sager³, Esra Arslan Ateş⁴, Ahmet Arman¹

¹Department of Medical Genetics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

²Department of Medical Genetics, School of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey.

³Department of Pediatric Neurology, Kartal Lutfi Kırdal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

⁴Diagnosis Center of Genetic Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Objective: Warburg Micro syndrome (WARBM) is a rare autosomal recessive syndrome characterized by brain, eye and endocrine system anomalies. Major findings are microcephaly, microphthalmia, congenital cataracts, optic atrophy, mental retardation and hypogonadism. Four genes related to WARBM are *RAB3GAP1*, *RAB3GAP2*, *RAB18* and *TBC1D20*. These genes encode Rab proteins which have a key role in neurodevelopment.

Materials-Methods: 3- year -old girl presented with hypotonia, epilepsy, microcephaly, congenital cataracts, and dysmorphic features. Parents were nonconsanguineous. Her dysmorphic features were a prominent forehead with bitemporal narrowing, short neck, short- upslanting palpebral fissures, microphthalmia, small mouth, highly arched palate and micrognathia. Overlapping toes and clinodactyly were seen. She had optic atrophy. Cranial MRI revealed cerebral atrophy and corpus callosum hypoplasia. A-CGH analysis showed maternally inherited 1.7Mb microduplication of 3q29. *RAB3GAP1* gene was sequenced by Next Generation Sequencing. Total mRNA from blood was converted to cDNA by Reverse Transcriptase. PCR was performed by suitable primers. The PCR products were analysed by agarose gel electrophoresis.

Results: A homozygous c.2606+1G>A novel splicing mutation was detected. Agarose Gel Electrophoresis analysis showed that exon 21 was deleted.

Conclusion: Novel splicing mutation seen in our patient disrupted splicing. Microduplication 3q29 has not been reported previously with WARBM.

Keywords: Warburg Micro Syndrome, Microduplication of 3q29

SB-87

A novel mutation in *CRLF1* gene: Its contribution to phenotype-genotype correlation in Crisponi syndrome/Cold-Induced Sweating Syndrome

Hatice Koçak Eker, Özgür Balasar, Müşerref Başdemirci

Konya City Hospital, Genetic Diseases Diagnosis Center, Konya, Turkey

Objective: Crisponi syndrome (OMIM#272430), infantile version of cold-induced sweating syndrome (CISS), is an autosomal recessive disease characterized by muscular contractions at birth, intermittent hyperthermia, facial abnormalities and camptodactyly, feeding and respiratory difficulties. Affected children sweat a lot when ambient temperatures are below 18 to 22 °C. The disease is caused by mutations in the *CRLF1* or in the *CLCF1* gene. Here we present 1,5 years old boy. In history; he had developmental delay, feeding difficulties, apneic spells. In clinical evaluations; strabismus, dilated esophagus, cryptorchidism, patent ductus arteriosus, and polyneuropathy were detected in addition to characteristic features of the syndrome. His family history was very meaningful. We report this case because to be rare and likely to contribute to phenotype-genotype correlation.

Materials-Methods: Whole Exome Sequencing (WES) analysis was performed.

Results: c.531G>A homozygous mutation was detected at *CRLF1* gene (NM_004750.4) by WES analysis. Both parents were detected as heterozygous.

Conclusion: This variation has not been described before. It is likely pathogenic according to in silico mutation tools. Since the first description of CISS in 1996, it has been described in 40 patients. New cases are needed to find out if the extra findings in our case are related to de novo mutation.

Keywords: Crisponi, *CRLF1*

SB-88

Stuve – Wiedemann Sendromu, LIFR Geninde Yeni Bir VaryantHalil Özbaş¹, Kuyaş Hekimler Öztürk¹, Serpil Özbaş²¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana bilim Dalı, Isparta²Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Isparta

Stuve – Wiedemann Sendromu (SWS), boy kısalığı, iskelet anomalileri, uzun kemiklerin eğilmesi, osteoporoz, eklem kontraktürleri, epizodik hipertermi, sık solunum yolu enfeksiyonları, beslenme sorunları ile karakterize ve genellikle erken ölümlü sonuçlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalık kromozom 5p13 üzerindeki Lösemi İnhibitör Faktör Reseptör geni (LIFR) mutasyonundan kaynaklanır.

Probant 27 yaşındaki annenin 3. Gebeliğinden (G3P3Y3) 3080 gr C/S ile doğan erkek bebek. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Postnatal 2. Günde konjenital pnömoni nedeniyle entübe olarak takip edilirken genetik konsültasyonu ile tarafımızdan değerlendirildi. Kromozom analizi, moleküler karyotip analizi ve moleküler testlerde, CFTR gen analizi sonucu normal bulundu. Hasta sekizinci aya kadar oksijen desteğine ihtiyaç duymaktaydı. Hasta 10 aylık olmasına rağmen emeklemediği ve orta derecede hipotoni olduğu görüldü. WES analizi yapıldı LIFR geninde homozigot c.835T>C varyantı tesbit edildi. Bulunan varyant sanger dizi analizi ile doğrulandı. SWS tanısı ile takip edilen hastanın takibinde alt ekstremitelerde özellikle tibia da belirgin olmak üzere uzun kemiklerde kalınlaşma ve eğilme tesbit edilirken daha önceden fark edilmeyen sağ radius ve ulna distalinde kırık tesbit edilerek ortopedi kliniğine devredildi.

Destek tedaviler ve uygun genetik danışmanlığı sağlamak için benzer hastalığı olan bebekleri daha erken teşhis etmek çok önemlidir. Özellikle akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda yeni doğan kliniklerinde ayırıcı tanıda Stuve – Wiedemann Sendromu unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Stuve – Wiedemann Sendromu, LIFR Geni

SB-89

MECP2 Spektrumundan Etkilenmiş 27 Olgunun Klinik ve Moleküler BulgularıTuğba Kalaycı¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Umut Altunoğlu², Güven Toksoy¹, Esma Nur Konur¹, Şahin Avcı², Volkan Karaman¹, Birsan Karaman¹, Gözde Yeşil², Hülya Kayserili¹, Zehra Oya Uyguner¹¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: MECP2-ilişkili fenotipler dişilerde tipik/atipik Rett sendromundan (RTT) hafif öğrenme güçlüğüne kadar değişkenlik göstermekte, erkeklerde genellikle neonatal ensefalopati veya ağır sendromik/nonsendromik bilişsel gerilik ile seyretmektedir. RTT seyrinde sırasıyla regresyon, durağanlık ve kötüleşme evreleri görülmektedir. Sıklığı dışı doğumlarda 1/15-20000 olup fetal letalite nedeniyle erkeklerde çok nadirdir.

Materyal-Metod: Çalışmamızda 2006-2020 yıllarında değerlendirilen, tipik/atipik RTT ve epileptik ensefalopati kliniğine sahip, karyotip sonucu normal, 25 dişi ve 2 erkek olgunun MECP2 Sanger dizileme ve multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) analizi sonuçları retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Dişi olguların 3'ü atipik, 22'si tipik RTT, erkek olgular ise tipik RTT ve epileptik ensefalopati fenotiplerindeydi. Ortalama ilk bulgu yaşı 12 ay (0-19 ay), moleküler tanı yaşı 4^{2/12} yaştı (22 ay-17^{10/12} yaş). Durağan dönemdeki 2 atipik, kötüleşme dönemindeki 3 tipik RTT dişi olgu ve epileptik ensefalopatisi olan erkek olgu haricinde olgular regresyon döneminde tanı almışlardı. Olguların 13'ünde anlamsız, 7'sinde yanlış anlamlı, 6'sında delesyon, 1'inde insersiyon-delesyon tipi değişim saptanmıştı. İki olguda 2 novel değişim saptandı.

Sonuç: Atipik RTT olguları ve 2 erkek olgunun geç tanı almasından yola çıkarak otizm spektrum bozukluğu ve özellikle erkeklerde epileptik ensefalopati kliniğinde MECP2 spektrumunun akılda tutulmasının tanıdaki gecikmeyi önleyeceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: MECP2, Rett Sendromu

SB-90

Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Fenotipik Değişkenlik; Bir Aile Çalışması

Berna Sevim¹, Hande Nur Cesur Baltacı¹, Aslihan Kiraz², Sadiye Ekinci¹, Hatice Ilgın Ruhi¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Laboratuvarı

Geniş bir klinik spektrumu kapsayan cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB); cinsiyet kromozomu anormallikleri, 46,XX CGB ve 46,XY CGB olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. 46,XY CGB'nin %10-20'sinden Steroidojenik faktör-1'i (SF-1) kodlayan NR5A1 geni sorumlu olup, 46,XX CGB'nin gelişiminde de rol oynamaktadır.

Burada penoskrotal hipospadias ve labioskrotal füzyon nedeniyle bölümümüze yönlendirilen 3,5 aylık bir olguyu sunuyoruz. Olgunun aile öyküsünde 46,XY karyotipli, doğumda kuşku genitalyası olan bir kardeşinin olduğu öğrenildi. Kromozom kuruluğu 46,XY olarak belirlenen olgumuzun SRY genine yönelik yapılan FISH ve moleküler analizleri normal olarak değerlendirilmiştir. Olguda cinsiyet gelişim bozukluklarına yönelik yapılan panel sonucunda NR5A1 geninde heterozigot c.119C>G (p.T40R) varyantı saptanmıştır. Aile bireylerine yapılan sekans analizinde probandin annesinde ve kardeşinde de aynı varyant heterozigot olarak saptanmıştır.

Saptanan değişiklik literatürde daha önce benzer fenotipik bulguları olan bir vakada daha tanımlanmıştır. Proteinin DNA'ya bağlanma bölgesinde yer alan bu mutasyon SF-1'in DNA-bağlanma afinitesini değiştirerek transkripsiyon regülasyonu fonksiyonunu bozabilir. Aynı varyantın CGB yakınması olmayan 37 yaşındaki annede de saptanması, penetrans eksikliği ya da 46,XX CGB'deki fenotipik değişkenlik olarak yorumlanabilir.

Reproduktif sistem gelişiminde önemli rol oynayan NR5A1 geninde saptanan varyantların 46,XY ve 46,XX bireylerde, hatta intrafamilial durumda bile oldukça geniş bir fenotipik spektrum gösterdiği bilinmektedir. NR5A1 gen analizi CGB tanı algoritmasında ön sıralarda yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozuklukları, NR5A1

SB-91

Yeni nesil dizileme teknolojilerin polinöropatilerin genetik etiolojisinin aydınlatılmasındaki önemi

Mehmet Buğrahan Düz¹, Birgül Baştan Tüzün²

¹Sağlık Bilimler Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

²Sağlık Bilimler Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Charcot-Marie-Tooth (CMT) motor ve/veya duyuşal periferik sinirlerin etkilendiği, kas güçsüzlüğü ve atrofinin ile karakterize bir grup hastalıktır. Hastaları yaklaşık %60'ında PMP22 gen delesyon/duplikasyonları tespit edilmektedir. Bunun yanı sıra günümüzde 70'den fazla genin CMT'ye yol açtığı bildirilmiş olup 8 gen sık mutasyon tespit edilen genler olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışma periferik ilerleyici nöropati ve yürüyüş bozukluğu olan hastaların moleküler genetik etiyojilerinin belirlenebilmesi amacıyla yapıldı.

Gereç-Yöntem: CMT ön tanısı ile takip edilen PMP22 gen mutasyonu negatif olan 6 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara klinik ekzom dizileme yapıldı ve literatürde CMT ile ilişkili olan genler filtrelenerek analiz edildi.

Bulgular: 5 hastada farklı genlerde (MPZ, SH3TC2, GJB1, MME1 ve KIF1B) patojenik/olası patojenik değişiklik tespit edildi. Mutasyon saptanan MPZ, SH3TC2 ve GJB1 genleri sık mutasyon saptanan genler kategorisindeydi. Ayrıca SH3TC2, MME1 ve KIF1B genlerinde bulunan değişiklikler daha önce literatürde bildirilmemişti. KIF1B geninde tespit edilmiş varyant dışındaki diğer değişikliklerin hastaların klinik bulgularını açıkladığı görüldü.

Sonuç: KIF1B geninde bulunan değişikliğin klinik tabloyu tam açıklamaması CMT'nin heterojen bir hastalık olması ile ilişkilidir. Klinik ekzom dizileme panelinin kullanımı ile polinöropatinin etiyojisi açıklandı. Yeni nesil dizileme teknolojileri, genetik ve klinik açıdan heterojen bir hastalık olan CMT'nin moleküler genetik etiyojinin aydınlatılması ve hastaların kapsamlı genetik danışma alınmasına imkân sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: polinöropati, Charcot-Marie-Tooth yeni nesil dizileme

SB-92

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda incelenen santral hipogonadizmli hastaların tüm ekzom dizileme (WES) analizi sonuçları

Mustafa Hakan Demirbaş¹, Gülsüm Kayhan¹, Peyami Cinaz², Mehmet Muhittin Yalçın³, Esra Döğher², Emriye Ferda Perçin¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş: Santral hipogonadizm, gonadotropin salgılanmasındaki defektlerden kaynaklanan gecikmiş puberte ve/veya infertilite ile karakterize bir klinik olup kombine pitüiter hormon eksikliğinin bir komponenti olabileceği gibi izole gonadotropin eksikliğine bağlı idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) şeklinde de görülebilir. Burada santral hipogonadizmi bulunan on hastanın WES analiz sonuçları sunulacaktır.

Materyal-Metod: Klinik olarak tanı konulmuş, karyotip ve array-CGH analizleri normal olan üç panhipopitüitarizm ve yedi IHH hastası WES analizi ile değerlendirildi. Hastalarda IHH ve kombine pitüiter hormon yetmezliğine sebep olan güncel OMIM ve HPO genleri analiz edildi. Filtrelenen varyantların patojenite sınıflandırılması ACMG 2015 kriterlerine göre yapıldı.

Sonuç: Üç IHH hastasında sırasıyla *SOX3*, *ANOS1* ve *FGFR1* genlerinde patojen varyant saptandı. Altı hastada klinik önemi belirsiz varyant (VUS) saptandı. Bunlardan ikisi ebeveyn çalışmasıyla sınıflandırılması değişebilecek VUS varyantlar olup, biri panhipopitüitarizm hastasında diğeri IHH hastasında saptandı. Bir IHH hastası normal bulundu.

Tartışma: IHH moleküler tanısında yeni nesil dizilemenin tanısallık verimi %37 dolayındadır. Bu çalışmada IHH grubunda tanı oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Bir IHH hastasında *SOX3* geninde patojen varyant saptanmıştır. *SOX3* mutasyonlarının kombine pitüiter hormon eksikliği veya izole büyüme hormonu eksikliğine sebep olduğu bilinmektedir. Fakat son zamanlarda *SOX3* mutasyonlarını IHH ile ilişkilendiren bildirimler de mevcuttur. Burada sunulan *SOX3* mutasyonlu IHH vakası *SOX3* mutasyonlarının fenotipik spektrumuna katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: santral hipogonadizm, hipogonadotropik hipogonadizm

SB-93

Nöromotor gerilik, mental retardasyon, dismorfizm ve kaşıntı ile seyreden bir hastada WDR83OS geninde homozigot anlamsız mutasyon: Yeni sendrom?

Alper Gezdirici¹, Davut Pehlivan²

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul

²Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX.

Amaç: Burada aralarında 1. derece kuzen evliliği olan çiftin dördüncü çocuğunda nöromotor gerilik, mental retardasyon, hafif dismorfizm ve kaşıntı şikayeti olması nedeniyle genetik etiyolojik nedeni saptamayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Birçok araştırmaya rağmen hastaya spesifik bir tanı konulamadığından hastada otozomal resesif bir tek gen hastalığı ön planda düşünülerek genetik etiyolojiyi aydınlatmak adına tüm ekzom dizileme (WES) planladık.

Bulgular: WES sonucunda; hastada WDR83OS geninde c.C235T (p.Q79*) homozigot varyant tespit ettik. Aile içi segregasyon çalışması ile de her iki ebeveynin bu varyantı heterozigot olarak taşıdığını tespit ettik.

Sonuç: WDR83OS geni, OMIM'de daha önce herhangi bir mendelian hastalığı ile ilişkilendirilmemiştir, pediatrik kolestatik karaciğer hastalığı ile ilgili bir makalede bir ailede bizim hastamıza benzer fenotipe sahip olan 3 çocuğunda bu gende homozigot varyant bildirilmiştir. Bu hastalar bizim vakamıza çok benzer fenotipik özelliklere sahip olduğundan, WDR83OS geninin DD / ID, dismorfizm ve hiperkolanemi ile seyredeb yeni bir mendelian hastalıktan sorumlu olduğuna kuvvetle inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nöromotor gerilik, Kaşıntı

SB-94

Kutis Laksa tip 2D ve ATP6V1A geninde yeni bir mutasyon

Selcan Zeybek, Füsün Düzcan

İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İzmir

Kutis laksa tip 2D (#617403), 2014 yılında Asbeck ve ark. tarafından tanımlanmış, elastik olmayan gevşek deri, yaşla iyileşen kırışık cilt, anormal yağ dağılımı, katarakt ve kardiyovasküler tutulum ile karakterize oldukça nadir görülen bir bağ doku hastalığıdır. Marfanoid görünüm, santral sinir sistemi anomalileri, epilepsi, nöromotor gelişim geriliği ve ürogenital anomaliler tabloya eşlik edebilir. ATP6V1A genindeki biallelik mutasyonlar hastalığa sebep olmaktadır.

Çocuk sahibi olmayı planlayan 1 yıldır evli 29 yaşında erkek hasta genetik danışmanlık için polikliniğimize başvurdu. Fasiyal dismorfizmi, gevşek ve kırışık derisi, anormal yağ dağılımı, marfanoid görünümü mevcuttu. Doğum sırasında gelişen tek taraflı brakial pleksus palsisi ve bilateral katarakt nedeniyle operasyon öyküsü dışında geçmiş tıbbi öyküsünde özellik yoktu. Anne ve babası 1. kuzendi. Eşi ile aynı köydendi. Hastanın periferik kanından yapılan tüm eksom dizi analizinde ATP6V1A geninde c.1169G>T (G390V) değişimi homozigot olarak saptandı.

Literatürde daha önce 4 olguda bildirilmiş olan ATP6V1A mutasyonlu kutis laksa tip 2D'li hastaların klinik bulguları olgumuz üzerinden karşılaştırılarak detaylandırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: ATP6V1A, Kutis laksa

SB-95

LGMD2R fenotipine MST1/2 kinaz inhibitörünün etkisi

Sezen Güntekin Ergün, Pervin Dinçer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Limb Girdle Müsküler Distrofiler (LGMD) özellikle iskelet kaslarını etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Grubumuzun daha önce yaptığı bir çalışmada, LGMD hastalığına sahip bir hastada DES (Desmin) geninde bulunan c.1289-2A>G mutasyonunun desminin lamin B bağlanma bölgesine denk geldiği gösterilmiş ve hastalığın bu tipi LGMD2R (MIM 601419) olarak tanımlanmıştır. Bundan sonraki çalışmalarda bu fenotipin mekanotransdüksiyon hasarı sonucu ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (yayınlanmamış veri). İskelet kasında, kas kütlesinin artması için gerekli olan en önemli faktörlerden birinin mekanik yükleme olduğu bilinmekle beraber hangi moleküler yolların bu süreçte görev aldığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Mekanik yüklemde son yıllarda Hippo yolağında görev aldığı bilinmektedir. Mekanik yüklemde en çok etkilenen YAP proteini ise bu yolağın en alt basamağında bulunmaktadır. Çalışma grubumuzun konuyla ilgili henüz yayınlanmamış verileri, LGMD2R fenotipine sahip hastanın hücrelerinde YAP aktivitesinin düşmesi ile birlikte, mekanik yüklemeye cevap oluşmakta ancak bu cevap yüklemeye karşı koymaya yeterli olmamakta şeklinde özetlenebilir. Sunulan çalışmamızın amacı, Hippo yolağında görevli MST1/2 kinaz inhibitörü olduğu bilinen bir molekülün etkisinin bu hastalıkla ilişkisini göstermektir. Elde ettiğimiz sonuçlar, bu molekülünün rejenerasyonu tetiklediğini işaret etmektedir. Hem literatür hem de ön verilerimiz beraber değerlendirildiğinde YAP proteini tedaviler için iyi bir hedef olabilir ve mekanizmanın daha iyi anlaşılması için YAP'ın daha detaylı olarak çalışılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hippo yolağı, LGMD2R

SB-96

A novel missense mutation, in the *UBE2A* gene Causes Intellectual Disability in the Large X-Linked Family

Saide Betül Arslan Satılmış¹, Emin Emre Kurt³, Ebru Perim Akçay², Ali Sazci², Ahmet Cevdet Caylan³

¹Department of Medical Genetics, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Medical Biology, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

³Department of Medical Genetics, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

Background: The X-linked Intellectual Disability type Nascimento (XIDTN) is a disorder of ubiquitin proteasome pathway of protein degradation controlled by *UBE2A* gene. The disease characterized by intellectual disability, speech impairment, dysmorphic facial features, skin, and nail anomalies and often seizures. Eight affected males who have intellectual disability and speech disorder in four-generations family were examined.

Methods-Results: Several methods were used for molecular diagnosis. Conventional karyotype analysis, and array comparative genomic hybridization analysis were normal. Subsequently, whole exome sequencing was revealed a novel missense mutation of *UBE2A* gene (c.182A>G (p.Glu61Gly) NM_003336.3). Seven affected individuals and nine carriers were diagnosed in the same family by Sanger sequencing.

Conclusions: We identified the mutation causing intellectual disability in this large family and demonstrated the phenotypic effects of the same mutation. Our cases illustrated that dysmorphic features can be seen mildly, intellectual disability and speech disorder are common features in XIDTN. The structure and function of the gene will be better understood with the novel *UBE2A* mutation. The genotype-phenotype correlation in XIDTN and phenotypic variations revealed with literature review.

Accordingly, XIDTN should be considered at individuals who are suffered from intellectual disability, speech disorders and exhibiting X linked pedigree pattern.

Keywords: Intellectual disability, *UBE2A*

SB-97

***TGFB1* geninde Genom Düzenleme Tekniği ile Oluşturulan Varyasyonların Zebra Balığı Korneasındaki Fenotipik Etkilerinin İncelenmesi**

Fulya Yaylıoğlu Tuncay¹, Beril Talim², Pervin Rukiye Dinçer³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Zebra balığında tek kopya olan *tgfb1* geninde CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak 124. arjinin rezidüsünde varyasyon oluşturulması ve varyasyon sonucunda zebra balığı korneasında meydana gelecek patolojik değişimlerin erişkin zebra balığında incelenerek insan kornea distrofilerine yönelik in vitro model oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: *Tgfb1*'de hedefteki arjinin rezidüsünü kodlayan bölgeye özgü CRISPR/Cas9 genom düzenleme araçları ve homoloji bağımlı tamir mekanizması için hedefte yanlış anlamlı mutasyon taşıyan ssODN'ler tasarlanmıştır. Zebra balığı embriyolarına yapılan enjeksiyonlar sonrası embriyolarda DNA'da kırık oluşumu T7 endonükleaz enzim 1 ile kesim analizi (T7EI) ve DNA dizileme ile incelenmiştir. Hedefteki nükleotit değişikliği içinse restriksiyon enzimi ile kesim analizi (RFLP) kullanılmıştır. Hedefte uygun değişikliğe sahip zebra balıklarından heterozigot F1 jenerasyonu elde edilmiş ve bu balıkların erişkin dönemde ötanazi sonrası korneaları histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: *Tgfb1*'de hedef bölgedeki değişiklik homolog olmayan uç birleştirme tamir mekanizması ile oluşturulmuş olup hedef arjinin amino asidini ortadan kaldıracak şekilde p. Ser115_Arg117delinsLeu varyasyonu elde edilmiştir. Varyasyonu heterozigot olarak taşıyan 3 ve 12 aylık zebra balıklarının gözlerinde ışık mikroskobu ile yapılan histolojik incelemelerde hematoksilin eosin, masson trikrom ve kongo kırmızısı ile boyamada birikim saptanmamıştır.

Sonuç: *Tgfb1*'de kornea distrofilerine neden olan 124. arjinin rezidüsünü zebra balığı genomunda ortadan kaldıran ilk çalışmadır. Ancak erişkin zebra balıklarında insandakine benzer fenotipik bulgular ortaya çıkmamıştır.

Anahtar Kelimeler: CRISPR/Cas9, zebra balığı

SB-98

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi: Genotip Fenotip İlişkisine Dair Ege Üniversitesi Deneyimi

Mert Pekerbaş¹, Erhan Parıltay¹, Ayça Aykut¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Neşe Çelebisoy², Figen Gökçay², Haluk Akın¹, Asude Durmaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON), optik sinir ve retinadaki ganglion hücrelerinde fokal dejenerasyon ile seyreden ve körlüğe sebep olabilen, mitokondriyal kalıtılan genetik bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte toplumdaki sıklığı yaklaşık 1/25.000'dir.

LHON vakalarının %95' inde, mitokondriyal DNA'da (mtDNA) 3460,11778 ve14484 nükleotid pozisyonlarında yer alan G3460A, G11778A ve T14484C nokta mutasyonları sorumludur. Bu üç mutasyonun penetransı birbirinden farklı olabilmektedir ve bu mutasyonların homoplazmik veya heteroplazmik olması kliniğin ağırlığına etki etmekte ve semptom ve bulgularda heterojeniteye sebep olmaktadır.

Kliniğimizde LHON tanısı alan 16 hastada mtDNA'da hastalığa sebep olan hotspot 3 nokta mutasyonu araştırılmıştır. Bu hastaların 8 tanesinde homoplazmik T14484C mutasyonu, 5 tanesinde homoplazmik G11778A mutasyonu, 2 tanesinde homoplazmik G3460A mutasyonu ve 1 tanesinde G3460A mutasyonu bulunmuştur.

Bu çalışmada Ege Bölgesi'nde LHON mutasyon spektrumu belirlenerek genotip fenotip ilişkisi değerlendirilmiştir. Literatürde de bildirildiği gibi bölgemizde de en sık olarak homoplazmik T14484C mutasyonunun bulunduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Leber, optik

SB-99

SMN1 gen delesyonu dışlanmış Spinal Musküler Atrofi ön tanılı çocuklarda etiyolojinin tüm ekzom dizi analizi verilerine dayanarak retrospektif olarak araştırılması

Abdullah Sezer¹, Ercan Demir², Gülsüm Kayhan¹, Mehmet Ali Ergün¹, Esra Tuğ¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Motor nöron hastalıkları çocukluk çağında önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Genomik düzeydeki tanısal testlerin yaygınlaşması ile motor nöron hastalıklarında tanımlanan farklı genetik etkenlerin sayısı oldukça artmıştır. Çocuklarda en sık kalıtsal motor nöron hastalığı nedeni olan SMN1 geni ile ilişkili spinal msküler atrofinin (SMA) tedavi seçeneklerinin uygulamaya girdiği günümüzde, bu fenotipi gösteren hastaların izleminin ve tedavisinin doğru yapılabilmesi için genetik etiyolojilerinin belirlenmesi daha da önemli hale gelmiştir. Bu çalışmada, SMA'nın en sık sebebi olarak bilinen SMN1 geninin homozigot ekzon 7-8 delesyonu dışlanmış ve SMA/alt motor nöron hastalığı ön tanısı olan dokuz hastada tüm ekzom dizileme ("Whole Exome Sequencing"; WES) verilerinin analizi ile genetik etiyolojilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: WES analiz sonuçları literatürdeki hastalarla genotip-fenotip korelasyonları yapılarak ve hastaların klinik bulgularına göre yorumlanmıştır.

Bulgular: Dört hastaya TBCE, PLA2G6 ve SYNE1 genleriyle ilişkili olarak alt motor nöron tutulumu olan bir nörodejeneratif hastalık, dört hastaya PYROXD1 ve COL6A2 genleriyle ilişkili bir miyopati ve bir hastaya ASAH1 geniyle ilişkili SMA-plus sendromu tanısı konulmuştur.

Sonuç: Bu çalışma, nöromusküler hastalıkların ayırıcı tanısının geniş bir yelpazede değerlendirilmesi gerekliliğini ve WES gibi kapsamlı moleküler analizlerin tanıya katkısını gözler önüne sermektedir.

Anahtar Kelimeler: SMN dışı SMA, Tüm ekzom dizileme

SB-100

SDHB geninde yeni bir varyant: Kompleks II eksikliği

Aslı Ece Solmaz, Erhan Pariltay, Hüseyin Onay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Oldukça nadir bir mitokondriyal hastalık olan izole kompleks II eksikliği, tüm solunum zincir eksikliği teşhislerinin yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır. Süksinat dehidrogenaz (SDH) genleri (SDHA, SDHB, SDHC ve SDHD), SDHAF1 ve SDHAF2 aracılığı ile kompleks II'nin konjuge heterotetramerlerini kodlayan otozomal kalıtmıli genlerdir.

Olgu: Aralarında birinci kuzen evliliği olan ve gebelik planlayan çift genetik danışmanlık için başvurdu. Ailenin önceki çocuğu 2018 yılında 2 aylıkken metabolik hastalık ön tanısı ile ex olmuştu. Ex olan olgunun epikrizleri incelendiğinde 35 haftalık 1500 gr doğum öyküsü olduğu olan olgunun 40 günlük iken morarma öyküsü olması üzerine doktora başvurduğu ve metabolik asidoz etiolojisinin araştırılması için hastaneye yatırıldığı görüldü. Hastada mitokondriyal myopati ön tanısı düşülmüş ve kas biopsisi gönderilmiş fakat sonuç çıkmadan ex olmuş. Patoloji sonucunda kompleks II eksikliği destekleyen soluk boyanma, mitokondriyal myopatiyle uyumlu bulgular saptanmış. Hastanın doku örneğinden TruSight One panel analizi sonucunda SDHB geninde homozigot c.592A>G (p.S198G) değişikliği saptandı.

Sonuç: SDHB geni nadir olan mitokondriyal kompleks II eksikliği hastalık grubunun da en nadir sorumlu genlerinden biridir. Bu olgudaki varyant ilk kez tanımlanmış olup literatürde bilinen 13. SDHB geninde biallellik değişiklik saptanan vakadır.

Anahtar Kelimeler: Kompleks II eksikliği, SDHB

SB-101

All hypotonia in newborns can not indicate SMA disease

Müşerref Başdemirci, Hatice Koçak Eker, Özgür Balasar
Konya City Hospital, Genetic Diseases Diagnosis Center, Konya, Turkey

Objective: Congenital hypotonia is a frequent diagnosis in the newborn period. Severity is extremely variable and depends on the underlying etiology. Establishing a diagnosis is crucial for prognosis, management, and treatment strategies, and for ascertaining an accurate recurrence risk for future offspring in a family. One of the most common causes of peripheral congenital hypotonia is spinal muscular atrophy (SMA). In this report, we describe an infant who was consulted with the pre-diagnosis of SMA due to congenital hypotonia and diagnosed as congenital myotonic dystrophy type 1(CMD1).

Materials-Methods: 9-day-old newborn was consulted with the diagnosis of sma due to congenital hypotonia. Mother was suspected to diagnosis for DM1 due to her facial appearance during the evaluation and family history of baby. Triplet-primed PCR (TP-PCR) was performed to determine the size of CTG repeats in the DMPK gene.

Results: Molecular analysis revealed over 1,000 CTG repeats in the patient. Mother showed >150 copies of the CTG repeat compatible with CMD1 carrier status.

Conclusion: Hypotonia in infants and children can be a confusing clinical presentation. Stepwise and accurate assessment is very important to reach the correct diagnosis promptly. Therefore, when evaluating any neonata with severe muscle weakness, congenital myotonic dystrophy should be in the differential diagnosis.

Keywords: Congenital hypotonia, congenital myotonic dystrophy

Poster Bildiriler

P-01

Assesment of *IRX5* gene variants using *in silico* tools

Sena Akgül, Gözde Korkusuz, Elif Uz Yıldırım

Department of Molecular Biology and Genetics Faculty of Arts & Sciences Bursa Uludağ University Bursa, Turkey

Objective: *IRX5* (iroquois homeobox 5) have an important role in vertebrate ebyronic development and mutations in this gene causes Hamamy Syndrome (MIM#611174) in man. Evaluation of the variants in *IRX5* would provide information on the function of the protein and may give an idea about the phenotype.

Materials-Methods: Exonic, intronic, 5' and 3' UTR SNVs of *IRX5* gene were obtained from Variation Viewer database. Exonic variants were classified using PolyPhen2, SIFT, Mutation Taster, PhosphoSitePlus and AWESOME, while non-exonic variants using RegulomeDB and rSNPBASE.

Results: The total number of exonic variants is 350, of which 333 were nonsynonymous SNVs. The combined score of the variants are, 221 pathogenic and 112 benign. The allele frequencies of 41 variants were extracted from gnomAD database, and all of them are below 0.05. From 633 intronic + 5' and 3' UTR variants, all are categorized between the scores 2a- 4 using RegulomeDB and 25 variants were scored as important using rSNPBASE. On *IRX5* protein 10 SNV sites were affected from phosphorylation and 1 site was affected from acetylation according to AWESOME web tool.

Conclusion: The variant analysis of the *IRX5* gene gives an idea about how the consequences of these variants affect the protein function.

Keywords: *IRX5* (iroquois homeobox 5), *in silico* analysis

P-02

Hipertrofik kardiyomiopati bireyde *MYBPC3* gen varyantı

Sezer Akyöney¹, Özden Hatırnaz Ng², Uğur Özbek³

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE)

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul; Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE)

Hipertrofik kardiyomiopati (HKM); genel popülasyonda 500'de 1 görülen, heterojen monogenik bir hastalıktır. HKM'li bireylerde kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon sebebiyle erken yaşta ölümler gözlenmektedir. HKM, otozomal dominant kalıtım modeli göstermektedir. Sarkomerik proteinleri kodlayan 10 gen mutasyonunun HKM ile ilişkilendirilmiştir. İki kuşak öncesinde akraba evliliği bulunan 40 yaşında erkek hastanın ailesinde miyokard enfarktüs sebebi ile çok sayıda ölüm gözlenmiştir. Ayrıca indeksin 9 yaşında atriyal septal defekt tanılı bir erkek çocuğu bulunmakta ve çocukluktan beri tanısız kardiyolojik minör şikayetleri mevcuttur. Kontrastlı kardiyak MR incelemelerinde sol ventrikülde apikal seviyede hafif trabekülasyon artışı, hafif hipertrofik septum görülmüştür. Hastanın tüm ekzom dizilemesinde patojenik varyant saptanamaması sonrası elde edilen ham veriler Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde biyoinformatik araçlar ile tekrar analize alınmıştır. Yapılan varyant filtrelemeleri sonucunda hastada daha önce bildirilmiş muhtemel iyi huylu ABCC9 varyantı ve klinik önemi bilinmeyen (VUS) MYBPC3:c.314C>T(p.Ala105Val) heterozigot varyantı ve saptanmıştır. MYBPC3 varyantı daha önce bir hastada VUS olarak bildirilmiş olup, popülasyon veritabanlarında çok nadir olarak görülmektedir. Patojenite tahmin araçlarına göre varyant genellikle tolere edilebilir olarak sınıflandırılmış olmasına rağmen, bu varyantla ilgili daha önce bildirilmiş bir fonksiyonel çalışma bulunmamaktadır. Varyantın validasyonu için segregasyon analizleri devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: biyoinformatik, genetik

P-04

Copy Number Variation Analysis with Next Generation Sequencing

Bülent Uyanık¹, Sezin Canbek²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD.

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Objective: Aim of this study is present our medical genetics patients which have CNV mutations detected with NGS.

Materials-Methods: We used The Clinical Exome Solution V2 kit (Sophia Genetics SA, Saint-Sulpice, Switzerland) for exome enrichment, with all procedures carried out according to the manufacturer's protocols. This capture-based target enrichment kit covers 4490 genes with known inherited diseases causing mutations. Paired-end sequencing was performed on a NextSeq 500 system (Illumina, San Diego, CA, USA) with a read length of 150x2, while the base calling and image analysis were conducted using Real-Time Analysis (integrated to the NextSeq 500 system; Illumina) software. The BCL (base calls) binary is converted into FASTQ utilizing the Illumina package bcl2fastq. All bioinformatic analyses were performed on a Sophia DDM™ platform (Sophia Genetics SA), which includes algorithms for alignment, calling single nucleotide polymorphisms (SNPs) and small insertions/deletions (Pepper™, Sophia Genetics SA patented algorithm), calling copy number variations (Muskat™, Sophia Genetics SA patented algorithm).

Results: This study shows that the next generation DNA sequencing method (with Sophia DDM™) can display SNV, additionally heterozygous and homozygous deletions and duplications from single exonic to chromosomal levels.

Conclusion: CNV analysis with NGS is an invaluable contribution to clinical practice.

Keywords: CNV, NGS

P-05

Charcot-Marie-Tooth Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilemenin Moleküler Tanıya Katkısı

Esra Habiloğlu¹, Gülay Güleç Ceylan²

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, kronik motor ve sensöriyel nöropati ile karakterize, klinik ve genetik heterojenite gösteren en yaygın herediter nöropati grubudur. Son yıllarda, hastalıkla ilgili hedef genlere yönelik Yeni Nesil Dizileme (YND) panelleri, klinik uygulamada tercih edilen bir yöntem olmuştur ve seçilen genler için yüksek derecede kapsama alanı sunar.

Gereç-Yöntem: Klinik olarak CMT öntanısı olan hastalara PMP22 duplikasyonu/delesyonu bakıldı. CMT ilişkili 44 geni kapsayan panel, ikinci basamak genetik yaklaşım olarak tasarlandı. Bu panel, Ankara Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne Nisan 2019-Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran 44 hastaya uygulandı.

Bulgular: Hastalarımızın 22'si kadın, 22'si erkek olup, hastaların başvuru yaşı 2-74 arasında, semptom başlangıç yaşı 1-68 aralığında değişmektedir. American College of Medical Genetics (ACMG) kriterleri baz alınarak değerlendirilen 44 vakada, 15 (%34) patojenik/muhtemel patojenik varyant (GAN(2), GJB1, HSPB1, IGHMBP2, INF2, LITAF, MFN2, SBF1, GDAP1(3), SH3TC2(2)), saptandı. Bu varyantlardan 4'ü daha önce literatürde bildirilmemiş mutasyonlardı (SH3TC2, GDAP1(2), MFN2). Bulunan varyantların 24'ü (%54.5) klinik önemi bilinmeyen varyant olarak değerlendirildi. Klinik önemi bilinmeyen varyantlarda aile çalışması planlandı. 4 hasta için ise ileri tetkik olarak tüm ekzom dizilimi planlandı.

Sonuç: Moleküler tanı yöntemleri, hasta ve aile üyeleri için risk değerlendirmesi açısından uygun bir yöntem olmakla birlikte, tedavi ve olası prenatal tanı/preimplantasyon genetik tanı seçeneklerini aileye sunmamızı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Charcot-Marie-Tooth, Yeni Nesil Dizileme

P-06

Nadir Görülen Serebrotendinozis Ksantomatozisli Bir Olgu ve Mutasyonun Biyoinformatik Olarak Modellemesi

Deniz Esin¹, Büşra Göksel Tulgar¹, Fahrettin Duymuş¹, Fatma Betül Maden¹, Ali Şahin³, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Ahmet Hakan Ekmekçi²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Konya

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

Serebrotendinozis Ksantomatozis (CTX), infantil diyare, juvenil katarakt, ikinci veya üçüncü dekatta gelişen tendon ksantomları ve ilerleyici nörolojik bulgular ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. CYP27A1 genindeki mutasyonlar; hidroksilaz eksikliğine, sterol metabolizmasının bozulmasına ve dokularda kolestanol birikimine yol açarak CTX'le sonuçlanmaktadır. Hidroksilazlar safra asidi sentezi sırasında kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü katalize ederek kolesterol homeostazını düzenler. Serebellumda kolestanol metabolizmasında rol oynar. Kolesterole benzer şekilde, kolestanolü hidroksile eder ve kan-beyin bariyerinden sistemik dolaşıma sterol difüzyonunu kolaylaştırır. 32 yaşında erkek hasta konuşma ve yürüme bozukluğu şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Daha önce farklı ön tanımlarla takip edilmiş hastanın şikayetleri 17 yaşında başlamış ve artarak devam etmiş. Ebeveynleri akraba olan hastanın ayrıntılı anamnezinde bebeklikte başlayan diyaresi, 14 yaşında bilateral kataraktan operasyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde aşıl tendonunda, prepatellar ve retroaurikular bölgede ksantomları olan hastanın kranial MR'ı 'her iki serebellar hemisferde folialar belirgin olup simetrik atrofik görünüm ve beyaz cevher yerleşimli hiperintens gliotik alanlar izlenmektedir' şeklinde raporlanmıştı. Emg'si polinöropati ile uyumlu idi. Hastanın, CYP27A1 geninin dizilenmesi sonucunda homozigot c.808C>T nonsense mutasyon saptadık. Mutasyonun biyoinformatik olarak modellenmesi ile proteinin üç boyutlu yapısındaki değişimi inceledik, böylece mutasyonun fonksiyon kaybına neden olup olmadığı yönünde ipucu aradık. Kenodeoksikolikasit ile tedavinin potansiyel faydalarını göz önünde bulundurursak proteinin üç boyutlu analizi ve fonksiyon kaybının tespitinin erken tanıya katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: biyoinformatik modelleme, serebrotendinozis ksantomatozis

P-07

Konjenital miyotoni ile ilişkili yeni bir patojenik CLCN1 variantının in silico analizi

Huseyn Babayev¹, Büşra Göksel Tulgar², Fahrettin Duymuş², Deniz Esin², Ebru Marzioğlu Özdemir², İbrahim Halil Yıldırım³

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

³Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Diyarbakır

CLCN1 genindeki mutasyonlar, otozomal resesif miyotoni konjenita (Becker) ve dominant miyotoni (Thomsen) olmak üzere iki tip kalıtsal kas hastalığına neden olur. 25 yaşında erkek hastamızın şikayetleri yedi yaşında başlamış. Hastanın merdiven çıkmada zorluk ve alt ekstremitelerde kas sertliği şikayetleri egzersizle hafifliyormuş. Fizik muayenede, ellerini yumruk yaptıktan sonra hastanın bir süre parmaklarını açamadığı gözlemlendi. EMG bulguları Miyotoni konjenitayı destekler nitelikteydi. Hastadan yapılan genetik incelemede CLCN1 geninde homozigot c.1595 T>C mutasyonu saptandı. In silico genetik tahmin araçları kullanılarak tespit ettiğimiz missense mutasyonun muhtemel patojenik olduğu ve daha önce bildirilmemiş olduğu görüldü. Saptanan mutasyonun patojenite tahmini için farklı algoritmalara sahip sekans bazlı 6 yazılım programı kullanıldı. Bu analizlerin sonucunda mutasyonun >90 olasılıkla patojenik olabileceği tahmin edildi. Mutasyonun sonucunda oluşan aminoasit değişiminin protein stabilitesi üzerindeki etkisi biyoinformatik araçlar kullanılarak analiz edildi. Daha önce bildirilmiş vakalar ve ilişkili mutasyonlar sonucunda değişen termodinamik parametreler değerlendirildi ve mutasyonun orta/ağır şiddetli bir patolojiye neden olacağı gösterildi. Doğal tip ve mutant protein yapıları üç boyutlu olarak modellenerek karşılaştırıldı ve mutasyonun sitozolik vestibüler yapıyı etkileyerek kanal fonksiyonunu bozabileceği gösterildi. Sonuç olarak, literatürde bulunmayan varyasyonların hastalıkların patofizyolojilerine etkilerini tahmin edebilmek için in silico yöntemleri kullanmanın diğerlerine göre hızlı ve etkili olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: in silico, konjenital miyotoni

P-08

A Turkish Family With Hexanucleotide Repeat Expansion in C9orf72 Gene

Hamza Polat¹, Ceren Alavanda¹, Şenol Demir², Esra Arslan Ateş², Bilgen Bilge Geçkinli¹, Ahmet Arman¹

¹Department of Medical Genetics, Marmara University, Istanbul

²Diagnosis Center of Genetic Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that significantly shortens survival. As a result of the studies on Turkish patients, most common genetic change has been shown as increase in the number of hexanucleotide repeat in C9orf72 gene.

Purpose: Determination of number of hexanucleotide repeats in C9orf72 gene of patient suspected ALS and her three children as a result of clinical examination.

Materials-Methods: After DNA isolation from peripheral blood of patient and his children, PCR was performed using specific primers. The PCR products were run in gel electrophoresis and size of hexanucleotide repeating expansion was determined.

Case: 64-year-old female patient was admitted to the hospital because of weakness especially distal extremities with speech disturbance that began 6 months previously. The patient was considered as having motor neuron disease because of his clinical and EMG findings and loaded family history. The number of hexanucleotide repeats below 30 in healthy individuals was found to be more than 500 in patient and their children.

Conclusions: With the development of NGS technology, genetic background of neurodegenerative diseases has been further clarified. Number of hexanucleotide repeats in C9orf72 gene causing ALS is determined easily with normal PCR.

Keywords: ALS, C9orf72

P-09

Metastatik meme kanseri hastalarında Bcl-3 gen ekspresyonu

Arta Fejzullahu¹, Tuğba Akın Telli², İrem Peker Eyüboğlu³, Perran Fulden Yumuk⁴, Ahmet İlter Güney⁵

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul; İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul; Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁵Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Bcl-3, NF-κB sinyal yolağı hedef genlerinin transkripsiyon aktivasyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan proto-onkogen adaydır. Çalışmamızın amacı çok sayıda metastatik lokasyona sahip meme kanseri hastaların plasmasında Bcl-3 geninin ve onunla etkileşen partnerlerin (TGF-β1 ve SMAD3) ekspresyon düzeyini belirlemektir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya metastatik meme kanseri tanıyla aktif olarak tedavi edilen ve demografik verilerine ulaşılabilen 55 hasta ve 50 sağlıklı kadın alındı. Hastaların % 45,5'i de novo metastatiktir. Hedef genlerin ekspresyon profili, hastaların mRNA örneklerinden qPCR tekniği ile tespit edildi. SPSS istatistiksel analizi uygulandı, ve p < .05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışma, Marmara Üniversitesi BAPKO birimi tarafından desteklenmiştir (SAG-C-DRP-120619-0222).

Bulgular: Metastatik meme kanseri hastalarında Bcl-3 gen ekspresyon düzeyinin, sağlıklı kontrollerin ekspresyon düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde aşağı regüle olduğu bulundu (p = .000). İki grup arasında ne TGF-β1, ne de SMAD3 ekspresyonu istatistiksel farklılık göstermedi (sırasıyla p = .276 ve p = .259).

Sonuç: Bcl-3 geninin azalmış ekspresyonu, metastatik durumun erken tespiti için önemli bir klinik biyobelirteç sunabilir. Bu bağlamda, bulgularımız metastatik meme kanserinde Bcl-3'ün klinik öneminin aydınlatılması amacıyla daha erken evredeki hasta grubu ile daha kapsamlı çalışmaların yapılmasını öneririz. Ayrıca, kemoterapinin ekspresyon üzerinde bir etkisinin olup olmadığını anlamak için kemoterapi öncesi ve sonrası ekspresyon düzeyleri araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik Meme Kanseri, Bcl-3 Geni

P-10

İki Yeni Germ-line *RB1* Mutasyonu: İki Farklı Klinik İzlem

Sadiye Ekinci¹, Berna Sevim¹, Nüket Yürür Kutlay¹, Mustafa Onur Karaca², Hüseyin Yusuf Yıldız², Nurdan Taçyıldız³, Hatice Ilgın Ruhi¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Retinoblastoma her iki *RB1* alelinin mutasyonlu olduğu retina hücrelerinden gelişir. Tümör baskılayıcı bir gen olan *RB1* geninin kodladığı proteindeki fonksiyon kaybı, kontrolsüz hücre bölünmesi ve tümör gelişimine neden olur. Otozomal dominant olarak kalıtılan herediter retinoblastomaya, *RB1* genindeki germ-line heterozigot mutasyon yol açmaktadır. İkinci bir somatik olayla diğer *RB1* aleli de inaktive olduğunda tümör gelişimi başlar. İki vuruş hipotezi olarak adlandırılan bu durum çok sayıda herediter kanserde görülmektedir.

Burada hastalığın farklı evrelerinde bize başvuran ve yeni germ-line mutasyon tanımladığımız iki olguyu sunuyoruz. İlk olgumuz; unilateral, unifokal retinoblastom saptanan 6 aylık kız hasta. Sporadik olan olgu *RB1* mutasyon analizi için bölümümüze yönlendirildi. Hastanın periferik kan örneğinden yapılan *RB1* geni dizi analizinde c.2083_2084insA (p.M695Nfs*26) değişimi saptandı. İkinci olgumuz ise 23 yaşında osteosarkom tanısı alan erkek hasta. Çocukluk döneminde bilateral retinoblastom tanısı olması nedeniyle *RB1* mutasyon analizi için tarafımıza yönlendirildi. Hastanın periferik kan örneğinden yapılan *RB1* geni dizi analizinde c.265-1G>C değişimi saptandı. Mutation-Taster ve Varsome'da patojenik olarak değerlendirilen mutasyonlar HGMD ve LOVD veri tabanlarında bulunmamaktadır. Olguların anne-baba çalışması planlanmıştır.

Germ-line mutasyon araştırılması hem sekonder gelişebilecek malignitelerin erken tanı ve tedavinin sağlanması hem de ailedeki riskli bireylerin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Sporadik ya da ailesel tüm retinoblastom hastalarında yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Germ-line, retinoblastoma

P-11

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı hastada Tüm Ekzom Dizileme (TED) ile Ailesel Yatkınlık Genlerinin Araştırılması

Gizem Şentürk¹, Özden Hatırnaz Ng², Sezer Akyöney¹, Davut Albayrak³, Uğur Özbek⁴

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE), İstanbul

³Samsun Medical Park Hastanesi, Çocuk Hematolojisi AD, Samsun

⁴Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE), İstanbul

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), lenfoblastların olgunlaşma sürecinin bozulmasıyla hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmaları ile gelişir. Lösemilerin etyolojisi hala aydınlatılmamış olsa da yeni nesil teknolojilerin de katkısıyla kanser yatkınlık genlerinde germline mutasyonların rolü kesinleşmiştir. Kanser yatkınlığı gösteren sendromlar nadir gözlense de kalıtsal kanser genetik yatkınlık varyantları azımsanamayacak bir paydaya sahiptir. Tüm ekzom dizileme (TED) kanserde ailesel yatkınlığa neden olabilecek gen varyantlarının tespitinde etkin olarak kullanılmaktadır. B-ALL tanısı ile takip edilen 16 yaşındaki kız çocuğu indeks vakanın aile öyküsü alınmıştır. Buna göre indeks vakanın babası mide kanserinden, dedesi ise lösemiden ex olmuş, amcası lösemi tanısı ile takiptir. Halası ise 30 yaşında over kanseri tanısı almıştır. Pozitif aile öyküsü nedeniyle indeks vaka Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi-ACURARE'de, TED yöntemi değerlendirilmeye alınmış ve gerçekleştirilen analizler sonucunda indeks vakada heterozigot TP53 c.437G>A (p. Trp146Ter) stop gain varyantı saptanmıştır. Varyant ClinVar veri tabanında kalıtsal kansere yatkınlık sendromu ve Li-Fraumeni Sendromu ile ilişkilendirilmiş olup ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır. OMIM veritabanında başta Li-Fraumeni sendromu olmak üzere farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. Ailede segregasyon analizleri devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, Tüm Ekzom Dizileme

P-12

Kronik Lenfositik Lösemide Kromozomal Düzensizliklerin Sitogenetik ve FISH Yöntemleriyle BelirlenmesiFigen Celep Eyüpoğlu¹, Ceren Sümer², Mustafa Yılmaz³, Mehmet Sönmez³¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon²Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünümüne küçük monoklonal B lenfositlerinin periferik kan, kemik iliği veya lenfoid dokuda anormal artışıyla karakterize ve erişkinlerde en sık görülen hematolojik neoplazidir. FISH yönteminin kromozomal anomalileri saptamadaki duyarlılığı, interfaz nükleusunda da analiz imkanı tanınmasıyla prognostik değeri önemlidir. KLL olgularında anomalilerin sitogenetik ile tespit oranı %21-52 iken, FISH ile %84'lere kadar çıkmaktadır. Amacımız; yeni teşhis edilen ya da KLL tanısıyla izlenen hastalardaki anomalileri sitogenetik ve FISH ile belirlemek ve klinikle korelasyonunu araştırmak ve KLL'nin genetik etiyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Hastalarından alınan periferik kandan sitogenetik ve FISH analizleriyle trizomi 12, 6q, 11q, 13q ve 17p delesyonları ve IGH lokalizasyonundaki translokasyon oranlarının dağılımı araştırılmıştır.

Bulgular: KLL'li hastaların % 17,64'ünde sitogenetik ve % 29,41'inde FISH analizleriyle anomali saptanmıştır. En sık saptanan anomali 13q14.3 delesyonu (%24) olmuştur. Bunu takiben; 11q delesyonu (%6), trizomi12 (%6) ve 11q ve 13q14.3 delesyonu (%6) birlikteliği tespit edilmiştir.

Sonuç: KLL'de kromozomal anomalinin tespiti klinik değerlendirmede gün geçtikçe önem arz etmektedir. KLL'de yapılan bu çalışmada FISH ile hastaların %77,8'inde anomali tespit edilmiştir. Kromozomal anomali saptamada, FISH yöntemi konvansiyonel sitogenetik yöntemlere göre duyarlı ve hızlı bir yöntemdir. Prognoz ve tedavinin planlanmasında anomalilerin saptanması değerli bilgiler vermektedir. Bu çalışma KTÜ BAP tarafından 9723 nolu projeye desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, kromozomal anormallikler

P-13

Warfarin direnci ile CYP2C9 varyasyonları yüksek düzeyde ilişkilidirDeniz Kırac¹, Aysun Erdem Yaman²¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul²Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Warfarin, arteriyel ve venöz trombozların önlenmesinde kullanılan, antitrombotik etki gösteren ilaçlardan biridir. Bazı hastalarda warfarin beklenildiği kadar etki göstermez. Bu durum warfarin direnci (WS) olarak tanımlanır. WS, warfarin metabolizmasında rol oynayan CYP2C9 enzimi eksikliği ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu çalışmada CYP2C9 varyasyonlarının WS ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: En az 6 ay süreyle warfarin kullanan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar INR düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Günde 15 mg warfarin kullanmasına rağmen INR düzeyi terapötik aralığa gelmeyen (<2) 30 hasta 1. gruba; düşük doz warfarin kullanan ve INR seviyeleri terapötik aralığa (2-3) gelen 30 hasta ise 2. gruba dahil edildi. Hastalardan alınan kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 varyasyonlarının varlığı, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) kullanılarak incelendi.

Bulgular: Çalışma sonunda 1. grupta yabancıl tip genotip, 2. grupta ise CYP2C9*3 varyasyonu, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Ek olarak 2. grupta CYP2C9*2'nin T aleli ve CYP2C9*3'ün C aleli istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç: Hastalarda azalmış düzeyde CYP2C9 aktivitesine neden olan gen varyasyonları varsa, bu hastalar zayıf metabolizörler olarak tanımlanır. Bu kişiler ilacı daha yavaş metabolize eder ve terapötik INR değerlerini elde etmek için genellikle daha küçük dozlarda warfarine ihtiyaç duyarlar.

Anahtar Kelimeler: CYP2C9, warfarin direnci

P-14

Mannose Binding Lectin Gene 2 (MBL2) variant may contribute to development and severity of COVID-19 infection

Alpay Medetalibeyoglu¹, Gulistan Bahat², Naci Şenkal¹, Murat Köse¹, Kader Avcı³, Gözde Yeşil⁴, Ümmühan Işoğlu Alkaç⁵, Tufan Tükek¹, Sacide Pehlivan³

¹Department of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

³Department of Medical Biology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

⁴Department of Medical Genetics, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

⁵Department of Physiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Objective: The interindividual variability of the severity of COVID-19 is still obscure. There is much debates about why some young patients who has no underlying cause had bad outcomes while some elderly patients had good survival rates. We aimed to investigate whether MBL2 gene variant (rs1800450) related to the variable clinical courses.

Materials-Methods: 284 PCR-confirmed COVID-19 patients and 100 healthy controls were included in the study. COVID-19 patients were subdivided according to the clinical features and clinical characteristics were analyzed. All patients and controls were examined for c.161G>A; Gly54Asp (rs1800450) variation in exon 1 of the MBL2 gene

Results: BB variant of MBL2 was more common among COVID-19 cases compared to controls (p=0.001). BB variant cases followed a more severe course (95% CI=0.06-0.23, p=0.001), demonstrated lower early survival (95% CI=0.01-0.22, p=0.001), had more intensive care need (95% CI=0.03-0.25, p=0.001) when compared to AA variant (95% CI=2.1-13.4, p=0.001; 95% CI=2.5-3.4, p=0.001; 95% CI= 0.01-0.22, p=0.001). BB variants had developed a secondary bacterial infection in the course when compared to the other genetic variant types. (95% CI=0.11-0.77, p=0.02)

Conclusion: MBL2 BB variant results in the overall absence of MBL2 protein and is related with more severe clinical course of COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, Mannose Binding Lectin (MBL2)

P-15

Sporadik Bir Poland Sendromu Olgusu

Fatma Betül Maden, Fahrettin Duymuş, Büşra Göksel Tulgar, Deniz Esin, Ebru Marzioğlu Özdemir, Tülin Çora
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Konya

Poland Sendromu nadir görülen doğuştan bir hastalıktır. Poland sendromunun ana özelliği, pektoralis majör kasının tam veya kısmi yokluğudur. İlave olarak pektoralis minör kasının yokluğu veya hipoplazisi, değişen sayıda kaburga defektleri, meme ve meme başı anomalileri, pektoral ve aksiller kıllanma yokluğu ve el anomalileri ile karşımıza çıkmaktadır. Poland Sendromu tipik olarak sporadik bir durumdur, ancak vakaların yaklaşık% 4'ü aileseldir. Literatürde mevcut vakalarda penetransı azalmış otozomal dominant kalıtımın rolü ve kromozom 11q12.3'ün de novo delesyonun Poland sendromu etyolojisinde yer aldığı bildirilmiştir. Ayrıca ACTB genindeki mutasyonların Poland sendromu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Sporadik olarak görülen Poland sendromu ile uyumlu bir olgu sunulmuştur. Hastamız 19 yaşında herhangi bir şikayeti olmayan erkek hasta askerlik müracaatı sırasında göğüs şekil deformitesi sebebiyle tarafımıza yönlendirilmiştir. Fizik muayenesinde, inspeksiyonda sol hemitoraks sağa göre belirgin şekilde basıktı. Meme başı olmayan hastanın palpasyonla sol pektoral kas grubunun ve sol kostaların kısmi atrofi saptandı. Toraks BT incelemesinde solda pektoralis majör ve minör kasları izlenmedi. Sol 3,4 ve 5. kosta anteriorunda defekt mevcuttur. Arcus aorta sol yerleşimlidir. Sol hemitoraksta volüm azlığı sebebiyle kalp orta hattın sağındadır. Diğer sistem incelemeleri normal olan hastanın ailesinde benzer bulguları olan birey bulunmamaktadır. Olguda sık görülenin aksine sol tarafta deformite mevcuttur. Olgumuz iyi fonksiyonel aktiviteye sahiptir ve şu anda herhangi bir cerrahi müdahale gerektirmemektedir.

Anahtar Kelimeler: poland

P-17

Cri Du Chat Sendromlu bir olgu

Şerife Büşra Beyazıt, Yeşim Sıdar Duman, Ayşegül Kaya, Hande Küçük Kurtulgan, Malik Ejder Yıldırım
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

Cri-du-chat sendromu; 5. kromozomun kısa kolundaki delesyon nedeniyle ortaya çıkan yüksek perdeli ağlama, mikrosefali, intellektüel disabilite ve dismorfik yüz bulgularıyla karakterize nadir bir sendromdur. Sekiz aylık erkek olgu; büyüme gelişme geriliği, ön fontanelin erken kapanması şikayetiyle tarafımıza refere edildi. Anne babası akraba olmayan olgunun 38 hafta sezaryan ile doğduğu ve doğum boyunun 47 cm (10P), doğum kilosunun 2365 gr (3-10P), baş çevresinin 32 cm (10P) olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde epikantus, antevert burun delikleri, düz filtrum, ince üst dudak, yuvarlak yüz, yüksek damak, düşük yerleşimli kulak, elde bilateral 3. ve 4. parmak parsiyel sindaktili, ayakta bilateral 2. ve 3. parmaklarda Y şeklinde sindaktili, sakral dimple, hipospadias ve kriptorşidizm saptandı. Olgunun vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri 3 persentilin altında değerlendirildi. Yenidoğan döneminde yapılan TFUSG sinde patoloji saptanmamış olup 6 aylıkken yapılan ekokardiyografisinde ise patent foramen ovale görülmüştür. Olgunun mevcut bulguları göz önüne alınarak kromozomal anomalileri ekarte etmek açısından karyotip analizi yapıldı. Kromozom analizi 46,XY,der(5)r(5;15)(p13q35;p11.2pter) saptanan olgudan ileri tetkik olarak array-CGH çalışıldı ve 5p15.33p15.1 bölgesinde 16,3 megabazlık delesyon görüldü. Anne-babanın kromozom analizi ve array-CGH analizinin normal olması nedeniyle olgu de novo olarak değerlendirildi. Olgumuzda Cri du chat sendromuna neden olan nadir bir kromozom kuruluşu saptanmasındam dolayı sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Cri Du Chat Sendromu, mikrosefali

P-18

Rare Mechanism of Beckwith Wiedemann Syndrome: Gain of Methylation at Imprinting Center 1 on the Maternal Allele

Özden Öztürk¹, Haydar Bağış¹, Mehmet Emin Parlak², Muhammer Özgür Çevik¹

¹Department of Medical Genetic, Medical Faculty and Adiyaman University

²Department of Pediatric Health and Diseases, Adiyaman Training and Research Hospital

Objective: Beckwith Wiedemann syndrome (BWS) is an imprinting disorder characterized by hemihypertrophy, macroglossia, abdominal wall defects, and anomalies of the cardiac and kidneys. It is associated with genetic and epigenetic changes on the chromosome 11p15 region, which includes two imprinting control regions. Most patients with BWS have a loss of methylation IC2 (50%) on the maternal chromosome. The gain of methylation on the maternal chromosome at IC1 (5%) is a rare mechanism of BWS. Children with BWS have a significant risk of developing childhood tumors dependent on the underlying molecular mechanism.

Case: A 1-year-old girl presenting left leg hypertrophy and umbilical hernia was referred to the genetics department. The child was not born with assisted reproductive technology. Clinical manifestations included strabismus, anteverted nares, and a difference of 2 cm circumference between his left and right leg. BWS methylation analyses showed that IC1 hypermethylation on maternal chromosome. Array-CGH showed no copy number changes.

Conclusion: We report a patient with BWS due to IC1 hypermethylation on maternal chromosome. The recurrence risk to the sibs and offsprings of a patient with BWS depends on the underlying genetic mechanism of BWS in the proband. Patients should be followed up in terms of hypoglycemia and embryonal tumors.

Keywords: BWS, imprinting

P-21

Bir olgu: Herediter sferositoz ve otizm spektrum bozukluğu birlikteliği

Fayize Maden Bedel¹, Özgür Balasar², Hayriye Nermin Keçeci¹, Ayşe Şimşek³, Hüseyin Tokgöz³, Hüseyin Çaksen¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

²Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Herediter sferositoz (HS) hücre zarı proteinlerinin kalıtsal hasarı nedeniyle, eritrositlerin morfolojik olarak bikonkav ve santral solukluğu olan disk şekilli hücrelerden santral solukluğu olmayan küre şeklinde hücrelere dönüşmesi ile karakterize; anemi, solukluk, sarılık ve dalak büyümesine neden olan bir hastalıktır. Olguların dörtte üçünde otozomal dominant kalıtım gösterdiği bilinmektedir. HS ile birlikte olguda otizm spektrum bozukluğu bulguları ve/veya entelektüel gelişim geriliği 14. kromozom q23.2-q23.3 delesyonu ile açıklanmıştır. Literatürde daha önce bununla ilgili bildirilmiş iki olgu bulunmaktadır.

Gereç-Yöntem: Bir yaşında iken dismorfik yüz özellikleri nedeniyle tarafımızca değerlendirilen olguda, hipertelorizm, mikrognati, frontal kabarıklık, burun kökü basıklığı mevcuttu. Fizik muayenesinde splenomegalisi mevcut olan olguda anemi de olması nedeniyle hematoloji bölümünde tetkik edildi. Babasında da herediter sferositozu olan olguda yapılan tetkikler sonucunda herediter sferositoz saptandı. Hastanın gelişimsel değerlendirmesinde yaşitlarına göre geri olduğu tespit edildi.

Bulgular: Hastanın periferik kan örneğinden yapılan moleküler karyotipleme çalışmasında; analiz ve yöntem duyarlılığı dahilinde OMIM geni içeren bölgelerde 14q23.2-23.2 (2.5 Mbp) delesyonu saptandı. Hastanın mikroarray sonucunda bulunan OMIM genleri (MTHFD1, PLEKHG3, CHURCH1, SPT1B) dismorfik bulguları destekler nitelikte olup, literatürde aynı genomik değişikliğe sahip hastada benzer klinik bulgular gösterilmiştir.

Sonuç: Akraba evliliğinin hala yaygın olduğu ülkemizde herediter sferositozlu olgularda entelektüel gelişim geriliği ve otizm spektrum bozukluğu açısından da değerlendirme yapmak yerinde olacaktır.

Anahtar Kelimeler: herediter sferositoz, entelektüel gelişim geriliği

P-22

A Novel Mutation in *SON* Gene Resulting in Recently Defined ZTTK Syndrome in a Turkish Family

Kübra Ateş, Murat Öztürk, Zeynep Esener, İbrahim Tekedereli

Department of Medical Genetics, School of Medicine, Inonu University, Malatya

Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim (ZTTK) syndrome (OMIM #617140) is a rare, autosomal dominant, multisystemic congenital anomaly which was recently named dedicated to the authors who described the syndrome. The disorder is caused by a heterozygous mutation in *SON* gene. This syndrome is characterised by neurological findings including global developmental delay, mental retardation, brain malformations, hypotonia, musculoskeletal and visual abnormalities, hearing impairment and facial dysmorphism. Congenital heart defects, genitourinary problems and also recently defined behavioral problems may be seen. Here we report an-eleven-year-old boy who has neurodevelopmental delay, failure to thrive, behavioral problems, recurrent urolithiasis, strabismus, bilateral conductive hearing loss and facial dysmorphism with a novel, heterozygous, frameshift mutation in *SON* gene (c.2145_2146delATinsTCTGGGG, p.A717fs*2) as a result of the whole exome sequencing. To the best of our knowledge, it has been the first case report of ZTTK syndrome from Turkey.

Keywords: Intellectual disability, *SON* gene

P-23

ÇOMÜ Tıbbi Genetik Tanı Merkezi'nde Spinal Musküler Atrofi Taşıyıcılığı Açısından Genotiplendirilen Olguların SMN1/SMN2 Genlerinin Kopya Sayılarının Analizi

Menekşe Öztürk, Öztürk Özdemir, Fatma Sılan

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale

Amaç: Spinal müsküler atrofi (SMA), spinal kord ön boynuz hücrelerinin progresif dejenerasyonu sonucu iskelet kası zayıflığı ve atrofisi ile giden nörodejeneratif bir hastalıktır. Genel popülasyonda SMA hastalığının prevalansı 1/10000 iken, taşıyıcılık oranı 1/40-1/60 'tır. SMA'nın etiyolojisinde $\cong$ %95-98 oranında SMN1 geninde meydana gelen biallelik delesyonlar yer alırken SMN2 geni kopya sayısı hastalığın prognozunda önemlidir. Çalışmamızda sağlıklı olgularda SMA taşıyıcılığı bakılması planlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda, SMA aile hikayesi olmayan 144 sağlıklı olgunun SMN1/SMN2 kopya sayıları MLPA yöntemi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: 144 olgu içinde altı (%4,2) olguda SMN1 geninde heterozigot delesyon saptanmış olup, bu olgular taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir. Bu gruptaki olguların 136'sında (%94,4) SMN1 7.ekzon ve 8.ekzon kopya sayısı 2, ikisinde (%1,4) 3 olarak değerlendirilmiştir. Olguların SMN2 7. ve 8. ekzon kopya sayılarına bakıldığında ise 86'sında (%59,7) iki kopya, 50'sinde (%34,7) bir kopya, ikisinde (%1,4) üç kopya saptanırken, altısında (%4,2) SMN2 7. ve 8. ekzonda homozigot delesyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamıza alınan sağlıklı olgular içinde SMA taşıyıcılığı %4,2 olarak saptanmış olup bu oran literatürden oldukça yüksektir. Çalışmamızda SMA taşıyıcılığı diğer popülasyonlardan yüksek tespit edilmiş olup; SMA hastalığının mortalitesi ve güncel tedavi maliyetinin yüksek olması ile prenatal ve preimplantasyon genetik tanının mümkün olması gözönüne alındığında SMA'nın evlilik öncesi tarama programlarına dahil edilmesi önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: SMA, taşıyıcılık

P-24

A Novel NPR2 Mutation in Two Turkish Siblings with Acromesomelic Dysplasia Maroteaux Type

Neslihan Cinkara, Abdulgani Tatar, Çiğdem Yüce Kahraman, Ömer Yakar, Pelin Ercoşkun, Kübra Adanur

Department of Medical Genetics, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Acromesomelic Dysplasia Maroteaux type (AMDM) which belongs to the group of acromesomelic dysplasias is an extremely rare skeletal disorder described by severe shortening of the forelimbs and disproportionate short stature. AMDM is an autosomal recessive genetic disorder with a prevalence of 1/1,000,000. Clinical features of the syndrome are short broad fingers, square flat feet, and shortening of the long bones, radial bowing, dolichocephaly, frontal bossing, and normal facial appearance and intelligence. This condition is caused by homozygous or compound heterozygous mutations in the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene, located on chromosome 9p13. NPR2 gene encodes natriuretic peptide receptor B (NPR-B) that plays a critical role in endochondral ossification, which is responsible for longitudinal growth in limbs and vertebrae. Here we reported two Turkish siblings presenting with severe dwarfism and atypical skeletal findings. Next Generation sequence analysis revealed a novel pathogenic variant in NPR2 (c. 661G>A, p. (Gly221Arg)) which was found to be homozygous in the siblings. Both siblings were identified with a novel missense NPR2 mutation and were diagnosed with AMDM. Their parents are carriers of the same variant.

Keywords: Acromesomelic Dysplasia Maroteaux Type, A Novel NPR2 Mutation

P-25

Kaufman Okuloserebrofasial Sendromlu bir Olgu

Hande Küçük Kurtulgan¹, Burak Başer², Yeşim Sıdar Duman¹, Şerife Büşra Beyazıt¹, Ayşegül Kaya¹, Malik Ejder Yıldırım¹

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Sivas

²Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Mersin

Giriş: Kaufman Okuloserebrofasial Sendrom (KOS), blefarofimozis, pitozis ve çeşitli derecelerde entellektüel yetersizlik ile karakterize otozomal resesif kalıtmı çok nadir görülen bir sendromdur. Kromozom 12q24.11 bölgesinde lokalize *UBE3B* genindeki homozigot mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kraniyofasial bulgularla birlikte gastrointestinal, kardiyak, renal, endokrinolojik ve nörolojik sistemler de değişik derecelerde etkilenir.

Olgu sunumu: Anne- baba akrabalığı bulunan 12 yaşında erkek olgu mental retardasyon ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle tıbbi genetik polikliniğine konsülte edildi. Olgunun fizik muayenesinde uzun yüz, blefarofimozis, pitozis, mikrooftalmi, yay şeklinde kaş yapısı, uzun ve düzleşmiş filtrum, ince üst dudak, düşük ve displastik kulak yapısı, sol preauricular tag, prognatizm, konuşma geriliği ve motor-mental retardasyon mevcuttu. Ekokardiyografide asimetrik septal hipertrofi ile skrotal ultrasonografik değerlendirmede bilateral epididim kistleri olduğu raporlandı. Olgunun karyotip analizi normaldi. Olgunun kraniyofasial bulguları göz önüne alınarak ön tanıda KOS düşünülerek *UBE3B* genindeki olası değişimler için dizileme yapıldı. Dizi analizi sonucunda ekzon 14'de homozigot c.1402delC/(p.Gln468ArgfsTer4) değişimi saptanarak tanı teyid edildi.

Sonuç: KOS, blefarofimozis nedeniyle başvuran olgularda göz önünde bulundurulması gereken nadir görülen bir sendromdur. Ayırıcı tanıda, 3pter-p25 delesyon sendromu ile Ohdo sendromu ve varyantları akılda tutulmalıdır. Olguda prepubertal dönemde nadir görülen epididim kistlerinin bulgulara eşlik etmesi ve *UBE3B* geninde saptanan değişimin literatürde bildirilmemiş yeni bir varyant olması nedeniyle sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Kaufman Okuloserebrofasial Sendrom, *UBE3B*

P-27

Novel Missense Mutation Related To KBG Syndrome

Ceren Alavanda¹, Esra Arslan Ates², Bilgen Bilge Geckinli¹, Hamza Polat¹, Senol Demir¹, Ozlem Yildirim³, Mehmet Ali Soylemez¹, Ahmet Arman¹

¹Marmara University School of Medicine, Department of Medical Genetics

²Marmara University Pendik Research and Training Hospital, Department of Medical Genetics

³Istanbul University Institute of Science, Department of Molecular Biology and Genetics

Introduction: KBG syndrome (KBGS) (OMIM:#148050) is a rare autosomal dominant disease characterized by short stature, intellectual disability, characteristic facies, skeletal anomalies and macrodontia which mostly effect permanent upper central incisors. Mutations of ANKRD11 gene on 16q24.3 causes KBGS. This gene encodes Ankyrin Repeat Domain-Containing Protein 11 that regulates transcriptional activation.

Case: Eight-year-old male patient was referred to our clinic because of having seizures and dysmorphism. He was the fourth child of healthy parents who had a first cousin marriage. His prenatal, natal and postnatal history were unremarkable. He had no developmental delay. At the age of 4, he had his first seizure. His height, weight and OFC(occipitofrontal circumference) were 125 cm (-1.31 SD), 28 kg (-0.19 SD) and 50 cm (-2.11 SD) respectively. He had micro-brachycephaly, thick eyebrows, long eyelashes, long and smooth philtrum, thin upper lip, prominent ears, macrodontia (10 mm), bilateral clinodactyly of fifth fingers. Other systemic examinations were normal. His karyotype was 46,XY and array-CGH was normal. ANKRD11 gene sequencing revealed a heterozygous novel c.4425G>T (p.Arg1475Ser) missense mutation. Segregation analysis showed that it was de novo.

Conclusion: Herein we report a novel missense mutation in ANKRD11 gene. Our case will contribute to this syndrome's genotype-phenotype correlations.

Keywords: KBG, ANKRD11

P-28

Nadir Görülen Bir Sendrom: Sotos Sendromu

Hayriye Nermin Keçeci¹, Özgür Balasar², Fayize Maden Bedel¹, Hüseyin Çaksen¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Konya

²Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Konya

Amaç: Sotos sendromu(OMIM#117550), NSD1 genindeki patojenik varyantların neden olduğu karakteristik yüz görünümü, öğrenme güçlüğü, uzun boy ve/veya makrosefali ile seyreden aşırı büyüme sendromudur. Nadir görülen genetik bir hastalık olduğu için olgu sunulmuştur.

Olgu: Yaşıtlarına göre iri olan 20 aylık erkek hasta dil-gelişme geriliği olup, dış merkezde kromozom analizi 46,XY tespit edilip, Sotos sendromu ön tanısı ile FISH yapıp NSD1 geninde delesyon bulunmaması üzerine çocuk genetik polikliniğine yönlendirildi. Anamnezde inutero dönemde iri bebek olarak takip edildiği, gelişim basamaklarının yaşıtlarına göre geç olduğu öğrenildi. Muayenemizde ağırlık 90-95 persentil, boy ve baş çevresi 99 persentilden büyük olduğu tespit edildi. Hastada dolikosefali, frontal bossing, telekantus, dolgun dudaklar, belirgin filtrum, uzun yüz, belirgin kulaklar, iri el-ayaklar ve pes planus mevcuttu. Hasta birkaç anlamlı kelime konuşmakta olup huzursuz ve ajiteydi. Tüm bulgular değerlendirildiğinde hastanın Sotos sendromu olabileceği düşünülüp NSD1 gen analizi yapıldı. NSD1 geninin 24. ekzonunda c.5657-1G>C değişimi heterozigot olarak tespit edildi. Splays bölgedeki bu değişimin in siliko programlarda patojenik olduğu tespit edildi.

Sonuç: Literatürde bu değişim daha önce saptanmamış olup Sotos sendrom tanısı konuldu ve hastalık hakkında bilgi verilip takibe alındı.

Anahtar Kelimeler: Makrozomi, Mental Retardasyon

P-29

A Rare Spinal Muscular Atrophy Variant

Ömer Yakar, Kübra Adanur, Çiğdem Yüce Kahraman

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, TURKEY

Objective: Distal Spinal Muscular Atrophy is a very rare condition that is presented with muscle weakness and respiratory failure which typically begins in infancy. So far more than 60 cases presented in the literature.

Case: A year old male infant with growth retardation came under examination. He had feeding problems and could not gain weight. He had a weak cry, microcephalia, hypotonia and scoliosis. A metabolic disease was suspected. His brain MRI revealed no abnormality and ultrasounds were normal. He had a family history with one hypotonic sister with suspected SMA disease who died at the first age without being tested. The parents were consanguineous. Whole exome analysis revealed c.1896_1912del pathogenic variant at IGHMBP2 gene which was a homozygous frameshift type. The parents and the first child's blood were also tested to be heterozygous and homozygous for the variant, respectively.

Conclusion: He was diagnosed with Spinal Muscular Atrophy, Distal, AR 1. In this case we, again, draw attention to the importance of WES analysis in unsolved neurologic cases.

Keywords: Hypotonia, SMA

P-30

Floating-Harbor Sendromlu Bir Olgu

Yeşim Sıdar Duman¹, Burak Başer², Şerife Büşra Beyazıt¹, Ayşegül Kaya¹, Hande Küçük Kurtulgan¹, Malik Ejder Yıldırım¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

²Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin

Floating Harbor Sendromu (FHS), orantılı kısa boy, üçgen yüz, belirgin burun, derin yerleşimli gözler gibi fasial bulgular ve konuşma gecikmesi ile karakterize otozomal dominant kalıtmımlı, SRCAP gen mutasyonlarının etiyolojide sorumlu olduğu literatürde az sayıda bildirilmiş nadir bir genetik hastalıktır.

Boy kısalığı nedeniyle refere edilen 8 aylık erkek olgununun yapılan muayenesinde üçgen yüz, ince burun köprüsü, geniş burun ucu, belirgin kolumella, kısa filtrum, ince dudak, geniş ağız, dismorfik kulak, kulak lobüllerinde çizgilenme, solda preaurikuler tag, sakral dimple, hipospadias ve kriptorşidizm saptandı. Boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri 3 persentilin altında değerlendirildi. Anne baba arasında akrabalık ilişkisi yoktu. Ailede benzer fenotipe sahip birey olmadığı öğrenildi. Olası kromozomal anomalileri ekarte etmek için yapılan analizde karyotip 46,XY saptandı. Olgudan array-CGH analizi yapıldığında sonuç normal olarak değerlendirildi. Boy kısalığı ve fasial bulgularla giden sendromlar açısından tekrar fizik muayene bulguları göz önüne alınarak değerlendirilen olgunun FHS ile benzer özelliklere sahip olduğu düşünüldü. Ön tanıya yönelik olarak SRCAP geni dizilendiğinde; genin 34. ekzonunda heterozigot c.7394delC (p.P2465fs*10) varyantı saptandı. Anne, baba ve kardeşlerin fizik muayenesinde FHS'nu düşündürebilecek bulgu yoktu ve genetik değerlendirmelerinde patolojik değişim saptanmaması nedeniyle olgu de novo olarak değerlendirildi.

Olgu, ulaşabildiğimiz veri tabanları içerisinde ülkemizde bildirilen çok az sayıda vakadan biri olması nedeniyle sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Floating-Harbor Sendromu, SRCAP geni

P-31

A novel variant in DYSF gene: A case report

Munis Dunder¹, Seyma Aktas¹, Rasit Ayhan¹, Kubra Baysal¹, Esra Akyurek¹, Fatih Kardas²

¹Department of Medical Genetics, Erciyes University, Kayseri, Turkey

²Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Erciyes University, Kayseri, Turkey

The DYSF gene is located on chromosome 2p13, which spans a genomic region of more than 230 kbp and comprises 55 exons. It encodes a transmembrane protein DYSF which has been linked to membrane repair, Ca²⁺ signaling, cell adhesion, and angiogenesis. Mutations in the dysferlin gene are responsible for three main dystrophic phenotypes: Limb-girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B; MIM# 2536011, 2), Miyoshi myopathy (MM; MIM# 2541302) and Distal myopathy with anterior tibialis onset (DMAT; MIM# 606768.3).

Here, we described a Turkish male asymptomatic patient who has incidental creatine kinase elevation in blood values (CPK:5193 U/L). He was 14 and the third child of parents who were third-degree related.

We performed Next Generation Sequencing as Hereditary Disorder Solution which includes 569 protein-coding genes exons and exon-intron borders revealed a novel homozygous (c.3429 C>A (p.Tyr 1143*)) nonsense DYSF (NM_001130976) gene variant in our patient. It creates a null allele in the DYSF gene where the loss of function is a known mechanism of disease. Computational prediction tools DANN, EIGEN, FATHMM-MKL and MutationTaster (7) did pathogenic predictions for this variant and this variant has been classified as "Pathogenic" according to the ACMG 2015 guideline for interpretation of sequence variants.

Keywords: DYSF, muscular dystrophy

P-33

Oculocutaneous albinism caused by a compound heterozygous mutations in TYR gene: a case report

Mehmet Berkay Akcan, Derya Kaya, Volkan Sönmez, Ahmet Kablan, Öztürk Özdemir, Fatma Silan
Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Canakkale Onsekiz Mart University, Canakkale, Turkey

Introduction: Oculocutaneous albinism (OCA) is a group of inherited disorders of melanin biosynthesis characterized by a generalized reduction in pigmentation of hair, skin and eyes. The prevalence of all forms of albinism has been estimated at approximately 1/20,000. Mutations in the *TYR*, *OCA2*, *TYRP1* and *SLC45A2* genes are the main cause of oculocutaneous albinism.

Case: Here we present a 34-year-old female patient diagnosed as oculocutaneous albinism based on clinical findings. Her skin was white and she had hypopigmentation of the hair. Other symptoms were hypothyroidism, strabismus and visual impairment. Her parents were non-consanguineous and both healthy.

Methods-Results: After DNA isolation from peripheral blood sample, the whole exome sequencing (WES) analysis was performed using the xGen Exome Research Panel v2 kit. We detected a pathogenic start loss mutation (c.1A>G, p.M1V) and a VUS missense mutation (c.766C>T, p.H256Y) on exon1 of *TYR* gene. In literature, one patient with albinism was homozygous for c.766C>T mutation.

Conclusion: Based on the current case report, we confirmed that c.766C>T mutation of *TYR* gene is pathogenic. In this report, we aimed to emphasize the importance of advanced genetic techniques in genetic counseling by drawing attention to a rare uncertain mutation. In patients with albinism whole exome sequencing is very effective tool for genetic diagnosis.

Keywords: OCA, WES

P-34

TYR Negatif Albinizm Hastalarında Klinik Ekzom Dizileme ile Moleküler Tanı

Sezer Akyöney¹, İlayda Şahin², Büşra Ünal³, Nihat Buğra Ağaoğlu³, Abdulkaki Mudun⁴, Engin Yılmaz⁵, Yasemin Alanay⁶, Uğur Özbek⁶, Özden Hatırnaz Ng⁷

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

⁴Acıbadem Maslak Hastanesi, Göz Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul

⁵Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara

⁶Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İstanbul; Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE)

⁷Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul; Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE)

Melanin pigmentinin üretiminde azalma veya yapının hiç olmaması ile ortaya çıkan; ciltte, saçta ve/veya retinada pigment eksikliği ile karakterize nadir ve genetik hastalıklar grubu “albinizm” olarak adlandırılmaktadır. Albinizm, kalıtım türüne ve etkilenen gene göre üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. Okulokutanöz albinizm (OCA), cilt, saç ve gözlerde pigment azalmasına ve görme sorunlarına neden olur. Oküler albinizm esas olarak görme sorunlarına neden olurken, nadir kalıtsal sendromlara bağlı olarak da albinizm ortaya çıkabilir. Bugüne kadar albinizm ile ilişkilendirilmiş 30’den fazla gen bulunmakla birlikte en sık patojenik varyant *TYR* geninde (%40) saptanmaktadır. Bu nedenle hastaların öncelikli olarak *TYR* geni açısından taranması önerilmektedir. Bu çalışmada daha önce Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’na başvuran ve *TYR* geni açısından Sanger dizileme yöntemi ile taranmış ancak herhangi bir varyant saptanmayan beş albinizm hastasında klinik ekzom dizileme analizi ile *SLC45A2* geninde daha önce bildirilmemiş dört yeni patojenik varyant tespit edilmiştir. *SLC45A2* varyantı ilk kez Türk kökenli bir bireyde tespit edilmiş ve sonrasında Asya popülasyonlarında bulunan okulokutanöz albinizm tip IV (OCA4) ile ilişkilendirilmiştir. *SLC45A2* geni, membranla ilişkili taşıyıcı proteinin üretiminden sorumludur. Bu proteinin kesin işlevi bilinmemekle birlikte, normal melanin üretimi için gerekli olduğu bilinmektedir. Hastaların ailesel segregasyon çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Albinizm, Klinik Ekzom Dizileme

P-35

Nadir Ayme-Gripp Sendromu olgusu - vaka sunumu ve literatür taraması

Özge Hacer Demirbilek, Çağrı Güleç, Ayça D. Aslanger, Gözde Yeşil

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Ayme-Gripp sendromu; bilateral konjenital katarakt, sensörinöral işitme kaybı, bilişsel gerilik, nöbet ve düz yüz profiliyle karakterize otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. 1996 yılında Ayme-Gripp tarafından tanımlanmış ve şuana kadar 21 olgu bildirilmiştir. 1983 yılında Fine ve Lubinsky tarafından bildirilen olgularla fenotipik olarak örtüşmekle birlikte MAF genindeki mutasyonların Ayme-Gripp sendromunda gösterilmesiyle iki fenotip birbirinden ayrılmıştır. Bildirimizde Ayme-Gripp Sendromu tanısı alan olgumuzun klinik ve moleküler bulgularının sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: İlk 14 aylıkken dismorfizm, katarakt, inguinal herni ve psiko-sosyal-motor gerilik (PSMG) bulgularıyla değerlendirilen erkek olgunun karyotip analizi normal sonuçlanması üzerine istenen tüm ekzom analizinde MAF geninde (NM_005360.4) heterozigot c.197C>T (p.Ser66Leu) değişimi saptandı. 3yaş 10aylıkken değerlendirilmesinde ilk muayenesine ek Down sendromu benzeri dismorfizm, persistan hematüri ve eklem kısıtlılıkları saptandı. Klinik bulguları Ayme-Gripp Sendromuyla uyumlu bulunan olgumuzdaki varyantın konfirmasyonu ve ebeveynlerine segregasyonu için Sanger dizi analizi yapıldı ve de novo mutasyon olduğu anlaşıldı.

Sonuç: Ayme-Gripp sendromu, Down Sendromu benzeri yüz profili ve konjenital katarakt ile gelen olgularda ayırıcı tanıda yer alması gereken nadir bir sendromdur. Olgumuzda literatürdeki olgulara benzer eklem kısıtlılıkları, karakteristik yüz bulguları ve PSMG mevcuttu, ancak sendromun karakteristik bulgularından sensörinöral işitme kaybı olgumuzda saptanmamıştı ve sebat eden hematüriye bildirilmemişti. Olgumuzda saptanan varyant 2020 yılında literatürde bir olguda bildirilerek patojenik varyant olarak tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ayme-Gripp Sendromu, MAF

P-36

Schwartz-Jampel Tip 2 Sendromu Olgusu Sunumu

M. Vedat Sivri¹, Gizem Kök¹, Sermet Sağol², Asude Durmaz¹, Ayça Aykut¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Nadir görülen hastalıkları saptamada WES (Tüm Ekzom Sekanslama) kullanımı yaygınlaşmakta olan bir yöntemdir. İskelet displazileri çok geniş bir yelpazede mutasyonları içermektedir. Fizik muayene ve fetal USG bulguları ile klinik ön tanı konulsa da hastalığa sebep olan mutasyonu göstermek ve tanı koyma süreci hala birçok zorluk içermektedir. Burada prenatal dönemde Schwartz-Jampel tip 2 tanısı alan nadir hastalık olgusu sunulacaktır.

Olgu: 33 yaş kadın hasta G3P1Y1, son gebeliğinde ayrıntılı fetal USG de ekstremitelerde uzun kemiklerde kısalık nedeniyle iskelet displazisi düşünülen bir fetusta, annenin önceki gebelikte de iskelet displazili fetüs şüphesi olması nedeniyle, fetal kandan WES çalışıldı. Anne baba amca çocukları olması nedeniyle resesif hastalıklar tarandı. Bu süreçte majör konjenital anomalileri olması nedeniyle fetüs hasta isteği ile termine edilmişti.

Sonuç: Schwartz-Jampel tip 2 Sendromu ekstremitelerde uzun kemiklerinde eğrilik, iskelet anomalileri, epizodik hipertermi, solunum ve beslenme problemleri nedeniyle erken yaşta ölümlerle karakterize bir sendromdur. Yapılan analizlerde homozigot LIFR c.2074C>T(p.R692*) mutasyonu saptandı.

WES analizi nadir ve tanısı genetik heterojenite nedeniyle zor olan iskelet displazilerinin tanı başarısını arttırmak için oldukça önemli ve tercih edilen bir test olmaktadır. Bu şekilde hastalara tanı konulabilmekte ve bu sayede prenatal/preimplantasyon tanı imkanı doğmaktadır.

Anahtar Kelimeler: LIFR, Schwartz-Jampel tip 2

P-37

Overlapping phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome and 22q13 duplication syndrome in a boy

Ayşe Gül Zamani, Kübra Metli, Mahmut Selman Yıldırım

Department of Medical Genetics, Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Konya, Turkey

Introduction:Wolf-hirschhorn syndrome(WHS) is one of the well known microdeletion syndromes and consist of due to deletion 4p16.3 region. WHS exhibits multiple congenital anomaly such as congenital heart defects, cleft lip/palate, hearing loss, structural brain malformations. 22q13 duplication syndrome is very rare. Here, we reported clinical findings of a male patient with 4p-deletion and 22q-dublication.

Materials and methods:A 4-month-old boy was referred to our outpatient clinic because of the presence of congenital heart disease, anal atresia and cleft palate-lip.On physical examination, growth retardation, microcephaly, hypertelorism, large nasal bridge, high-pitched eyebrows, low-set-ears, clenched hands and hypospadias were detected.Brain-MRI and renal USG, karyotype, microarray and FISH analysis were planned.

Results:The patient's karyotype was 46, XY, add(4)(p15.2). FISH analysis performed by DiGeorge/VCFS TUPLE1 and 22q13.3 deletion probe combination showed that 22q13.3 region was trisomic and the extra signal was on chromosome 4.His mother's karyotype was determined as 46,XX,t(4;22)(p15.2;q13). Mikroarray analysis revealed a terminal 14.3Mb deletion 4p16.3-15.33 that contains 73 genes and a terminal 8.1 Mb trisomy 22q13.2-13.33 that contains 61 genes.

Conclusion:As expected, our patient manifests findings of both WHS and 22q13.3 dublication syndrome. Although WHS is a common syndrome 22q13 duplication syndrome is very rare. We compare her unique phenotypic features with those that have been reported for both syndromes.

Keywords: 22q13.3-duplication,Wolf-Hirschhorn

P-38

Bardet-Biedl Sendromu Tip 3

Ayşegül Kaya, Yeşim Sıdar Duman, Şerife Büşra Beyazıt, Hande Küçük Kurtulgan, Malik Ejder Yıldırım

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

Bardet Biedl Sendromu Tip 3; obezite, retinal distrofi, polidaktili ve renal anomalilerle karakterize otozomal resesif *ARL6* gen mutasyonlarının sorumlu olduğu nadir bir genetik hastalıktır. Tüm Bardet Biedl Sendromlu olguların %5.1' ini oluşturmaktadır. Retinitis pigmentosa nedeniyle 29 yaşında erkek olgu tarafımıza başvurdu. Olgunun özgeçmişinde 6 aylıkken postaksiyel polidaktili ameliyatı ve obezite öyküsünün olduğu öğrenildi. Anne babası akraba olan olgunun detaylı anamnezinde benzer bulgulara sahip kuzenlerinin olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut kitle indeksi 30 kg/m² ölçüldü. Major dismorfik bulgusu olmayan olgunun renal usg'sinde sol böbrek üst polde 15 mm çapta kortikal kist saptandı. Aile öyküsü ve klinik bulguları göz önüne alınarak Bardet Biedl sendromu ön tanı olarak düşünüldü. Yapılan hedeflenmiş gen paneli analizinde *ARL6* geninin 3. ekzonunda c.92C>G (p.Thr31Arg) homozigot patojenik varyantı saptandı. Bardet Biedl Sendromu Tip 3 tanılı olgu eşlik edebilecek bulgular açısından kardiyoloji, nefroloji ve üroloji bölümlerine yönlendirildi. Kardiyolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Ürolojik incelemede mikropenis saptanan olgunun skrotal muayenesi ve hormon parametreleri doğal olarak değerlendirildi. Nefrolojik açıdan yıllık takip önerildi. Segregasyon analizi için olgunun anne babasından ve benzer fenotipe sahip akrabalarından genetik test yapılması planlandı. Retinitis pigmentosa kliniği ile gelen olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken ve nadir görülen bir sendrom olması nedeniyle sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Bardet Biedl Sendromu Tip 3, *ARL6* geni

P-39

Dirençli epilepsi olgularında atlanmaması gereken bir tanı: Konjenital glikozilasyon defektleri

Behiye Tuğçe Yavuz¹, Ayça Aslanger¹, Esmâ Şengenç², Meryem Karaca³, Arzu Selamioğlu³, Gözde Yeşil¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye*

²*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, İstanbul, Türkiye*

³*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Konjenital glikozilasyon defektleri (CDG); glikanların sentezinde ve/veya diğer bileşiklere bağlanmasında çeşitli basamaklarda defektler nedeniyle oluşan, çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan bir grup doğumsal metabolizma hastalığıdır. Psiko-sosyal-motor gerilik (PSMG), büyüme-gelişme geriliği, fasiyal dismorfizm, endokrin ve koagülasyon anomalileri izlenebilir. Epilepsi, PSMG ve mikrosefali bulgularıyla incelenirken CDG tanısı alan olgumuzu, epilepsi varlığında CDG'nin dışlanması gerektiğini vurgulamak için sunmayı hedefledik.

Olgu: 2. derece kuzen evliliğinden doğan olgumuz; 9. ayda başlayan febril konvülsiyonlar sonrası PSMG ve mikrosefali bulgularıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Kraniyal MR ve ön metabolik testleri normal olan olguda tüm ekzom analizinde (WES) *ALG1* geninde c.1076C>T (p.Ser359Leu) değişimi homozigot olarak saptanmıştır. Literatürde CDG ile ilişkilendirilmiş olan bu mutasyonun saptanması üzerine transferrin izoelektrik fokuslama yöntemiyle yapılan karbonhidratı eksik transferrin (CDT) analizi, CDG tip 1'le uyumlu bulunmuş; olgumuzun *ALG1* geni ilişkili CDG1K tanısı kesinleşmiştir.

Sonuç: CDG1K, nörolojik bulguların ön planda olduğu; epilepsi, hipotoni, mikrosefali, ağır psikomotor ve mental retardasyonun gözlemlendiği bir glikozilasyon defekti tipidir. CDG fenotipik olarak heterojenite gösteren bir hastalık grubudur. CDG1K'da sık izlenen bulgulardan olan intrauterin büyüme kısıtlılığı, infantil hipotoni, serebral/serebellar atrofi, dismorfizm, göz bulguları olgumuzda gözlenmemiştir. Infantil başlangıçlı epilepsiyle başvuran olgularda ayırıcı tanıda yer alan CDG açısından CDT analizi yapılmalı, sonuca göre hedef gen analizi/CDG paneli, CDT'de patoloji saptanmayan olgularda ise WES analizi planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *ALG1*, epilepsi

P-41

A Novel Mutation in TSEN15 Gene Cause Diffuse Cerebellar Atrophy and Developmental Delay

Gülşay Güleç Ceylan, Ahmet Cevdet Ceylan

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Medical School, Department of Medical Genetics, Ankara City Hospital, Genetic Diseases Evaluation Center, Ankara, Turkey

Objective: Transfer RNAs (tRNAs) have important roles in the translation of mRNA into proteins. There is a complex named as tRNA splicing endonuclease (TSEN) responsible from removal of tRNA introns. Genes expressed in tRNA biogenesis steps can be associated with a common phenotype like pontocerebellar hypoplasia. Inhere we describe a novel mutation in TSEN15 gene in a patient related with developmental delay, mental retardation, diffuse cerebellar atrophy and speech retardation.

Case: A 7-year-old boy from consanguine parents was presented us because of mental retardation and speech retardation. He had prominent ears, epileptic focus in EEG and diffuse cerebellar atrophy in brain MRI. Karyotype, FISH, microarray and Fragile X Syndrome analysis were normal. Whole exome sequencing was performed for the patient. A likely pathogenic mutation (TSEN15:c.241T>C (p.C81R))(rs1557877253)) was found as homozygote at the patient. It is determined as a novel mutation.

Conclusion: The mutations of TSEN15 is mostly related with pontocerebellar hypoplasia and microcephaly. The novel mutation that we found in our patient has not been published yet anywhere. So, this is the first case that shows TSEN15 gene cause diffuse cerebellar atrophy and developmental delay.

Keywords: Diffuse cerebellar atrophy; *TSEN15* gene

P-42

A Patient With 3q29 Microdeletion Syndrome

Kübra Adanur, Çiğdem Yüce Kahraman, Ömer Yakar, Neslihan Cinkara, Pelin Ercoşkun, Abdulgani Tatar

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Objective: 3q29 microdeletion syndrome results from a loss of 1.6 Mb at the terminal end of chromosome 3. Although most cases are de novo, familial cases have also been reported. The prevalence of the syndrome is 1: 30,000-1: 40,000. The most common findings are learning problems, speech delay, a high nasal bridge and ocular abnormalities. There is also a 40-fold increased risk for schizophrenia.

Case: Our 17-year-old female patient was born from unrelated parents; there was no history of a similar disease in the family. Genetic testing was performed because of psychosis, mild dysmorphic facial appearance and mental retardation. CGH Array analysis of the patient revealed a deletion on chr3: 195,762,817-197,356,334 and a duplication on chr3: 197,386,179-197,851,986. To our knowledge, the phenotype of the patient may be due to nonallelic homologous recombination (NAHR). NAHR explains the unity of deletion and duplication in juxtaposed regions.

Conclusion: The number of cases reported in the literature is limited, which made us think that patients could not be diagnosed due to subtle dysmorphic findings. Therefore, we aimed to emphasize that microdeletion syndromes should be kept in mind for the patients who have mild dysmorphic findings and early-onset psychiatric diseases.

Keywords: 3q29, microdeletion

P-43

Filippi Syndrome: Report of a case with lower limb defect, expanding the phenotype

Taner Karakaya¹, Burak Baser², Serdar Mermer², Onur Yildiz³

¹Ministry of Health of Turkey, Isparta City Hospital, Department of Medical Genetics

²Ministry of Health of Turkey, Mersin City Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics

³Ministry of Health of Turkey, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics

Objective: Filippi syndrome(FS)(MIM #272440),one of the craniodigital syndromes,is a rare genetic disorder with presumably autosomal recessive inheritance and characterized by growth retardation,developmental delay,microcephaly,distinctive facial appearance and syndactyly.Only 30 cases have hitherto been described worldwide.In view of the paucity of reported cases,the full spectrum of clinical findings of FS necessitates further delineation in order to define and diagnose related patients appropriately.We hereby report on a case with symptoms compatible with FS comprising also of congenital talipes equinovarus(CTEV),a feature not previously recorded in the aspect of FS.

Case: The propositus,a 2^{1/2} month-old baby girl,was born to healthy,consanguineous parents. She exhibited microcephaly (occipitofrontal circumference (OFC):34 cm,-4.65 SD); peculiar facies including broad nasal bridge, prominent nasal root, hypoplastic alae nasi; left CTEV; bilateral partial/total syndactyly of fingers and toes. After performing routine karyotyping and microarray, which did not reveal any microdeletions / microduplications, we proceeded with next-generation-sequencing of whole exome(WES). WES analysis revealed that she'd harboured a novel homozygous mutation (c.552_555delCAAA,p. Asn184Lysfs*8) in the *CKAP2L* gene consistent with FS.

Conclusion: On the basis of various constant clinical features and genetic investigations,we conclude that our patient was an additional case of FS.We hope that newly recognised feature(CTEV) will contribute to expand the clinical spectrum of this extremely rare condition.Obviously,further cases/pedigrees are necessary to elucidate the genetic and phenotypic aspects of this unusual syndrome.

Keywords: Congenital talipes equinovarus, Filippi Syndrome

P-44

Retinitis Pigmentosa Tanılı Olguda *CRB1* Geninde Nadir Homozigot Varyant

Feyza Altunbaş¹, Mert Coşkun¹, Aslı Toylu¹, Hatice Deniz İlhan², Duygu Gamze Dikici¹, Ercan Mıhçı¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Antalya

Giriş-Amaç: Retinitis pigmentosa (RP), retinadaki fotoreseptör hücrelerinin primer dejenerasyonu ile karakterize progresif bir hastalıktır. Hastalığın patogeneziyle ilişkili çok sayıda gen tanımlanmış olup otozomal ve X'e bağlı kalıtım şekilleri bildirilmiştir. RP kliniğiyle takip edilen ve ailesinde akrabalık bulunan erkek olgumuzda genetik etiolojinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Olgunun DNA örneği kullanılarak, RP ilişkili hedef genler yeni nesil dizileme yöntemiyle incelendi. SEQ (Genomize) programıyla saptanan varyantlar GnomAD, ClinVar ve Varsome veri tabanları kullanılarak analiz edildi. Varyantların Sanger dizilemeyle doğrulaması yapıldı.

Bulgular: Olguda *CRB1* geni 8.ekzonunda mevcut veri tabanlarında yer almayan homozigot c.2764T>C (p.Cys922Arg) missense değişimi saptanmıştır. Çok sayıda analiz programı tarafından p.Cys922Arg değişiminin protein yapısını etkileyeceği öngörülmektedir. Ek olarak olguda *SEMA4A* geninde homozigot c.2201A>G (p.Gln734Arg) missense değişimi saptanmıştır (rs1313296667). Bu varyantın protein yapısını etkilemeyeceği öngörülmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Literatürde, *SEMA4A* ve *CRB1* genlerindeki değişimlerin otozomal resesif geçişli retinal distrofilerle ilişkisi bildirilmiştir. *CRB1* geninde saptanan ve mevcut veri tabanlarında yer almayan homozigot missense varyantın, CRB1 proteini ekstrasellüler bölgesindeki «EGF-like 13' domaini fonksiyonlarını etkileyeceği öngörülmektedir. Olgumuzda *SEMA4A* geninde saptanan homozigot değişim, protein fonksiyonunu etkilememekle birlikte frekans değeri 0.01'in altında olduğu için klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Sunumumuzda olgunun birinci derece akrabalarındaki varyantların dağılım analizi sonuçları ve elde edilen sonuçların genotip-fenotip ilişkisi tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Retinitis Pigmentosa, *CRB1*

P-45

SLC35D1 Geninde Missense Mutasyonun Neden Olduğu Hafif Bir Schneckenbecken Displazisi

Tuna Eren Esen¹, Ahmet Cevdet Ceylan², Özlem Ünal Uzun³

¹Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara; Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Hafif Fenotiple seyreden Schneckenbecken Displazisi mutasyon varyantının gösterilmesi

Olgu: 20 yaşında erkek hasta boy kısalığı, dismorfik özellikleri nedeniyle mukopolisakkaridoz ön tanısıyla yönlendiriliyor. Hastanın özgeçmişinde özellik bulunmamaktaydı. Soygeçmişinde anneyle babasının 1. Derece kuzen, kardeşlerininse sağlıklı olduğu öğreniliyor. Laboratuvar incelemelerinde mukopolisakkaridoz lehine bulgu saptanmıyor.

Fizik muayenede boyu 140 cm(<3p) ölçülüyor. Dismorfik özellikler olarak kaba yüz, hipertelorizm, kısa boyun, dar göğüs ekstremitelerde kısalık, bilateral geniş ayak ve pes planus, sağ ayak halluks valgus deformiteleri saptanıyor. Hastanın DNA örneğinden yapılan klinik ekzom dizileme (Illumina TrueSight1 Expanded) çalışması sonucunda SLC35D1 geninin 11.ekzonunda c.899G>T (p.Gly300Val) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Schneckenbecken displazisi, SLC35D1 geninde ciddi biallelik mutasyonlar saptanan lethal iskelet displazisidir. Ağır spondilodisplazi izlenmektedir. Literatürde 20 kadar hastanın görüldüğü, tümünün perinatal dönemde mortal seyrettiği bildirilmiştir.

Bildirdiğimiz birey, mukopolisakkaridoz ön tanısıyla araştırılmış, laboratuvar testleri uyumlu olmadığından ileri genetik testlerinde SLC35D1'de homozigot değişiklik saptanmıştır. Vertebra grafilerindeki displazik bulgular Schneckenbecken displazisinin hafif fenotipi olarak değerlendirilmiştir. Literatürde SLC35D1 geninde homozigot olarak saptanan tüm değişiklikler protein yapısını çok ciddi olarak değiştirmektedir. Hastamızda saptadığımız missense varyant daha önce sağlıklı insanlarda gösterilmemiş, korunmuş bir bölgede yer almaktadır. Protein yapısında p.Gly300Val değişikliğine neden olmaktadır. Inslico analizlerde CADD skoru 29,3 olup diğer tahmin programlarında protein yapısına zarar verdiği yer almaktadır.

Sonuç: Bu veriler ışığında sunduğumuz etkilenmiş bireydeki mutasyon, hafif fenotipik bulgulara neden olmaktadır. Fetal iskelet displazisinin hafif formu olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Schneckenbecken displazisi, SLC35D1

P-46

GAPO sendromlu bir olguda ANTXR1 geninde saptanan yeni mutasyonun tanımlanması

Onur Yıldız¹, Taner Karakaya²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

²T.C. Sağlık Bakanlığı, Isparta Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

Amaç: GAPO sendromu (MIM #230740) otozomal resesif kalıtılan nadir bir genetik bozukluktur. Sıklıkla belirgin yüz görünümü, gelişme geriliği, alopesi, yalancı-anodonti ve optik atrofi eşlik etmektedir (G-Growth retardation; A-Alopesia; P-Pseudoanodontia; O-Optic atrophy). 1947’de tanımlanan ilk vakadan itibaren literatürde yaklaşık 38 hasta bildirilmiştir. GAPO sendromuna ANTXR1(Anthrax Toxin Receptor 1) genindeki mutasyonların sebep olduğu bilinmektedir.

Olgu: Probandımız 6 yaşında, kız, sağlıklı ancak akraba evliliği bulunan bir ailenin çocuğuydu. Tarafımıza gelişme geriliği, alopesi, diş çıkmasında gecikme ve görme problemi nedeniyle genetik etyoloji araştırılması için yönlendirilmişti. Yapılan kranial MR sonucu normal olarak saptandı. Rutin yapılan biyokimya, elektrolit seviyeleri, tft, vitamin b12 düzeyi normal olarak tespit edildi. Göz dibi muayenesinde optik atrofiyle uyumlu bulgular belirlendi. Aile öyküsünde ise benzer klinik bulgulara sahip erkek bir kardeşi de mevcuttu. Olgunun yapılan kromozom analizi normal saptandı. Sonrasında ise planlanan hedef gen paneli yeni nesil dizi analizinde ANTXR1 geninde “c.949T>C,p.Cys317Arg” mutasyonu homozigot olarak tespit edildi. Saptanan mutasyon açısından aile segregasyon çalışması (benzer bulgulara sahip olan erkek kardeşin analizi de dahil) ise önümüzdeki döneme planlandı.

Sonuç: Vakamızda saptanan ANTXR1 mutasyonu literatürde ilk defa bildirilmiştir. Oldukça nadir olarak karşılaşılan GAPO sendromlu hastaların klinik bulgularının ve saptanan genotipik değişimlerin literatüre kazandırılması bu şikayetlere sahip hastalarda daha etkin klinik tanı ve genetik danışmanlık verilmesi hususunda oldukça fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: ANTXR1 gene, GAPO syndrome

P-47

Brankiyo-Okülo-Fasiyal Sendrom: TFAP2A Geninde Yeni Bir Mutasyon

Burak Başer¹, Yeşim Sıdar Duman², Hande Küçük Kurtulgan²

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Brankiyo-Okülo-Fasiyal Sendrom (BOFS); otozomal dominant kalıtılan, brankiyal defektler, kraniyofasiyal bulgularla karakterize nadir bir genetik sendromdur. Bu güne kadar klinik veya moleküler tanı 150’den az hasta bildirilmiştir. TFAP2A genindeki patojenik varyantlar bu sendroma sebep olmaktadır.

Retrognati nedeniyle 12 günlük erkek olgu tarafımıza danışıldı. Anne-baba akrabalığı olmayan olgunun ailesinde dismorfik özellikler yoktu. Pedigri analizinde bir özellik saptanmadı. Otuz dokuz haftalık doğan olgunun, doğum kilosu 3060 gr (10-50p), doğum boyu 50 cm (10-50p), baş çevresi ise 35 cm (50-90p) idi. Fizik muayenesinde hipertelorizm, telekantus, mikroretrognati, düşük ve malforme kulak yapısı, psödoleft, kısa filtrum ve sinofiris saptandı. Ailenin olguda göz yaşarması ve çapaklanma tariflemesi üzerine istenen göz konsültasyonunda lakrimal duktus stenozu tespit edildi. Psödoleft ve lakrimal kanal stenozu birlikteliği sebebiyle ön tanıda öncelikle BOFS düşünüldü. Eşlik edebilecek başka organ anomalileri açısından tetkik edilen olguda herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın periferik kandan yapılan kromozom analizinde 46,XY kuruluşu tespit edildi. Ön tanıya yönelik yapılan TFAP2A geni dizilendiğinde, genin 4. ekzonunda heterozigot c.707T>G (p.V236G) patojenik varyantı saptandı. Anne ve babasından yapılan dizi analizinde aynı varyant saptanmayan olgu “de novo” olarak değerlendirildi.

BOFS tanı 1 olguda brankiyal bulguların bulunmaması ve tespit edilen değişimin bildiğimiz kadarıyla literatürde bildirilmeyen yeni bir varyant olması nedeniyle sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Brankiyo-Okülo-Fasiyal Sendrom, TFAP2A geni

P-48

A case of inv dup del(8p) with novel clinical findings

Mahmut Selman Yıldırım¹, Levent Şimşek¹, Ayşe Gül Zamani¹, İsmail Reisli²

¹Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Department of Medical Genetics

²Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Department of Pediatric Allergy and Immunology

Objective: Inverted duplication and deletion of 8p [invdupdel(8p)] syndrome is a rare chromosomal abnormality with an estimated incidence of 1/10,000-30,000. It is characterized by central nervous system defects, hypotonia, congenital heart defects, skeletal abnormalities, intellectual disability and dysmorphic features.

Case: A 2 years old girl came to our clinic with complaints of developmental delay and recurrent infections. She is the second daughter of a non-consanguineous couple with no significant medical history. Her physical examination showed microcephaly, frontal bossing, upslanting palpebral fissures, 6th cranial nerve palsy at the left side, retrognathia and enamel hypoplasia. Echocardiogram revealed bicuspid aorta and cranial MRI showed corpus callosum agenesis and hydrocephaly.

Laboratory analyses were consistent with transiently low IgG and IgA levels. Cytogenetic analysis using G-banding resulted as 46,XX,invdupdel(8)(qter->p23.1::p23.1->p11) and array comparative genomic hybridisation (aCGH) confirmed the karyotype.

Conclusion: invdupdel(8p) syndrome is a rare syndrome with distinct clinical features and characteristic cytogenetic findings. Beside having most of the clinical features of this syndrome, our case also showed immune system abnormality which, to our knowledge, is not reported in the literature before.

Keywords: inverted duplication 8p, invdupdel(8p)

P-49

Kompleks Genotipe Sahip Bir Retinitis Pigmentoza Olgusu

Esra Arslan Ateş¹, Şenol Demir², Bilgen Bilge Geçkinli², Özlem Yıldırım³, Hamza Polat², Ceren Alavanda², Mehmet Ali Söylemez², Pinar Ata², Ahmet Arman²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

Amaç: Retinitis Pigmentoza (RP) retinal fotoreseptör anormallikleri nedeniyle ilerleyici görme kaybı ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Genetik olarak oldukça heterojen olup otozomal resesif(OR), otozomal dominant(OD), X'e bağlı resesif, nadiren digenik olarak kalıtlabilmektedir. Bu çalışmada birinde bialelik, diğerinde monoalelik olmak üzere iki farklı gende klinik durumla ilişkili mutasyon saptadığımız nonsendromik bir RP olgusu sunulmaktadır.

Olgu: RP ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilen 25 yaşında erkek olgu, ilk kez 5 yaşında başlayan ve giderek artan görme kaybı tariflemekteydi. Ebeveynleri arasında akraba evliliği tanımlamayan hastanın ailesinde benzer öykü yoktu. Oftalmolojik bakışı tipik RP bulguları gösteren olgunun sistemik değerlendirmesinde başka bir bulgu saptanmadı. Nonsendromik RP tanısıyla RP ile ilişkilendirilmiş 73 gen yeni nesil dizileme yöntemiyle tarandı. Yapılan analizde olguda OR RP ile ilişkilendirilmiş *PROM1* geninde homozigot c.2023C>T(p.Arg675*) ve OD RP ile ilişkilendirilmiş *PRPF8* geninde heterozigot c.4980C>G (p.Tyr1660*) mutasyonları saptandı. Veritabanlarında ve popülasyon çalışmalarında saptanmamış nadir bir varyasyon olan *PRPF8* c.4980C>G varyasyonu ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirildi. Segregasyon analizi ve aile taraması planlandı.

Sonuç: RP hastalarının genetik heterojenite ve farklı kalıtım özellikleri nedeniyle altta yatan moleküler defekt açısından geniş paneller ile değerlendirilmesi nadiren de olsa hastamızda olduğu gibi iki farklı moleküler defektin gözden kaçmaması için önemli olup daha etkin bir genetik danışma verilmesine olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: retinitis pigmentoza, kompleks genotip

P-51

Yenidoğanda SMAD3 geninde homozigot patojenik varyant: Ağır seyirli Loeys-Dietz Sendromu vaka sunumu

Ayşe Gül Zamani¹, Betül Okur Altındaş¹, Mehmet Burhan Oflaz², Muhammed Güneş², Mahmut Selman Yıldırım¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Amaç: Loeys-Dietz Sendromu (LDS) 2005 yılında tanımlanmış nadir görülen otozomal dominant bir bağ dokusu hastalığıdır. TGF- β sinyal yolağında görevli genlerin patojenik varyasyonları bu sendroma yol açar. Aort dilatasyonu başta olmak üzere kardiyovasküler anomaliler, iskelet anomalileri, kraniofasial bulgular ile multisistemik tutulum izlenir.

Olgu: Konjenital diyafram hernisi ve talipes ekinovarus ile tarafımıza yönlendirilen 2 günlük bir erkek hastada, ekokardiyografide aortada dilatasyon (Z skoru: +4,7), elongasyon ve tortuosite izlendi. Vaka 11 günlükken kardiyak sebeplerle ex oldu. Hastanın ebeveynleri birinci derece kuzendi. İlk doğan kız çocuklarının hastamıza benzer bir klinik durum ile 5 günlükken ex olduğu öğrenildi. Illumina Miniseq platformda NEXTflex Aortopati paneli çalışıldı. Yapılan yeni nesil dizi analizinde, SMAD3 geninde patojenik olarak değerlendirilen homozigot c.859C>T missens (R287W [p.Arg287Trp]) varyantı saptandı(RefSeq:NM_005902.4; Transcript ID:ENST00000327367.4). Ebeveynlere yapılan moleküler analiz onların da aynı varyantı heterozigot olarak taşıdığını gösterdi. Fizik muayene ve kardiyolojik değerlendirmeler sonucunda, hastanın babasında LDS tipik manifestasyonlarının mevcut olduğu görüldü; ancak annesinde klinik bulgu yoktu.

Sonuç: LDS'nin prevalansı bilinmemektedir.SMAD3 varyasyonları hastaların %5-10'unda izlenir. LDS'li bireylerde, hatta aynı patojenik varyanta sahip aile bireylerinde, klinik özelliklerin dağılımında ve hastalığın ciddiyetinde oldukça farklılık mevcuttur. Az görülen mutasyona sahip hastamız ve aile bireylerinin değişken klinik bulguları literatür ile karşılaştırılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Loeys-Dietz Sendromu, SMAD3

P-52

Wiedemann-Steiner syndrome and immunodeficiency in a patient with a novel variant of KMT2A

Mahmut Selman Yıldırım¹, Levent Şimşek¹, Ayşe Gül Zamani¹, İsmail Reisli², Serdar Ceylaner³

¹Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Department of Medical Genetics, Konya, Turkey

²Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Department of Pediatric Allergy and Immunology, Konya, Turkey

³InterGen Genetics Centre, Ankara, Turkey

Objective: Wiedemann-Steiner syndrome is a rare malformation syndrome characterized by intellectual disability, developmental delay and dysmorphic features including long eyelashes, thick eyebrows and hypertrichosis.

Case: A 12 years old boy came to our clinic with complaints of learning difficulty and recurrent infections. He is the second son of a non-consanguineous couple with no significant medical history. His physical examination showed epicanthal folds, long eyelashes, thick eyebrows, long philtrum, thin upper lip, hypertrichosis of back, hypertrichosis cubiti, and abnormal dentition. Abdomen ultrasonography revealed horseshoe kidney. Laboratory analyses showed low levels of immunoglobulins. Sequence analysis of KMT2A revealed heterozygous c.9_10delCA (p.His3GlnfsTer143) variant. This variant has not been found in GnomAD and as a result of literature research we did not find any previous report of this deletion and in-silico analyses resulted as "disease causing". In the light of these findings, this variant is reported as pathogenic.

Conclusion: Wiedemann-Steiner syndrome is a rare disease with distinct clinical features. Beside having most of the clinical features of this syndrome, our case also showed immune system abnormality which, to our knowledge, is reported only twice in the literature. The variant of c.9_10delCA in KMT2A gene has not been reported and associated with Wiedemann-Steiner syndrome before.

Keywords: Immunodeficiency, Wiedemann-Steiner syndrome

P-53

A rare homozygous variant in CUL7 gene in two syblings with variable features of 3M syndrome

Sinem Kocagil¹, Gonca Kılıç Yıldırım², Sevilhan Artan¹

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University

3M Syndrome is a rare, autosomal recessive disorder that leads to pre- and postnatal growth failure, facial dysmorphism, joint hypermobility, delayed bone age, normal intelligence and spesific radiological findings. CUL7, OBSL1, and CCDC8 genes are known to be responsible in the etiology.

In this study we have evaluated two sisters that present variable clinical features of 3M syndrome. The first sister was 15 years old and had mesomelic disproportionate short stature, dysmorphic features and pathological skeletal x-ray findings; slender dysplastic ribs, tall lumbar vertebrae bodies and coxa vara deformity of bilateral hips. The second sister was 11 years old and she also had mesomelic disproportionate short stature, dysmorphic features and tall lumbar vertebrae bodies at the radiography. According to these findings 3M syndrome was suspected and CUL7 gene, which is known to play the major role underlying the syndrome has been sequenced and a “pathogenic” c.362dupT variant in exon 2 at homozygous state leads to a frameshift and generates a premature termination codon was detected.

We believe that the patients we present will expand the phenotypic spectrum of this rare syndrome and ease to make a phenotype-genotype association.

Keywords: 3M Syndrome, Rare variants

P-54

A Rare Metabolic Disease with Dramatic Improvement When Diagnosed Early; Thiamine Metabolism Dysfunction Syndrome Type 2

Hamza Polat¹, Bilgen Bige Geçginli¹, Esra Arslan Ateş², Ceren Alavanda¹, Şenol Demir², Mehmet Ali Söylemez¹, Ahmet Arman¹

¹Department of Medical Genetics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

²Diagnosis Center of Genetic Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Key Words: Biotin-thiamine-responsive encephalopathy type 2, Thiamine metabolism dysfunction syndrome 2, SLC19A3

Introduction: Thiamine metabolism dysfunction syndrome type 2 is a rare neurometabolic disease with autosomal recessive inheritance. Homozygous or combined heterozygous mutations of SLC19A3 gene on chromosome 2 cause the disease. Patients develop encephalopathy, dystonia and quadriplegia that start in early childhood. When thiamine and biotin are initiated in early period, clinical findings regress.

Case: Our case is a 1-year old girl who presented with drug-resistant epilepsy and neuromotor developmental delay. There was a 3-months history of intensive care hospitalization due to the fact that her seizures cannot be stopped. Brain MRI demonstrated severe cortical atrophy and abnormal intensities in bilateral thalami and basal ganglia. Administration of high dose biotin improved neither the neurological symptoms nor the brain MRI findings in the patient.

Method: Clinical exome sequencing was applied to the patient. Variants were confirmed by Sanger sequencing.

Results: SLC19A3 c.597dupT p.(His200Serfs*25) homozygous mutation was found.

Conclusions: Regarding treatment possibilities, patient received biotin with thiamine, and had no signs of improvement. At present, the most important implication of the diagnosis for families is in genetic counselling and prenatal diagnosis.

Keywords: Thiamine metabolism dysfunction syndrome 2, SLC19A3

P-55

Hipokondroplazide nadir bir mutasyon: olgu sunumu

Mustafa Oğuz Acar¹, Yasemin Karaca², Sadiye Ekinci¹, Zehra Aycan², Ayşegül Ceran², Hatice İlgin Ruhi¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Hipokondroplazi kısa boy ile karakterize, akondroplazi gibi FGFR3 mutasyonlarından kaynaklanan ancak daha hafif seyirli bir iskelet displazisidir. Orantısız kısa boya küçük el ve ayaklar (mikromeli), brakidaktili, dirsek ekleminde kısıtlılık ve makrosefali eşlik edebilir. Fenotipik spektrum geniştir ve bazı hipokondroplazik bireyler ortalama boya erişebilirler. Altta yatan en sık moleküler neden *FGFR3* genindeki c.1620C>A/G değişikliğidir (p.Asn540Lys). Bu değişiklik proteinin tirozin kinaz domain I bölgesini etkileyerek reseptörün ligand bağımsız aktivasyonuna yol açar.

Kısa boy nedeniyle takipli 3 yaşındaki hastanın boyu 85 cm (<3p), kilosu 10,5 kg (<3p) ve baş çevresi 49 cm (25-50p) idi. Fizik muayenesinde yüksek ve belirgin alın, dolikosefali, sağ kolda ekstansiyon kısıtlılığı ve sağ kolda 1 cm Cafe au Lait lekesi mevcut olup, motor/mental gelişimi normaldi. Babanın boyu 170 cm olup normal sınırlardayken, halada, halanın 5 yaşındaki kız çocuğunda ve dedede de kısa boy ve benzer bulgular saptanmıştır. Sanger dizileme ile indeks vakada yapılan *FGFR3* gen analizinde c.1619A>C, p.Asn540Thr değişikliği (NM_000142.5) saptanmıştır. Bu varyant, genin hot-spot bölgesinde yer almakta olup, popülasyon veritabanlarında yer almamakta ve in siliko analizlerde olası patojenik olarak sınıflandırılmaktadır. Saptanan bu nadir varyant için aile çalışması devam etmektedir.

Olgu altta yatan *FGFR3* varyantının hipokondroplazide literatürde tek bir ailede bildirilmiş nadir rastlanan bir mutasyon olması nedeniyle paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, hipokondroplazi

P-56

A Novel Hemizygous Frameshift OPHN1 Gene Mutation Associated with Mental Retardation, X-Linked, with Cerebellar Hypoplasia and Distinctive Facial Appearance

Zeynep Doğru, Erdal Fırat Çaralan, Dilek Alpars Budak, Abdullah Hüseyin Köseoğlu, Akif Ayaz

Istanbul Medipol University, Genetic Diagnosis Center, Turkey

The oligophrenin-1 (OPHN1) gene encodes a Rho-GTPase-activating protein that promotes GTP hydrolysis of Rho sub-family members. Rho proteins are important mediators of intracellular signal transduction affecting cell migration and cell morphogenesis. Mutation in the OPHN1 on chromosome Xq12 causes Mental retardation, X-linked, with cerebellar hypoplasia and distinctive facial appearance.

We performed trio Whole-Exom Sequencing one of our 3-year-old patient, who was formerly diagnosed with delay in motor development, speech delay, strabismus, constipation, neutropenia, and his family. We identified a novel hemizygous deletion at OPHN1 (NM_002547.4) gene with a position c.2169_2170del following variant is confirmed by Sanger sequencing. Although this frameshift deletion is not found any clinical databases (ClinVar or Human Genome Database HGMD etc.) and could alter gene function by causing an early termination of gene expression, it was interpreted as 'pathogenic'. This variant is also de novo, because it was not detected in the mother. With this mutation, we added a new one to the variants detected in the OPHN1 gene. Functional studies are needed to contribute to the determination of the pathogenicity of this variant.

Keywords: Mental retardation, OPHN1 gene

P-57

Multiple pterygia, joint contractures, hypoplastic lungs and hydrops: A rare case of lethal multiple pterygium syndrome

Derya Kaya, Mehmet Berkay Akcan, Volkan Sönmez, Ahmet Kablan, Ozturk Ozdemir, Fatma Silan
Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, 17100, Canakkale-TURKEY

Objective: Lethal Multiple Pterygium Syndrome (LMPS) is a rare autosomal recessive disorder that characterized by intrauterine growth retardation, dysmorphic facial findings, cleft lip/palate, hypoplastic lungs, hydrops, joint contractures and multiple pterygia of skin. Here we report homozygous point mutation in CHRNA10 gene in a case with LMPS syndrome.

Case: A newborn male patient was referred from pediatric intensive care unit because of hypoplastic lungs, hydrops, joint contractures, multiple pterygia of skin and esophageal atresia. He was born at 34 weeks' gestational age from a G3P3A0 mother. He died right after birth. His parents were non-consanguineous and both healthy. In the family history, he had an older brother who had also similar symptoms and died after birth.

Method: In this case we have performed the whole exome sequencing (WES) analysis by using the xGenExomeResearch Panel v2 kit. We found a homozygous pathogenic frameshift (c.459dupA, p.V154fs*24) mutation in CHRNA10 gene. The parents were heterozygous for the same mutation.

Discussion: The multiple pterygium syndromes traditionally divided into prenatally lethal and nonlethal (Escobar) types. Lethal form of multiple pterygium syndrome (LMPS) which is caused by homozygous or compound heterozygous mutation in the CHRNA10 gene is a rare condition that affected skin, muscles and skeleton. In this study, we wanted to point out that in rare syndromes it is important to use advanced genetic tests such as WES.

Keywords: CHRNA10, LMPS

P-58

A novel mutation in a MAPK8IP3 gene: Neurodevelopmental disorder with or without variable brain abnormalities syndrome an extremely rare disease

H. Betül Gerik Çelebi¹, Sırrı Çam²

¹Department of Medical Genetics, Balıkesir Atatürk Training and Research Hospital, Balıkesir

²Department of Medical Genetics, Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Turkey

Objective: Neurodevelopmental disorder with or without variable brain abnormalities (NEDBA) is a neurodegenerative disease characterized by learning disability, cerebral atrophy and corpus callosum hypoplasia. Mutations in the DNA sequence of the Mitogen-activated protein kinase 8-interacting protein 3 (MAPK8IP3) gene are associated with this disease. It plays an important role in axonal transport.

Case: Exome sequencing was performed to the patient who applied for hypotonia, hypertelorism, cleft palate, clinodactyly, clubfoot, and learning disabilities. As a result of the segregation analysis, it was seen that the mutation was inherited from the mother. The mother had deep-set eyes, upslanting palpebral fissure, high palate, webbed neck, scoliosis, clinodactyly in the fifth fingers of the hands and learning difficulties.

Conclusion: This report has been presented a novel heterozygous MAPK8IP3 gene variant, ENST00000356010: c.2276A>C (p.E759A) related to NEDBA, a very rare disease.

Keywords: MAPK8IP3, NEDBA

P-59

The ATM gene pathogenic variant associated with ataxia-telangiectasia

Onur Recep Gündüz¹, Özden Öztürk¹, Hacı Ballı², Muhammer Özgür Çevik¹, Haydar Bağış¹

¹Department of Medical Genetics, Medical School of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey

²Department of Pediatrics, Medical School of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey

Introduction: Ataxia-Telangiectasia (A-T) (OMIM #208900) is an autosomal recessive genetic disease characterized by early-onset ataxia, conjunctival telangiectasia, oculomotor apraxia, tendency of frequent infectious, and sensitivity of ionizing radiation. ATM (ataxia telangiectasia mutated) gene located on 11q22.3 and normally coordinates cell-cycle check-points to repair.

Case: The 11-year-old male proband was born to non consanguineous parents. The patient had an ataxic gait that started at the age 4 and was wheelchair dependent. The patient has significant ocular telangiectasia. AFP(alfa-feto protein) elevation detected in blood hormone analysis. Genomic DNA was extracted from whole blood; the exonic regions of ATM gene were amplified by polymerase chain reaction. ATM gene sequence analysis revealed p.Lys1192=(c.3576 G>A) homozygous pathogenic variant at the 25th exon. Bioinformatic programs such as Clinvar predict that the mutation is the cause of disease.

Conclusion: Recently, A-T is a serious genetic disorder with multisystem involvement that requires a multidisciplinary approach. Once the ATM gene pathogenic variants have been identified in an affected family member, carrier testing for at-risk, parents of the proband prenatal testing of pregnancies at increased risk, and preimplantation genetic diagnosis are possible.

Keywords: ATM gene, AFP

P-60

LAMC3 ilişkili Oksipital Kortikal Malformasyon Olgusu

Mehmet Burak Mutlu¹, Murat Erdoğan², Aslıhan Kiraz², Hakan Gümüş³, Arslan Bayram⁴, Fatma Demiryılmaz¹, Abdulhakim Coşkun¹

¹Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kayseri, Türkiye

²Tıbbi Genetik Departmanı, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri, Türkiye

³Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan Çocuk Hastanesi, Kayseri, Türkiye

⁴Tıbbi Genetik Departmanı, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Amaç: LAMC3 geni ile ilişkili varyantların neden olduğu genetik ve klinik spektrumunun genişlemesine katkı sunmak.

Olgu: Oksipital kortikal malformasyon (OMIM # 614115), otozomal resesif kalıtmı, nadir görülen kortikal gelişim malformasyonu olup, genellikle oksipital lobda sınırlı pakigri ve polimikrogri ile karakterize bir durumdur. Oksipital kortikal malformasyondan biallelik fonksiyon kaybına neden olan LAMC3 (Laminin $\gamma 3$) geni varyantları sorumlu tutulmaktadır. Olgu sunumunda başını tutamama nedeniyle pediatrik nöroloji polikliniğinde takipte olup, hipotoni nedeniyle tarafımıza danışılan 1 yaş 6 aylık kız hasta sunulmuştur. Başını tutamayan hastanın, destekli-desteksiz oturma, cisimleri tutma ve emeklemesi de bulunmamaktadır. Kranial MR’da hipomiyelinizasyon ile birliktelik gösteren serebral ve serebellar atrofi saptanmıştır. Son yıllarda çıkan yayınlarda oksipital tutulum yerine frontal, parietal ve temporal lobların tutulumu ile giden vakalar bildirilmiştir. Bu yayınlarda tanımlamanın LAMC3 geni mutasyonlarının sadece oksipital kortikal malformasyon ile ilişkilendirilmesinin yetersiz ve eksik olacağını öne sürmüşlerdir.

Sonuç: Hastada saptanan varyant c.1048G>A; p.Gly350Arg olup, literatürde homozigot mutant olarak bildirilen ilk vakadır. Ayrıca vakamızın şu an oksipital tutulumun olmaması açısından LAMC3 geni ile ilişkili varyantların neden olduğu klinik spektrumunun genişlemesine katkı sunacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda sunduğumuz vaka, topluluğumuzda yüksek oranda görülen akraba evliliğinin neden olduğu hafif sendromik bulguları olan nörolojik hastalara tüm ekzom dizileme yapılmasının erken tanı için vazgeçilmez bir araç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: LAMC3, Oksipital kortikal malformasyon

P-62

Tüm Ekzom Sekanslama analizi sonucunda GJB1 geninde hemizigot c.790C>T (p.R140H) mutasyonu saptanan iki erkek olguDuygu Arıcan¹, Emel Oğuz Akarsu², Asude Durmaz¹, Ayça Aykut¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İzmir²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Bursa

Charcot-Marie-Tooth hastalığı(CMT) en sık görülen hereditör motor ve duysal nöropatidir. Toplum sıklığı 1/2500'dir. Nöroelektrofizyolojik ve patolojik özelliklere göre başlıca iki tipe ayrılmaktadır:CMT tip1(demiyelizan form) karakteristik olarak median motor nöronun ileti hızı <38 m/s'dir. CMT tip2(aksonal form) median motor nöron ileti hızı >38 m/s'dir. Klinik fenotip progresif distal kasların zayıflığı-atrofisi, arefleksi, iskelet anomalileri ve duysal anomaliler şeklindedir. Bulgular genellikle çocukluk çağında başlayarak yavaş progresyon gösterir. Aynı aile içindeki hasta bireyler arasında bile klinik tablo değişkenlik gösterir. Her iki tipte de genetik geçiş genellikle otozomal dominant olup, nadiren otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım görülebilmektedir. X'e bağlı CMT'nin en yaygın görülen formu CMTX1 olup tüm CMT olgularının %10-15'inden sorumludur. CMTX1 olgularında Gap junction protein beta-1(GJB1) genindeki mutasyonlar sorumludur ve şimdiye kadar 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.

Çocukluk çağı başlangıçlı kas zayıflığı ve yürüme güçlüğü şikayetleri olan ve bulguları zamanla progresyon gösteren, anne-baba akrabalığı bulunan iki erkek kardeşte yapılan WES analizinde GJB1 geninde hemizigot c.790C>T (p.R140H) mutasyonu saptanmıştır. Segregasyon analizinde anne ve sağlıklı kız kardeşinin mutasyonu heterozigot taşıdığı, baba ve diğer kız kardeşinin normal olduğu gösterilmiştir.

Bu yazıda aralarında akraba evliliği bulunmasına rağmen kalıtım modelinden bağımsız, X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı teşhisi konulan iki kardeşin genetik tanı alma süreci ve ayrıntılı klinik bulgularından söz edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı(CMTX); GJB1

P-64

Tüm Ekzom Dizi Analizi ile MMP21 Mutasyonu Saptanan Otozomal Visseral Heterotaksi AilesiBurak Aşçıoğlu¹, Semih Aşıkovalı¹, Zehra Cengisiz¹, Mete Ergenoğlu², Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Amaç: Heterotaksi sendromu iç organların göğüs ve batında anormal bir şekilde konumlanması ile oluşan nadir bir hastalıktır. Son yıllarda tanı için radyolojik yöntemlerin yanı sıra moleküler yöntemler de kullanılmaktadır. Yeni nesil dizi analizinin kullanıma girmesiyle heterotaksi gibi genetik heterojenite gösteren hastalıklarda tüm ekzom dizi analizi nadir genlerdeki mutasyonların ortaya çıkarılması mümkün hale gelmiştir.

Olgu: Önceki gebeliklerinde anomalili çocuk öyküsü olan anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği bulunan aile, genetik danışma amacıyla polikliniğimize başvurdu. Hastanın o gebeliğinde intrauterin dönemde multipl konjenital anomali saptanması sonucu prenatal tanı amacı ile yapılan amniyosentez normal bulunmuştu. Daha sonra ikiz gebeliği olan olgunun kız bebeğinde kalpte hipoplastik sol ventrikül, VSD, mide dilatasyonu, situs inversus nedenlerinden ötürü doğumdan 1 ay sonra kaybedilmişti. İkiz olan diğer erkek kardeşinde herhangi bir bulgu yoktu. Tüm ekzom dizi analizi yapılan anne ve babada MMP21 geninde heterozigot c.240dupC (p.Lys81GlnfsTer177) değişikliği saptandı.

Sonuç: Tüm ekzom dizi analizi nadir ve tanısı genetik heterojenite nedeniyle zor olan heterotaksi sendromlarında tanı başarısını arttırmak için oldukça önemli ve tercih edilen bir test olmaktadır. Bu şekilde hastalara tanı konulabilmekte ve bu sayede prenatal/preimplantasyon tanı ile ailelere sağlıklı çocuk sahibi olma şansı sağlanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: MMP21, Otozomal Visseral Heterotaksi

P-65

Nadir bir MPS tip 1 olgusu

Muhsin Elmas, Ümit Can Yıldırım

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı, Afyonkarahisar

Amaç: Nadir bir Hurler sendromlu olgunun klinik, biyokimyasal ve genetik bulgularını literatüre sunmak

Olgusu: Anne babası arasında 1. derece kuzen evliliği bulunan 1 yaşında erkek olgu, 20 Ağustos 2020 tarihinde dismorfik yüz görünümü şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Prenatal ve natal hikayesinde herhangi bir bulgu olmayan hasta postnatal dönemde nefes darlığı ve morarma nedeniyle 2 gün küvezde kalmış. Gelişim basamakları başvuru tarihine kadar normal ilerleyen olgunun başka bir kronik hastalık öyküsü bulunmamakta. Hastanın soygeçmişine baktığımızda ise abisinde proteinüri olduğu ve metabolik hastalık düşünüldüğünü, kaba yüz görünümü ve sık hastaneye yatış öyküsü olduğunu aile sözel olarak belirtiyor. Yaptığımız fizik muayenede kaba yüz görünümü, basık burun kökü, geniş çene olduğunu fark ettik. Batın ultrason raporunda karaciğer boyutları üst sınırdadır ve splenomegali mevcut. Biz de hastada MPS'den şüphelenerek çocuk metabolizmaya yönlendirdik.

Sonuç: Yapılan enzim testi sonucu hastanın Alfa-L-iduronidaz enziminin <0.10 nmol/mg.saat olduğu tespit edildi. Hastamıza klinik olarak Hurler/Scheie sendromu tanısını koyduk ve konfirmasyon amacıyla genetik test yapılmasını planladık.

Anahtar Kelimeler: Hurler, MPS

P-67

Yüksek Riskli Meme Kanseri Olgularında Kalıtsal Kanser Paneli Uygulaması ve Sonuçları

Sevdican Üstün Yılmaz¹, Özkan Özdemir², Uğur Özbek²

¹Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı

²Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genom Çalışmaları Anabilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Meme kanseri Dünya çapında kadınlarda kanser sebepli ölümlerin en yaygın nedenidir ve her 8 kadından 1'ini etkilemektedir. Meme kanseri riskiyle ilişkili genlerdeki kalıtsal patojenik varyantlar, ailesel meme kanserinin %50'sini açıklayabilir.

Bu kapsamda, hastanemize genetik danışma amaçlı gelen meme kanseri olgularında kalıtsal kanser paneli olan BRCA1-BRCA2 ve 24 gen analizi testi (ATM, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, MEN1, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2) kalıtsal risk için kriterleri karşılayan, iki tanesi erkek olmak üzere toplam otuz-iki olguda uygulanmıştır. Bu varyantlar ACMG (American College of Medical Genetics) ve AMP (Association of Molecular Pathology) 2015 kriterlerine göre zararlı (P- pathogenic), muhtemelen zararlı (LP -likely pathogenic), klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS- variant of unknown significance), muhtemelen iyi huylu (LB- likely benign), iyi huylu (B – benign) şeklinde sınıflandırılmıştır.

Buna göre hastalıkla ilişkili en sık mutasyona uğrayan genlerin 2 olguda BRCA1 (c.755G>A; LB, c.2597G>A; VUS), 4 olguda BRCA2 (c.8851G>A; B, c.6498A>G; LB c.68-7T>A; B, c.8299C>T; VUS), 1 olguda TP53 (c.1079G>C; LB), 1 olguda PTEN (c.210-9T>C; LB), 2 olguda CDH1 (c.1774G>A; LP, c.546A>C; VUS) olmak üzere varyantlarına rastlanılmıştır. Daha az ve en az görülen mutasyonlar ise şu şekildedir; 2 olguda Ataksi-Telanjektazi ile ilişkili ATM (c.6869A>C; VUS, c.7262A>T; VUS), 1 olguda BARD1 (c.1485C>T; LB), 3 olguda Fanconi anemisiyle ilişkili 4 farklı PALB2 (c.2014G>C; LB, c.2993G>A; LB, c.2106A>G; LB, c.755_756CT; P), 6 olguda Lynch sendromuyla ilişkili MLH1 (c.977T>C; VUS, c.*32C>T; LB), MSH6 (c.2398G>C; LB, c.2926C>T; LP), PMS2 (c.2108C>T; VUS, c.2068A>C; VUS), 1 olguda RAD51D (c.629C>A; VUS), 1 olguda MRE11 (c.2076T>A; VUS), 2 olguda BLM (c.3385G>C; VUS, c.934T>G; LB), 1 olguda 2 farklı MUTYH (c.1A>G; VUS, c.11C>T; LB), 1 olguda XRCC2 (c.96del; VUS) bulunmaktadır. En az sıklıkla değişime CHEK2 (c.480A>G; VUS; 2 olgu, c.470T>C; LB; 2 olgu, c.846+4_846+7del; LP, c.1427C>T; LP; 2 olgu, c.1312G>T; LB; 2 olgu, c.592+3A>T; VUS, c.1100del; P, c.1510G>C; LB) 12 olguda gözlenmiştir.

Çalışmamızda toplam 32 olgunun 6'sında herhangi bir varyanta rastlanmamıştır. Diğer 26 olguda ise 38 farklı varyant saptanmış ve bu varyantların 16'sı VUS olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamız, genetik test panellerinin kalıtsal kanser öyküsü olan ailelerde incelenmesinin ve genetik danışmanlık verilmesinin öneminden yola çıkarak, varyantı tespit edilen genler bağlamında meme kanseriyle ilişkili aileleri taramanın, elde edilen verilerin paylaşılmasının ve kanser yatkınlığı sendromları için genetik analizlerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: A, B

P-68

Prenatal saptanan mozaik cinsiyet kromozom anomalisine algoritmik tanısal yaklaşım: Olgu Sunumu

Saide Betül Arslan Satılmış¹, Büşranur Çavdarlı¹, Mustafa Altan¹, Cavidan Nur Semerci Gündüz²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Konjenital cinsiyet kromozom anomalileri yaklaşık 1/500 canlı doğumda görülürken, mozaik cinsiyet kromozom anomalileri oldukça nadirdir. Büyümeyi, hormonal dengeyi ve cinsiyet farklılaşmasını etkilediği için klinik önemi oldukça fazladır. Y kromozom ve SRY varlığı gonadların gelişmesini ve farklılaşmasını sağladığından fenotipi belirleyen esas etkindir. En sık görülen cinsiyet kromozom mozaikliği 45,X/46,XX ve 45,X/46,XY olup trizomiden kaçış mekanizmasıyla oluşmaktadır. Bu mozaiklikler geniş bir fenotipik spektruma sahiptir. Mozaikliğin tanınması ve oranının saptanabilmesi için tanısal algoritma oluşturulması prenatal vakaların takibi ve genetik danışmasında yardımcı olacaktır.

Matertal/Metod: Prenatal mozaik kromozom anomalisine yaklaşım; USG'de çoklu anomali (hiperekojen bağırsak, artmış ense kalınlığı, kifoskolyoz) saptanan 26 yaşındaki annenin 16 haftalık gebeliği için yapılan amniosentezden kromozom analizinde 45,X[37]/46,Y,?add(X)(p22.3)[3] tespit edilen fetüse QF-PCR, SRY FISH, mikroarray ve aile çalışması yapılarak değerlendirilmiştir. **Sonuç:** QF-PCR'da X/Y oranı 2:1 olarak tespit edilmiştir. Mikroarrayde; X kromozomunun psödootozomal bölgesinde mozaik delesyon ve Y kromozom mozaikliği görülmüştür. Kromozom analizine göre daha yüksek oranda görülen Y mozaikliği ve psödootozomal bölgedeki kayıp derivatif X'in X-Y translokasyonu olduğunu düşündürmüştür ve SRY-FISH ile doğrulanmıştır. Ebeveyn kromozom analizinde derivatif X kromozomunun baba kaynaklı olduğu belirlenmiştir (47,XXY[2]/45,X,derX[1]/46,XY[87]).

Tartışma: Prenatal saptanan mozaik cinsiyet kromozom anomalilerinde tüm tekniklerin entegre olarak kullanılması, aile çalışması ve uzun dönem takip; genetik danışmanın çok hassas olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mozaik cinsiyet kromozom anomalisi, prenatal

P-69

An incidental detection of a complex chromosome rearrangement found during NGS based PGT-SR

Leyla Özer¹, Merve Aydın¹, Süleyman Aktuna¹, Evrim Ünsal¹, Aysun Baltacı², Volkan Baltacı³

¹Mikrogen Genetic Diagnosis Center, Ankara

²Genart IVF Center, Ankara

³Yüksek İhtisas University Medical School, Department of Medical Genetics, Ankara

Objective: Herein we report a couple where the mother was a carrier of a balanced 3-way translocation in which the cryptic involvement of chromosome 12 was detected only during our NGS based PGT-SR workup.

Case: The family had two affected children, one miscarriage and four IVF history. After the second child loss it was found that the mother had balanced translocation (46,XX, t(2;6)(p21;p25). The family got a healthy boy by IVF with FISH based PGT-SR. After that, the family had 3 IVF attempts but no healthy embryo had been obtained in any PGT-SR studies. The couple was referred to our laboratory for NGS based PGT-SR and no healthy embryo was found. During NGS analysis, we noticed that the imbalances of chromosome 2 and 6 were accompanied by chromosome 12 anomalies. Based on this result FISH analysis of the mother performed and it was revealed that she was a carrier of a balanced 3-way translocation (46, XX, t(2;6;12)(p21;p25;p13).

Conclusion: A cryptic translocation cannot be observed by conventional cytogenetic analysis due to similar size and banding pattern of the chromosome regions involved. This report emphasizes that NGS detects not only chromosomes which are participates in translocation but also detects all chromosomes.

Keywords: cryptic rearrangement, NGS based PGT-SR

P-70

Metopic synostosis in a patient with isochromosome 18p

Haydar Bağış¹, Özden Öztürk¹, Abdulvahit Aşık², Muhammer Özgür Çevik¹

¹Department of Medical Genetics, Adiyaman University Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey

²Department of Pediatric, Adiyaman Training Reserach Hospital, Adiyaman, Turkey

Chromosome 18p tetrasomy is a chromosomal disorder that affects many parts of the body. It occurs when the short arm of chromosome 18 (18p) appears four times (tetrasomy) rather than the normal two times in cells of the body. It is known to affect about 250 families worldwide.

It is characterized by growth retardation, hypotonia and dysmorphic facial features.

In most cases, chromosome 18p tetrasomy is the result of a de novo meiotic events.

Here, we described 1-year-old boy presenting growth delay and dysmorphic facial features was referred to genetics department. He was born by vaginal delivery at 39 weeks of gestational age with weight of 2700 g. Trigenocephaly, microcephaly, metopic ridge, single transverse crease, first metatarsals shortness and hypotonia were detected in patient's examination. Thin corpus callosum and bilateral white matter hyperintensities were detected with brain MRI and metopic craniosynostosis was detected with brain CT. Karyotype analysis was reported as 47,XY,+i(18)(p11.2). Array-CGH analysis showed a 15 Mb triplication of 18p11.32-p11.21.

In conclusion, metopic synostosis has not been reported in patients with 18p tetrasomy in literature yet. The treatment of metopic synostosis is directed toward the specific symptoms that are apparent in each individual and rehabilitation.

Keywords: 18p tetrasomy, trigonocephaly

P-71

46,XX,t(8;9)(q12;q12) translokasyon taşıyıcısı tekrarlayan gebelik kayıp öykülü olgu sunumu

İlknur Suer, Murat Kaya, Shahrashoub Sharifi, Tuğba Kalaycı, Şükrü Öztürk, Kıvanç Çefle, Şükrü Palanduz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Genetik BD.

Amaç: Resiprokal translokasyonlar, genellikle homolog olmayan iki kromozomda meydana gelen kırılmalar neticesinde, kırılan kromozom parçalarının bu iki kromozom arasında karşılıklı değiştirilmesi ile oluşmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı(TGK) öyküsüyle başvuran çiftin periferik kanından yapılan kromozom analizinde olguda t(8;9) tespit edilmiştir. Çalışmamızda, saptanan bu dengeli-resiprokal translokasyon ve klinik sonuçları üzerinde durulmuştur.

Olgu: 4 kez TGK öyküsü olan çift bilim dalımıza başvurmuştur. Periferik kandan karyotip analizi yapılmıştır. Sitogenetik analiz sonucunda olgunun eşinin normal karyotipte(46,XY), olgunun ise 46,XX,t(8;9)(q11.2;q12) dengeli-resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir. Olgunun anne ve babasının normal karyotip düzenine sahip olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Resiprokal translokasyonlar gibi sitogenetik düzeyde dengeli kromozom anomalisi taşıyan kişilerde kromozomal yeniden düzenlenme olmasına rağmen kromozom kaybı veya fazlalığı söz konusu değildir. Bu tip vakalarda fenotipik problemler gözlenmezken kromozomal olarak dengesiz gamet riskinin arttığı bilinmektedir. Vakamızda da TGK durumunun derivatif kromozomların parsiyel trizomi veya parsiyel monozomi olarak üreme hücrelerine aktarılmasına bağlı olabileceği değerlendirilmiştir. Tespit edilen 8. ve 9. kromozom arasındaki translokasyon bölgesi nispeten büyük boyuttadır. Buna rağmen translokasyona uğrayan kromozomal bölgelerin boyut ve bant açısından benzer olması nedeniyle bu anomalinin gözden kaçabilecek nitelikte olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda sitogenetik analizde benzer boyut ve bant yapısına sahip kromozomal bölgelerde translokasyon olabileceği bu yüzden de analizin daha dikkatli yapılması gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Resiprokal translokasyon, t(8;9)

P-72

Nadir Bir 14q12 Mikrodelesyon Sendromlu Olgu

Başak Göğüş, Muhsin Elmas, Zafer Söylemez, Tevhide Fıstık

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı, Afyonkarahisar

Amaç: Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile birlikte genetik tabanlı tanı yöntemlerinin önemi de artmıştır.ArrayCGH yöntemi bunlardan bir tanesi olup hekimlerin özellikle mikrodelesyon sendromu tanısı koyma gücünü artırmıştır.Ama bu süreçte konvansiyonel tanı yöntemleri altın standart değerini kaybetmemiştir.İki neslin harmonisi ile hekimler muhtemel etiyoolojiye yönelmektedir.Dengesiz translokasyonlara bağlı mikrodelesyon sendromu vakaları bunun örnekleridir.Bu çalışmada dengesiz translokasyona bağlı 14q12q13.1 mikrodelesyonu tanısı koyulan bir hasta sunulacaktır.Söz konusu mikrodelesyon için daha önce literatürde Rett Sendromu benzeri bulgular,psikomotor gerilik,hipotoni,mikrosefali ve hafif dismorfik bulgular bildirilmiştir.

Olgu: 10 aylık kız hasta nöromotor gerilik,hipotoni,göz teması olmamasıyla yönlendirilmiştir.Alınan anamnez ve yapılan fizik muayenede prenatal dönemde IUGR,mikrosefali,hipotoni,hafif dismorfik bulgular ve beyin MR'da korpus kallozum agenezisi saptanmıştır.Mikrodelesyon sendromları öntanısı ile karyotip analizi plnlanmıştır.46,XX t(14;19)(q12.1;p12) saptanmış olup sonrasında anne ve babadan karyotipte 46,XX ve 46,XY olarak sonuçlanmıştır. Sonrasında hastaya yapılan ArrayCGH analiz sonucunda 14q12 bölgesinde 4,3MB'lık kayıp saptanmıştır.Bu bölgedeki kayıplar Class 1 ve Class 2 varyantlar olarak bildirilmiştir. Bu bölgede yer alan FOXP1 mutasyonlarında Rett Sendromu konjenital varyantı(#613454)olarak OMIM'de yer almaktadır. Hastada saptanan mikrosefali,nöromotor gerilik,hipotoni,dismorfik yüz bulguları,korpus kallozum agenezisi buguları daha önce bildirilen vakalara uymakla beraber dengesiz translokasyona bağlı 14q12 mikrodelesyon tanısı koyulmuştur.

Sonuç: Günümüzde nadir genetik hastalıkların tanısı koyulması aşamasında yeni nesil analizler hekimlere oldukça yardımcı olmakla beraber konvansiyonel sitogenetik gibi geleneksel yöntemlerde her zaman önemini korumuştur.

Anahtar Kelimeler: Kromozomal translokasyon, Mikrodelesyon sendromu

P-73

Maternal rcp(15;21) nedeniyle oluşan Down sendromu olgusu

Berna Sevim¹, Şule Altın¹, İbrahim Kaplan¹, Emel Okulu², Hatice İlgin Ruhi¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Down sendromu, kromozomal hastalıklar içinde en sık görülenidir ve insidansı canlı doğumlarda 1/700-1000'dir. Karakteristik yüz bulgularına ve entelektüel yetersizliğe, başta konjenital kardiyak defektler olmak üzere farklı sistemlerdeki anomaliler eşlik edebilir. Down sendromu sitogenetik bulgulara göre; regüler, Robertsonian translokasyon, parsiyel ve mozaik tiplerine ayrılmaktadır. Parsiyel trizomi 21 nadir bir tip olup, 21. kromozom uzun kolunun bir kısmının üç kopya halinde bulunmasıdır. Burada maternal resiprokal translokasyon nedeniyle oluşmuş parsiyel trizomi 21 olgusu sunulacaktır.

Olgu: Down sendromu ön tanısı ile bölümümüze yönlendirilen erkek bebeğin prenatal öyküsünden tarama testlerinin yapılmadığı öğrenildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; brakisefali, mongoloid slant, bilateral epikantus, burun kökü basıklığı, heliks anomalisi, unilateral simian çizgisinin varlığı ile tipik Down sendromu bulguları taşıdığı gözlemlendi. Kardiyak incelemede patent duktus arteriozus tespit edildi, diğer sistem incelemeleri normaldi. Hastanın periferik kan örneğinde yapılan sitogenetik incelemede 46,XY,der(15)t(15;21)(p11.2;q22) kromozom kuruluşu saptandı. DSCR probu kullanılarak yapılan FISH incelemesi ile de Down sendromu tanısı doğrulandı. Orijin tayini için yapılan parental incelemede annede rcp(15;21)(p11.2;q22) gösterildi.

Sonuç: Down sendromu tekrarlama riski, regüler trizomide ampirik %1 olarak verilir ancak parental translokasyon durumunda bu oran %1 ile %20 arasında değişmektedir. Olgumuzda 21. kromozomdaki trizomik bölgenin gen içeriğinin belirlenmesi ve genotip fenotip ilişkisine katkı sağlanması amacıyla mikroarray analizi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, parsiyel trizomi

P-74

Çift Anöploidi Saptanan İki Olgu

Süle Altın, Berna Sevim, Halil Gürhan Karabulut, Hatice İlgin Ruhi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Çift anöploidi iki ayrı sayısal kromozomal bozukluğun bir arada görüldüğü oldukça nadir bir durumdur. Oluşum mekanizması net olmamakla beraber aynı ya da farklı ebeveyne ait iki mayotik ayrılmama veya trizomik bir zigotta tek bir ayrılmamadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bildiride bölümümüzde çift anöploidi saptanan iki ayrı olgu sunulacaktır.

Olgu 1: Down Sendromu ön tanısı ile bölümümüze yönlendirilen 3 yaşında erkek hasta. Doğumda anne yaşı 28 olan hastada Down sendromu karakteristik yüz bulguları, bilateral 5.parmaklarda klinodaktili ve sandal gap vardı. Eklemelerde hiperfleksibilitesi olan hastada ek bulguya rastlanmadı. Periferik kandan yapılan kromozom incelemesi sonucu 48,XXY,+21 saptandı.

Olgu 2: 24 yaşındaki kadına ait ilk trimestir spontan abortus ile sonuçlanan gebelik. Abortus materyalinde yapılan genetik inceleme sonucu 46,X,+22 saptandı. Çiftin kromozom analizi normaldi.

Aynı anda iki bağımsız kromozomal anomalinin ortaya çıkması, çeşitli kromozom kombinasyonları için rapor edilmiştir. Çoğunluğu bir cinsiyet kromozomunun anöploidisini ve bir otozomun trizomisini içerir. Postnatal olgularda her iki anöploidiye ait bulgular eşit görülebileceği gibi birine ait fenotip daha baskın da olabilmektedir. Spontan abortus ile sonuçlanan çift anöploidilerin çoğu ileri anne yaşı ile ilişkilidir. Literatürdeki bazı çalışmalarda ise anne yaşı olgularımızda olduğu gibi 35 yaş altıdır. Burada, iğ iplikçikleri kontrol noktası hataları ya da çevresel faktörlere maruziyet sebep olan faktörler olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: çift anöploidi

P-75

Atipik bulguları olan Smith-Magenis sendromlu bir olgu sunumu

Elif Saraç, Derya Hazal Özbakır, Sinem Kocagil, Ebru Erzurumluoğlu, Oğuz Çilingir, Beyhan Durak Aras, Sevilhan Artan
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Smith-Magenis sendromu (SMS), birçok organ sistemini etkileyen, sporadik ortaya çıkan nörogelişimsel nadir bir bozukluktur. Hastaların çoğunda 17p11.2 bölgesindeki *RAI1* geninin haployetmezliği klinik bulgulardan sorumludur. Bu sendrom ayırıcı yüz bulguları, orta-ileri zihinsel yetersizlik, davranışsal sorunlar ve uyku bozuklukları ile karakterizedir. Burada, kliniğimizde zihinsel yetersizlik, davranış bozukluğu, mikropenis, skleral melanositozis ve dismorfik bulguları nedeniyle değerlendirilen 8 yaşında bir erkek olguyu sunmaktayız.

Olgu: Konjenital kardiyak anomali, infantil hipotoni, gelişim geriliği (Baş kontrolü:10 ay, desteksiz yürüme: 24 ay, tek kelime: 4 yaş) majör bulgularıyla görülen olgunun ayrıca uyku bozukluğu, kendine sarılma, sallanma ile karakterize stereotipik hareketleri; tırnaklarını çekme, kendini ısırma gibi kendine zarar veren davranışlar ile öfke nöbetleri, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi davranış bozuklukları olduğu öyküsü alındı. Fizik muayenede boy kısalığı (<3p), brakisefali, skleral melanositozis, orta yüz hipoplazisi, geniş burun kökü, evertte üst dudak, diş anomalisi, brakidaktili, mikropenis izlendi. Klinik bulguları SMS ile uyumlu olduğu düşünülen vakamızda atipik bulguların da eşlik etmesi nedeniyle karyotip analizi ve ardından kromozomal mikroarray testi çalışıldı. Karyotipi 46,XY olarak saptanan olgunun mikroarray analizinde 17p11.2 bölgesinde 3.7 Mb büyüklüğünde heterozigot delesyon (chr17:16,637,902-20,294,038) saptanarak SMS tanısı kesinleştirildi.

Sonuç: Klasik davranış problemleri ile klinik tanısı mümkün olan SMS'na, bazı olgularda mikropenis veya skleral melanositozis gibi nadir fenotipik bulguların eşlik edebileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Mikropenis, Smith Magenis sendromu

P-76

Hypomelanosis of Ito with a translocation t(5;20)(q22;p13) mosaicism

Bilgen Bilge Geçkinli¹, Kenan Delil¹, Esra Arslan Ateş², Ceren Alavanda¹, Hamza Polat¹, Şenol Demir², Ayşegül Öztürk Kaymak³, Mehmet Ali Söylemez¹, Ahmet Arman¹

¹Department of Medical Genetics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

²Diagnosis Center of Genetic Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³Düzen Laboratories Group, Istanbul, Turkey

Objective: Hypomelanosis of Ito (HMI) is a neurocutaneous phenotype presented with unilateral or bilateral macular hypopigmented whorls, streaks, and patches following the lines of Blaschko. Abnormalities of the eyes, musculoskeletal and central nervous systems also occur. In most cases HMI is considered to be sporadic. Some reported patients with cytogenetic studies have chromosome mosaicisms involving cell lines of different chromosome constitutions.

Case: Our case is a 13-year old boy who presented with hypopigmented streaks, nystagmus, glaucoma and scoliosis. His weight was 49 kg (50-75P), height was 155 cm (50-75P) and head circumference was 53,5 cm (25-50P). He was operated for anal atresia and cryptorchidism. He had partial alopecia, fascial asymmetry, hypertelorism, high arched palate and oligodontia. He had mild hemihypertrophy and hypopigmented streaks and patches on his right arm. His hand examination showed short distal phalanges with hypoplastic nails. He had pes planus, anomalies and partial syndactyly of the toes. Karyotype analysis was done from blood and cultured fibroblasts. Mosaic t(5;20)(q22;p13)[12]/46,XY[34] was found in cultured fibroblasts.

Conclusion: The etiology of HMI is heterogeneous and phenotypic variability is expected. Reported cytogenetic abnormalities may lead to identify associated genes causing HMI.

Keywords: Hypomelanosis of Ito, Translocation t(5;20) Mosaicism

P-77

14q32.31q32.33 Delesyon Olgu Sunumu

Mustafa Oğuz Acar¹, Şule Altınır¹, Tanıl Kendirli², Nüket Yürür Kutlay¹, Timur Tuncalı¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Distal 14q delesyonu nadir görülen bir sitogenetik anomalidir. Hastalığın şiddeti kaybın büyüklüğüne ve içerdiği genlere bağlı olsa da hastalarda genel olarak gelişme geriliği, entelektüel yetersizlik, hipotoni, kalp, göz, beyin ve genital anomaliler görülmektedir.

Kliniğimize multiple konjenital anomali nedeniyle danışılan yenidoğan erkek hastanın değerlendirmesinde hipotoni, düşük kulak, malforme heliks yapısı ve uzun kirpikler; genital muayenede hipospadias ve sol testiste hidrosel saptandı. Anne baba akrabalığı yoktu ve ailenin ilk çocuğuydu. Kardiyak incelemede atrial septal defekt, sağ atriumda trombüs, persistan sol superior vena cava, pulmoner hipertansiyon görülmüş; göz muayenesinde ise retinada neovaskülarizasyon, genişleyen epiretinal hemoraji, periferde retina dekolmanı saptanmıştır.

Kraniyal incelemede diffüz serebral atrofi, kalsifikasyonla uyumlu alanlar, mega sisterna magna ile uyumlu genişleme saptanmış ve korpus kallozum izlenmemiştir. Doppler ultrasonografik incelemede sağ juguler vende kronik trombüs, sol eksternal iliak arterde trombüs ve distalinde akım azlığı saptanmıştır.

Hastanın yapılan sitogenetik ve moleküler sitogenetik incelemesi 46,XY,del(14)(q32.3qter)dn[20].ish del(14)(q32.3qter)(D14S1419-)[20] şeklinde sonuçlanmıştır. Parental inceleme ile değişikliğin de novo olduğu gösterilmiştir. Mikroarray analizinde 14q32.31q32.33 bölgelerini içeren 5.7 Mb'lık kayıp saptanmıştır. Literatürde izole distal 14q delesyonlu az sayıda olgu bildirilmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: 14q32.31q32.33 Delesyon

P-78

A complex chromosomal rearrangement in a patient with developmental delay and dysmorphic features

Sabri Aynacı, Efsun Tosumoğlu, Ali Rıza Keklikci, Sinem Kocagil, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp, Oğuz Çilingir, Beyhan Durak Aras, Sevilhan Artan

Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Eskisehir

Complex chromosomal rearrangements (CCRs) are constitutive structural aberrations involving three or more chromosomal breaks on two or more chromosomes resulting of complex events such as fork stalling and template switching, microhomology-mediated break-induced repair, breakage-fusion-bridge cycles, or chromothripsis.

Our patient was an 11 years-old female that was referred to our outpatient clinics for growth retardation, developmental delay, severe feeding difficulty and dysmorphic features. In her dysmorphological assessment, synophrys, long and thick eyelashes, short philtrum, macrostomia, and high arched palate was detected. Karyotype and FISH analysis of the patient revealed a 46,XX,t(1;5;7;10)(p31;q31;q32;q22)inv(2)(p21.1p23)del(5)(q21.q23).ish t(1;5;7;10)(p36.3-,q35.3+;q35.3-,q36.3+;q36.3-,q26.3+;q26.3-,p36.3+)(CEB108-,10PTL006+; D5S2907 -,CEB108+;VIJyRM2185-, D5S2907+; D10S2290-,VIJyRM2000+)dn. Microarray analysis of the patient resulted as arr5q21.3q23.1(107081318_116020651) x1, arr5q21.3q23.1(117620096_119779528) x1.

As a result of the complex chromosomal rearrangements we detected in our case, a balanced translocation was observed in between chromosomes 1, 5, 7 and 10, a balanced paracentric inversion of chromosome 2, while an interstitial deletion was detected in the long arm of the chromosome 5. In addition to the interstitial deletion of the chromosome 5, gene disruption and position effects altering the gene regulation due to the interference with gene regulatory elements, resulting of the balanced rearrangements detected may have also contributed to our patient's phenotype.

Keywords: Complex chromosomal rearrangements, Molecular cytogenetics