



1. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

Multidisipliner

25-28 Kasım 2021

Granada Luxury Belek, Antalya

BİLDİRİ KİTABI



İÇİNDEKİLER;

	<u>Sayfa</u>
Kongre Programı	3 - 7
Davet	8
Kurullar	9
Ana Konular	10
Konuşmacı Özetleri	11 - 16
Poster Bildiriler	17 - 62
Sözel Bildiriler	63 - 182

1. GÜN - 25 KASIM 2021	
12.30-13.30	ÖĞLE YEMEĞİ
13.30-14.00	Açılış
14.00-14.30	Oturum Başkanları: Mehmet Ali ERGÜN, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU KEYNOTE LECTURE CAR-T CELL Fevzi ALTUNTAŞ
14.30-16.00	AML OTURUMU Oturum Başkanları: Hatice Ilgın RUHİ, Abdulgani TATAR, Yusuf TUNCA
	AML GENETİĞİ Nüket YÜRÜR KUTLAY
	AML KLİNİĞİ Deniz GÖREN ŞAHİN
16.00-16.15	KAHVE ARASI
16.15-17.00	Oturum Başkanları: Dilek AKTAŞ, Esra ARSLAN ATEŞ TÜRKİYE’DE KLİNİK ARAŞTIRMALARIN DURUMU Fevzi ALTUNTAŞ
2. GÜN - 26 KASIM 2021	
09.00-10.30	ALL OTURUMU Oturum Başkanları: Beyhan DURAK ARAS, Sevilhan ARTAN, Timur TUNCALI
	ALL GENETİĞİ Emin KARACA
	ALL KLİNİĞİ Emel GÜRKAN
10.30-10.45	KAHVE ARASI
10.45-11.45	KLL OTURUMU Oturum Başkanları: Fevzi ALTUNTAŞ, Taha BAHSİ

“1. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

	KLL GENETİĞİ Pınar ATA
	KLL KLİNİĞİ Rıdvan ALİ
11.45-12.15	UYDU SEMPOZYUM Oturum Başkanı: Kadri KARAER Speakers : Ana Marques & Joao Afonso Periera De Silva / SOPHIA GENETICS An Optimized Approach to Detect Challenging Alterations in Hematological Malignancies
12.15-13.15	ÖĞLE ARASI
13.15-14.15	KML OTURUMU Oturum Başkanları: Zerrin ÇELİK, Haluk AKIN, Burak DURMAZ
	KML GENETİĞİ Müge SAYITOĞLU
	KML KLİNİĞİ Burhan TURGUT
14.15-14.30	KAHVE ARASI
14.30-15.30	MYELOM GENETİĞİ Oturum Başkanları: Tülin ÇORA, Gözde YEŞİL, Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR
	MYELOM GENETİĞİ Özge ÖZALP
	MYELOM KLİNİĞİ Anıl TOMBAK
15.30-15.45	KAHVE ARASI
15.45-17.00	NADİR HEMATOLOJİK HASTALIKLAR Oturum Başkanları: Sibel BERKER KARAÜZÜM, İlter GÜNEY, Ahmet Cevdet CEYLAN Konuşmacılar: Arda ÇETİNKAYA, Mehmet Ali UÇAR
17.00-17:50	KANSER GENETİĞİNDE YENİ TANI VE ANALİZ YÖNTEMLERİ

“1. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

17.00-17:25	Optik Haritalama Oturum Başkanı: Ayşegül Öztürk Kaymak Mehmet Burak MUTLU					
17:25-17:50	Genomize Seq					
18.00 - 20.00	<table border="1"><tr><td>SÖZLÜ SUNUMLAR 1 Oturum Başkanları: Altuğ Koç, Onur Eroğlu, Özge Özer (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)</td><td>SÖZLÜ SUNUMLAR 2 Oturum Başkanları: Evren Gümüş, Büşranur Çavdarlı, Arda Çetinkaya (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)</td><td>SÖZLÜ SUNUMLAR 3 Oturum Başkanları: Ayça Aykut, Hilmi Bolat, Ayberk Türkyılmaz (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)</td><td>SÖZLÜ SUNUMLAR 4 Oturum Başkanları: Gözde Yeşil, Buğrahan Düz, Aşkın Şen (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)</td><td>SÖZLÜ SUNUMLAR 5 Oturum Başkanları: Özgür Balasar, Berk Özyılmaz, Alper Gezirici (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)</td></tr></table>	SÖZLÜ SUNUMLAR 1 Oturum Başkanları: Altuğ Koç, Onur Eroğlu, Özge Özer (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 2 Oturum Başkanları: Evren Gümüş, Büşranur Çavdarlı, Arda Çetinkaya (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 3 Oturum Başkanları: Ayça Aykut, Hilmi Bolat, Ayberk Türkyılmaz (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 4 Oturum Başkanları: Gözde Yeşil, Buğrahan Düz, Aşkın Şen (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 5 Oturum Başkanları: Özgür Balasar, Berk Özyılmaz, Alper Gezirici (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)
SÖZLÜ SUNUMLAR 1 Oturum Başkanları: Altuğ Koç, Onur Eroğlu, Özge Özer (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 2 Oturum Başkanları: Evren Gümüş, Büşranur Çavdarlı, Arda Çetinkaya (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 3 Oturum Başkanları: Ayça Aykut, Hilmi Bolat, Ayberk Türkyılmaz (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 4 Oturum Başkanları: Gözde Yeşil, Buğrahan Düz, Aşkın Şen (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)	SÖZLÜ SUNUMLAR 5 Oturum Başkanları: Özgür Balasar, Berk Özyılmaz, Alper Gezirici (Sözel bildiri listesi için tıklayınız)		
3. GÜN - 27 KASIM 2021						
08.30-10.00	AKCİĞER KANSERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Uğur ÖZBEK, Gökay BOZKURT, Haktan Bağış ERDEM					
	ERKEN DÖNEM VE İLERİ DÖNEM AKCİĞER KANSER GENETİĞİ Altuğ KOÇ					
	AKCİĞER KANSERİNDE GENETİK TESTLERİN KLİNİĞE YANSIMASI Nuri KARADURMUŞ					
10.00-10.10	KAHVE ARASI					
10.10-11.30	MEME KANSERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Feride İffet ŞAHİN, Selman YILDIRIM, Sevcan BOZDOĞAN					
	MEME KANSER GENETİĞİ Kanay YARARBAŞ					
	GENETİĞİN KLİNİĞE ETKİSİ Ömür Berna ÇAKMAK ÖKSÜZOĞLU					
11:35-12:05	UYDU SEMPOZYUM - Online Oturum Başkanı: Ahmet Cevdet Ceylan Kathryn BUNGARTZ / QIAGEN Digital Insight					

“1. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

	YENİ "İnsan Somatik Mutasyon Veritabanı" (HSMD : Human Somatic Mutation Database - Access to Real-World Data)
12.05-13.00	ÖĞLE ARASI
13.00-13.30	UYDU SEMPOZYUM / INFOGENETİK Cengiz YAKICIER Solid Tümörlerde Kapsamlı Genomik Profilleme Kullanımı ve Vaka Örnekleri
13.30-15.00	Oturum Başkanları: Fatma SILAN, Oğuz ÇİLİNGİR, Şehime Gülsün TEMEL
	GİS KANSERLERİ GENETİĞİ Hakan GÜRKAN
	GİS KANSERLERİNDE GENETİK TESTLERİN TEDAVİYE ETKİSİ Şenol COŞKUN
15.00-15.10	KAHVE ARASI
15.10-16.20	JİNEKOLOJİK KANSERLER Oturum Başkanları: Hatice Ilgın RUHİ, Evren GÜMÜŞ, Şule ALTINER
	ENDOMETRIUM ve OVER KANSER GENETİĞİ Ayşegül ÖZTÜRK KAYMAK
	JİNEKOLOJİK KANSERLERDE GENETİĞİN KLİNİĞE YANSIMASI Fatih KÖSE
16.20-16.30	KAHVE ARASI
16.30-17.30	İTERAKTİF OTURUM KANSER PROFİLLEME TESTLERİ - NE ZAMAN DOKU NE ZAMAN LİKİD BİYOPSİ Ajlan TÜKÜN, Fatih KÖSE
4. GÜN - 28 KASIM 2021	
08.30-09.30	Panel GENETİK VERİLER VE ETİK-KVKK Oturum Başkanları: E. Ferda PERÇİN, Kadri KARAER, Gülay Güleç CEYLAN
08.30-08:55	Açık Bilim Ortamında Genetik Veri Paylaşımı Sorunlar ve Çözüm Önerileri Nurten AKARSU

“1. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

08:55-09.15	<i>KVKK Uzmanı Mert VAROL</i>
09.15-09.30	Ulusal Verilerin Kullanımı <i>Munis DÜNDAR</i>
09.30-10.00	GHDM' de Verilerin Güvenliği İçin Alınan Önlemler, Sorunlar, Çözüm Önerileri <i>Nurten AKARSU, Munis DÜNDAR, E. Ferda PERÇİN, Kadri KARAER, Gülay Güleç CEYLAN</i>
10:00-10:15	KAHVE ARASI
10.15-11.15	ÖDÜL TÖRENİ-KAPANIŞ

Değerli Meslektaşlarımız

Sizleri, Tıbbi Genetik Derneği tarafından 25-28 Kasım 2021 tarihleri arasında Granada Luxury Belek Hotel, Antalya’da düzenlenecek olan “1. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”ne davet etmekten mutluluk duyarız.

Hızla değişen ve ilerleyen teknolojik gelişmeler, özellikle kanser ve genetik alanındaki yeni tedavileri ve tanı yöntemlerini kaçınılmaz hale getirmekte ve multidisipliner toplantılarda bir araya gelerek bilgi paylaşımını ve güncel yaklaşımları değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır.

Bu kongrenin amacı Hematoloji, Onkoloji ve Genetik alanlarındaki önemli bilim insanlarını multidisipliner platformda bir araya getirerek tanışma fırsatını bulması, meslektaşlarımızın, bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra projelerini sunabilecekleri ortak bir platformda buluşturmadır.

Varlığınız ile zenginleşebilecek bu kongreye katılımınızdan mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla

KONGRE BAŞKANLARI

Doç. Dr. Taha Bahsi

Prof. Dr. Fevzi Altuntaş

Prof. Dr. Ömür Berna Öksüzoğlu

KONGRE BAŞKANLARI

Doç. Dr. Taha Bahsi
Prof. Dr. Fevzi Altuntaş
Prof. Dr. Ömür Berna Öksüzoğlu

KONGRE SEKRETERLERİ

Dr. Öğr.Üyesi Ebru Marzioğlu Özdemir
Uzm. Dr. Esra Arslan Ateş
Öğr. Gör. Dr. Şule Altiner

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Ajlan Tükün
Prof. Dr. Beyhan Durak Aras
Prof. Dr. Fevzi Altuntaş
Prof. Dr. Mehmet Ali Ergün
Prof. Dr. Nurten Akarsu
Prof. Dr. Ömür Berna Öksüzoğlu
Doç. Dr. Altuğ Koç
Doç. Dr. Taha Bahsi
Dr. Öğr. Üyesi Ebru Marzioğlu Özdemir
Uzm. Dr. Esra Arslan Ateş
Öğr. Gör. Dr. Şule Altiner

*İsme ve ünvana göre alfabetik sıralanmıőtır.

KONGRE ANA KONULARI

- Car T Cell
- Hematolojik Malignitelerin Genetik Temeli ve Genetiğin Diagnostik ve Prediktif Önemi
- Solid Doku Kanserlerinde Germline ve Somatik Değişimlerin Kliniğe Etkileri
- Kanser Profilleme Testleri-Likid BiyopsiKanser Profilleme Testleri

• ***KONUŞMACI ÖZETLERİ***

K-01 Akut Lenfoblastik Lösemi Kliniği

Dr.Emel Gürkan

ALL sıklığı 20 yaş altındaki bireylerde yüksektir. Epidemiyolojik veriler ve sonuçları incelendiğinde ALL gençlerin hastalığı gibi görünse de hastaların yaklaşık %50’si yetişkindir. ALL ilişkili ölümlerin %50’si ise 55 yaş üzeri hastalarda gerçekleşir. ABD verilerine göre 55 yaş üstü hastalarda 3 yıllık genel sağkalım %10 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda kanser genomu araştırmalarından elde edilen gelişmeler, akut lenfoblastik lösemi (ALL)’nin genomik altyapısının daha iyi anlaşılmasını sağlamış, bunun bir sonucu olarak da hastalığın tedavisinde hedefe yönelik yeni ajanların önünü açmıştır. Lökomez mekanizmalarının ve sürücü mutasyonların daha iyi anlaşılması, özellikle B-ALL’de daha doğru ve bilgi verici bir sınıflandırmaya olanak vermiştir. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü ALL’yi moleküler belirteçlere göre revize etmiş, tekrarlayan genetik anormalliklere yeni antiteler (provizyonel) tanımlanarak sınıflandırmaya eklenmiştir. Bunlardan heterojen ve tanısal açıdan zorlayıcı bir alt tip olan Ph-benzeri ALL kliniği ve yeni tedavi yaklaşımları hakkında güncel gelişmeler burada sunulmuştur.

Ph-benzeri ALL yakın zamanda tanımlanan, BCR-ABL1 onkoproteini bulunmaksızın Philadelphia-pozitif ALL’ye benzer gen ekspresyon profili ile karakterize yüksek-riskli bir B-ALL alt tipidir. Çocukluk çağı ALL’lerinin %15’ini oluşturur, sıklığı yaşla birlikte artarak adolesan ve genç erişkinlerde pik yapar. Bu alt tip modern kemoterapi rejimlerine rağmen kötü prognozlu seyretmekte, advers klinik bulgular ve minimal kalıntı hastalığın (MKH) persistansı sıklıkla gözlenmektedir. Her ne kadar BCR-ABL1 füzyonu bulunmasa da Ph-benzeri ALL’de gözlenen geniş spektrumlu kinaz mutasyonları ve sitokin reseptör yeniden düzenlenmelerinin bulunması moleküler hedefe yönelik tedavileri olanaklı kılabilir. Klinik olarak Ph-benzeri ALL hastalarında tedaviye yanıtlar kötüdür. Yüksek relaps riski taşır. Dönüm noktası sayılabilecek 1725 ALL hastasını kapsayan bir çalışmada Ph-benzeri ALL hastalarının %90’dan fazlasında aktive edici kinaz mutasyonları tespit edilmiştir. Ph-benzeri ALL’de çok farklı genetik değişikliklerin bulunması daha ileri bir sınıflandırmaya güç hale getirir. Klinik tartışmaya imkan vermesi açısından Ph-benzeri ALL genellikle dört alt tipe kategorize edilmektedir. CRLF2-ilişkili Ph-benzeri ALL, ABL-sınıf mutasyonları, EPOR ve JAK2 translokasyonu ve JAK/STAT veya RAS mutasyonlarının eşlik ettiği Ph-benzeri ALL bu alt tipler arasındadır. Ph-benzeri gen imzası ifade eden hastaların tanısı için henüz üzerinde uzlaşı sağlanmış bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu hastalarda genellikle prezentasyonda çok yüksek beyaz küre sayısı ve standart indüksiyon rejimleri ile MKH’nın pozitifliği söz konusudur. Ph-benzeri ALL tanısı için tek başına gen ekspresyon fenotipine dayanılmaması gerekir. Daha çok hücre düzeyinde ilgili gene ait sinyalde genetik aberasyonun tanımlanması tanıda yardımcıdır. RNA sekanslama hem Ph-benzeri fenotipin tanımlanmasına hem de aberan translokasyonların kapsamlı analizine imkan sağlar. Ph-pozitif ALL’ye benzer şekilde Ph-benzeri ALL’nin en belirgin özelliği IKZF1 değişikliklerinin BCR-ABL1–negatif non-Ph-benzeri ALL’ye oranla yüksek sıklıkta bulunmasıdır. Genomik olarak kompleks yapısına rağmen Ph-benzeri ALL olgularının çoğunluğunda ABL veya JAK/STAT sinyal yollarını ilgilendiren hedeflenebilir lezyonlar bulunur. BCR-ABL1-benzeri ALL’de mutasyona uğrayan genler genelde B hücre gelişimi, proliferasyonu ve farklılaşmasını ve hücre sinyal yollarında yeralan proteinleri kodlar. Bu mutasyonlar kinazların, ABL1 ve JAK-STAT yollarının aktivasyonuna neden olur. Tirozin kinaz inhibitörleri ve JAK kinaz inhibitörleri bu aşamada etkili bulunmuştur. Tüm ABL-sınıf füzyonları (ABL1, ABL2, PDGFRB, ve CSF1R yeniden düzenlenmeleri) ABL inhibitörlerine (imatinib or dasatinib) hassastır; JAK2/EPOR yeniden düzenlenmeleri, JAK-STAT yolağının diğer aktivatörleri gibi JAK inhibitörleri ile (örn, ruxolitinib) inhibe edilebilir.

CRLF2-yeniden düzenlenmiş Ph-benzeri ALL hiperaktif JAK-STAT, PI3K, mTOR, ve BCL2 sinyaline sahiptir. Bu yolları hedefleyen tedaviler prelinik ve klinik çalışmalarda denenmektedir. Ph-benzeri ALL’de diğer nadir görülen kinaz değişikliklerinden NTRK3, PTK2B ve TYK2 füzyonlarını sırasıyla crizotinib, FAK inhibitörleri ve TYK2 inhibitörleri hedefleyebilmektedir.

Sonuç olarak, Ph-benzeri ALL hastaları relaps için yüksek riske sahip olup hastalığın spesifik genetik özelliklerini gözönüne alarak bu hastara tedavi seçeneği sunulabilir. Hastalığın heterojenitesi düşünüldüğünde her spesifik mutasyon için optimal tedavi protokolünü belirlemek üzere prospektif çalışma yapılması mümkün değildir. Ayrıca Ph-benzeri hastalığın tanısı ve her spesifik olgunun yönetimi ile ilgili bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bu koşullarda, her hastanın Ph-benzeri ALL için taranması, ABL-aktive edici aberasyon varsa tedaviye TKİ eklenmesi önerilebilir. Kinaz-aktive edici aberasyonları tespit edilen tüm hastalar yüksek riskli olarak tanımlanmalı, kinaz-hedefleyen ajanlar ve/veya antikor-bazlı yeni ajanlar ile tedavi intensifikasyonu düşünülmelidir.

Kaynaklar

Harvey, Richard C. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020 Jan 14;4(1):218-228.

Aldoss I, Advani AS. Have any strategies in Ph-like ALL been shown to be effective?

Best Pract Res Clin Haematol. 2021 Mar;34(1):101242.

Frisch A, Ofran Y. How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2019 Nov;104(11):2135-2143.

Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2018 Apr;103(4):565-574

Kaczmarek A, Śliwa P, Zawitkowska J, Lejman M. Genomic Analyses of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Ph+ and Ph-Like-Recent Progress in Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15;22(12):6411.

K-02 Diamond-Blackfan Anemisi Yeniden Tanımlanıyor

Arda Çetinkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Konjenital kemik iliği yetmezliği sendromlarından biri olan Diamond-Blackfan Anemisi (DBA, MIM #105650) eritroblastopeni ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Hücrelerdeki protein üretim fabrikası olan ribozomların oluşumundaki bozukluklar DBA'nın öncelikli nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. Ribozomlar, 40S (küçük) ve 60S (büyük) alt ünitelerinden oluşmakta olup bu alt ünitelerdeki ribozomal proteinler (RP) ise sırasıyla RPS ve RPL genleri tarafından kodlanmaktadır. Günümüzde tüm DBA'lı bireylerin yaklaşık dörtte birinde *RPS19* genindeki mutasyonlar hastalığa sebep olmaktadır. 80 farklı RP geninden 20'si otozomal dominant kalıtılan DBA ile ilişkilendirilmiş olsa da DBA'lı bireylerin yaklaşık %20'sinde genetik sebep bilinmemektedir.

Ribozomlarla doğrudan ilişkisi olmayan *EPO*, *ADA2* ve *GATA2* genlerindeki resesif kalıtılan mutasyonlar DBA'ya çok benzer bir kemik iliği fenotipine sebep olabilmekte; ancak ribozom biyogenezinde bir soruna sebep olmadıkları için klasik DBA olarak adlandırılmamaktadır. Öte yandan, 2014'te RP geni olmayan ancak ribozom biyogenezini bozukluklarıyla ilişkili *TSR2* geni X-aracılı resesif DBA ile ilişkilendirilmiştir (PMID:24942156). Bu gen bir ribozom matürasyon faktörünü kodlamakta ve *RPS26*'nın kodladığı eS26'yı bağlayarak ribozoma yerleştirmektedir. Çalışmalarımız sonucu, otozomal resesif kalıtılan başka ribozom matürasyon faktörü mutasyonları da DBA ile ilişkilendirilme yolundadır. 16. kromozomda yerleşik böyle bir gendeki değişiklikler, homozigosite haritalaması ve tüm ekzom dizileme yöntemleri sonucu DBA ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen, *RPL5* ve *RPL11* genlerince kodlanan uL18 ve uL5 proteinlerinin ribozoma eklenmesinden sorumlu bir ribozom matürasyon faktörüdür. DBA'ya sebep olan RP genleri arasında özellikle *RPL5* ve *RPL11* genlerindeki mutasyonların bazı ek konjenital anomalilerine sıklıkla eşlik etmektedir. Bununla uyumlu olarak, yeni tanımlanan ribozom matürasyon faktörünün mutasyonlarında da kemik iliği dışı bulgular sıktır.

RP'ler ribozomun yapısal elemanları olarak her ribozomda olması gereken proteinler iken, ribozom matürasyon faktörleri RP'lerin ribozoma eklenmesini sağlayan ve bir RP'yi ribozoma yerleştirdikten sonra diğerini yerleştirmek için yeniden kullanılabilen proteinlerdir. Bu durum, RP mutasyonlarının dozaj duyarlı şekilde, ribozom matürasyon faktörü mutasyonlarının ise ancak gen ürünleri tamamen ortadan kalktığında patolojiye neden olmasını açıklayabilir. Böylece, DBA'da gen işlevleri ile kalıtım kalıpları arasındaki ilişki açıklanabilir. Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde DBA'daki ribozom matürasyon faktörü ilişkili otozomal resesif nedenlerin ortaya konması, resesif kalıtım kalıplarına uyumlu şekilde DBA'yı yeniden tanımlamaktadır. Bu çalışmalar sonucunda DBA'nın patogenezi daha iyi anlaşılabilir, sorumlu genlerin bilinmesi ile tanısız bireyler çözüm bulabilecektir. Bu çalışma, RiboEurope konsorsiyumu çerçevesinde TÜBİTAK (319S062) tarafından desteklenmiştir.

K-03 KLL GENETİĞİ

Prof Dr Pınar ATA

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Çevresel etkenlerden çok genetik etiolojisi olduğu kesinleşen Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) batı toplumunda yaygın lösemi çeşididir.

Etiolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamış olsa da klonal bir hastalık olarak belirli genetik değişiklikler KLL ye yatkınlık oluşturmaktadır. Ailesel KLL hastaların tümünün %5-10 unu oluşturmaktadır. Çevresel faktörlere bağlı KLL oluşumu gösterilmemiştir.

Batı toplumunda 65 yaş üzerinde gelişen tüm lösemilerin yaklaşık %35 ini KLL oluşturmaktadır. Yüzde 20–30 hasta 55 yaş altında bulunmaktadır. Erkeklerde iki kat daha sık teşhis edilmektedir.

Ailesel kalıtmımlı vakalar bildirilmiştir ve KLL olan hastaların birinci derece yakın akrabalarında 7-8 kat artmış risk bulunmaktadır. Hastaların ¼ ünde semptomsuz rastlantısal olarak teşhis konulmaktadır. Farklı spektrumda bulgularla ortaya çıkan ve sağkalım süresi 2 il 20 yıl arasında değişen bir klinik gösteren ve kadınlarda daha iyi sağkalımın görüldüğü bir klinik tablo çizer.

Kromozomal düzensizlikler hastalığın gerilemesi ve sağkalımla ilgili bağımsız değişkenlerdir ve diploid karyotipler veya 13q delesyonu iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.

Kötü prognostik belirteçler mutasyon bulundurmayan “unmutated” immunoglobülin

ağır zincir “Variable” (IGHV) gen düzenlenmesi bulundurmak, del(11q22.3), del(17p13.1), CD38 artışı ve ZAP-70 artışıdır. KLL hücrelerinde mutasyona uğramamış daha doğrusu germline düzenine en yakın durumda kalmış Immunglobulin Ağır Zincir gen düzenlenmesi saptanan KLL tümör hücreleri prognozu kötü yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Diamond-Blackfan Anemisi, Ribozom, Resesif

K-04 Kronik Miyeloid Lösemi Genetiği

Prof. Dr. Müge Sayitoğlu¹

İstanbul Üniversitesi

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Genetik Anabilim Dalı

Kronik miyeloid lösemi (KML) erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur ve insidansı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde daha sık (Erkek/Kadın: 1,3/1) görülür ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artmaktadır. KML'de kromozomlar üzerinde farklı noktalarda kırıklar oluşabilmektedir ve değişik kırık tipleri farklı onkogenik ürünlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Tanı zamanında KML hastalarının >%90 karakteristik olarak t(9;22)(q34;q11.2) resiprokal translokasyonu bulunur. Translokasyona katılan 22. kromozom üzerindeki *BCR* ve 9. Kromozom üzerinde lokalize olan *ABL1* genleri Ph füzyon genini oluşturur. Kırılma her zaman aynı noktadan gerçekleşmeyip hastalar arasında major (M-BCR, ekzon 12-16) ve minor (μ -BCR ekzon 17-20) ürünler farklılık gösterebilir. KML hastalarında M-BCR (p210) en sık gözlenen üründür, μ -BCR (p190) ve (p230) daha nadir görülür. Artmış monosit sayısına sahip KML hastalarında çok daha nadir kırılma varyantları da bildirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitor tedavilerine direnç gösteren hastalarda *ABL1* gen mutasyonları en sık (yaklaşık %20) rastlanan moleküler değişikliktir.

Farklı kırık tipleri hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı etkileyebilecek farklı tirozin kinazları oluşturur. İlave olarak KML hastaları farklı tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi olmaktadır. Farklı *BCR-ABL* kırık tipleri ve ayrıca atipik nadir transkript tipleri olarak tanımlanan kırıkların karakterizasyonu tanı, tedavi, hastalığın seyri, direnç/toksosite ve nüks durumlarının değerlendirilmesinde oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

KML hastalığının transformasyonu klonal bir değişim ile kendisini gösterir. Hastaların %80'inden fazlasında Ph kromozomuna ilaveten yeni bir sitogenetik değişim (ilave Ph kromozomu, +8, +19, i(17q) vb) gözlenir. Ayrıca *TP53*, *RBI*, *MYC*, *CDKN2A*, *RAS*, *AML1* ve *EVII* genlerinde değişiklikler bildirilmiştir ancak transformasyon sürecindeki fonksiyonları henüz aydınlatılmamıştır.

• ***POSTER BİLDİRİLER***

P-01 Ailesel Kanser Öyküsü İle Birlikte Ailede Bilinen Bir Patojenik Varyant Olmayan Olgularda Kanser Paneli Yeni Nesil Dizileme Analizi Sonuçları

Sinem Yalçıntepe¹, Selma Demir¹, Hakan Gürkan¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Ailesel kanser öyküsü çalışmaları, etkilenmiş hasta bireylerin birinci ve ikinci derece akrabalarında kanser riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu göstermektedir. Bir germline patojenik varyantın tanımlanabilmesi, hedef organ tespiti için olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada amacımız, klinik kılavuzlara göre ailesel kanser öyküsü sebebiyle genetik test endikasyonu olan ve ailede bilinen bir patojenik varyant olmayan olgularda saptanan mutasyon sıklığını bildirmektir. Metod: Retrospektif kesitsel olarak planlanan çalışmamıza, merkezimizde ailesinde kanser öyküsü varlığı sebebiyle tetkik edilen ve ailede bilinen bir patojenik varyant olmayan, klinik kılavuz kriterlerini karşılayan toplam 81 olgu dahil edilmiştir. Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası, 93 kanser yatkınlık geni içeren hedefli gen paneli, QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen) ile Illumina NextSeq550 platformunda çalışılmıştır. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 81 olgunun 9’unda (%11.1), ATM, CHEK2, BRCA2, MUTYH, MSH2, ATM, BRCA1, MLH1 genlerinde toplam 10 adet patojenik/olası patojenik varyant saptanmıştır. ATM geninde saptanan bir varyant novel olup, 9 olgunun 7’si kadın, 2’si erkek, yaşları 34-65 arasında değişmekteydi. Olguların aile kanser öykülerinde meme, kolorektal, over, endometrium ve pankreas kanserleri olduğu öğrenildi. 81 olgunun 23’ünde klinik önemi bilinmeyen varyant saptandı. Sonuç: Ailede kanser öyküsü varlığı ile klinik kılavuzlara göre genetik test endikasyonu taşıyan ve ailede herhangi bir patojenik varyant bilgisi olmayan olgulara yaptığımız kanser gen paneli analizi sonucunda patojenik varyant saptama oranımız % 11.1 olarak tespit edildi. Kanser yatkınlık genlerinin analiz edilebilmesi, kanserde erken tanı ve risk değerlendirmesi, bireyselleştirilmiş tedaviler ve yeni kanser tanılarının önlenmesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Sonuç olarak test sonuçlarına göre risk altındaki diğer akrabalara test yapılması ve aile bireylerine genetik danışma verilmesi kolaylaşmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser Aile Öyküsü, Yeni Nesil Dizileme, Patojenik Varyant

P-02 Ailesel Meme Ve Over Kanseri Öyküsü Olan Hastalarda Breast And Ovarian Analysis Of Disease Incidence And Carrier Estimation Algorithm (Boadicea) Risk Analizi Ve Klinik Ekzom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Mert Polat¹, Feride İffet Şahin¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Ailesel meme ve over kanseri öyküsü olan olgularda hastanın bireysel risk analizi Gail modeli, Claus modeli, Couch modeli, Shattuck-Eidens modeli, Berry modeli, Frank modeli, BRCAPRO, BOADICEA araçları ile yapılmaktadır. Anabilim dalımızda BOADICEA risk analiz aracı kullanılmaktadır. Ailesel meme ve over öyküsü olan 12 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların dosya bilgilerinden BOADICEA risk analizleri yapıldı. Bunun yanında 12 hastaya klinik ekzom dizileme yöntemi ile meme ve over kanserine neden olan genlerdeki mutasyonlar tarandı. Elde edilen klinik ekzom dizileme verileri SOPHIA GENETICS ticari yazılımı ile analiz edildi. Analiz sonucu bulunan genler daha sonra Varsome (<https://varsome.com>), Franklin (<https://franklin.genoox.com>) dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih/snp>) araçları kullanılarak patojenitesi ve hastalık ile ilişkisi tekrardan gözden geçirildi. BOADICEA risk analiz aracının sonuçlarına göre 12 hastanın yaşa bağlı kanser görülme oranı popülasyona orandan daha yüksektir. BOADICEA risk analiz aracı BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51D, RAD51C ve BRIP1 genlerindeki olası mutasyon riskini de hesaplamaktadır. 12 hastanın ilgili genlerdeki risk oranları ortalama olarak %5,64 BRCA1, %7,78 BRCA2, %1,2 PALB2, %1,6 CHEK2, %1,67 ATM, %0,11 RAD51D, %0,09 RAD51C ve %0,12 BRIP1 olarak gösterilmiştir. Klinik ekzom dizileme sonuçlarında ise BRCA2, PARK2, MUTYH, ATP7B, FANCD2, CDKN2A, ERCC2, POLE, LZTR1, IGF2R genlerinde mutasyon saptanmıştır. 6 hastada klinik ile ilişkili mutasyon saptanmamıştır. BOADICEA risk analiz aracı hekimin hasta hakkında daha fazlada öngörude bulunmasına yardım etmektedir. BOADICEA risk analiz aracı kullanımı ve klinik ekzom dizileme yönteminin birlikte kullanılması hastadaki olası patojenik risklerin atlanmasını engeller ve hastanın klinik takibinin daha doğru yapılmasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Ailesel meme ve over kanseri, HBOC, risk analizi, mutasyon taraması, Klinik ekzom sekanslama, BOADICEA

**P-03 Ailevi Kanser Sendromu Ön Tanılı Vakalarda Tp53 Ve Chek2 Genlerinin Analizi:
Bir Vaka Serisi**

Mehmet Berkay Akcan¹, Canan Ceylan Köse¹, Derya Kaya¹, Onur Recep Gündüz¹, Volkan Sönmez¹, Fatma Sılan¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: TP53 genindeki patojenik mutasyonlar, Li-Fraumeni sendromu, adrenokortikal karsinoma, kolorektal karsinom gibi çeşitli kanserler ile ilişkilidir. CHEK2(Checkpoint kinaz 2) genindeki patojenik mutasyonların Li-Fraumeni tip 2 sendromu; meme, kolorektal kanser, prostat kanserinin etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Biz bu vaka serimizde kendisinde veya ailesinde kanser öyküsü bulunan hastalarda TP53 ve CHEK2 genlerinde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik, klinik önemi bilinmeyen(VUS) varyantları bildirmeyi amaçladık. Metod:TP53 geni 44 hastada MLPA, 403 hastada NGS (44 hastada her ikisi) ile CHEK2 geni 99 hastada MLPA, 407 hastada NGS (54 hastada her ikisi) tekniği ile taranmıştır. Sonuç: TP53 geninde 6 hastada 2 patojenik 4 VUS; CHEK2 geninde 12 hastada 6 patojenik 3 m.patojenik, 3 VUS varyant saptanmıştır; c.733G>A(NM_000546.6) missense patojenik varyantı,kendisi ve ablasında meme kanseri; c.582dupT(NM_000546.6) frameshift patojenik novel varyantı, ailesinde rbdomyosarkom, prostat ve meme kanserleri; c.172C>T(NM_000546.6) missense VUS varyantı, ailesinde 2 meme 2 over kanseri; c.847C>T(NM_000546.6) missense VUS varyantı, kendisi kolon kanseri, halası mide kanseri olan bir hastamızda ve kliniği olmayan annesinde; c.74+14T>A(NM_000546.6) intronik VUS varyantı,kendisinde serviks ve kemik tümörü,annesinde mesane ve akciğer kanseri; olan hastalarımızda saptanmıştır. CHEK2 geninde; c.1556C>T(NM_001005735.2) missense patojenik varyantı, ailesinde rcc, kolanjiokarsinom,meme kanseri,kolon kanseri ve beyin tümörü olan bir hastamızda ve kendisi pankreas kanseri, annesi over kanseri olan ikinci hastamızda; c.599T>C(NM_001005735.2) missense patojenik varyantı,kendisinde meme kanseri olan bir hastamızda ve ailesinde kolon,meme,endometrium,tiroid kanseri ve lösemi ikinci hastamızda; c.573+1G>A(NM_001005735.2) splicing patojenik varyantı ailesinde akciğer kanseri; c.1684C>T(NM_001005735.2) nonsense patojenik varyantı,memede kitle ile takip edilen ve ailesinde meme, endometrium kanseri; c.1307T>C(NM_7194.4) missense m.patojenik varyantı,ailesinde çoklu papiller tiroid kanseri ve prostat kanseri; c.470T>C(NM_7194.4) missense m.patojenik varyantı,ailesinde meme kanseri; c.551A>C(NM_001005735.2) missense m.patojenik varyantı,ailesinde endometrium ve kolon kanseri; c.422A>C(NM_7194.4) missense VUS varyantı,memede kitlesi olan ve babasında akciğer kanseri; c.686A>G(NM_001005735.2) missense VUS varyantı,annesinde Hodgkin Lenfoma; c.*2dupC(NM_001005735.2) 3'UTR non-coding VUS varyantı,meme kanseri tanılı ve ailesinde tiroid kanseri; olan hastalarımızda saptanmıştır. Hastalarımızın MLPA analizlerinde ilgili genlerde delesyon/duplikasyona rastlanılmamıştır. Tartışma: Olgularımızda CHEK2 geninde patojenik/m.patojenik varyant saptama oranınının 4.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Her iki gende de mutasyonlara sahip hastalarımızın çoğunun öyküsünde meme kanseri ortak bulgu olarak gözükmele birlikte, mutasyon spektrumunda heterojenite olduğu ve farklı kanserlerin eşlik edebildiği görülmektedir. Çalışmamız ayrıca ailevi kanser sendromu ön tanılı vakalarda sekans analizinin MLPA'ya üstünlüğünü doğrular niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: CHEK2, Kanser, NGS, MLPA, TP53

P-04 Akut Lenfositik Lösemi Tanılı Çocuklarda Terapi Toksisitesine Karşı Hassasiyet Oluşturduğu Düşünülen Genetik Varyantların İncelenmesi

Emine İkbal Atlı¹, Tuba Eren², Damla Eker¹, Hakan Gürkan¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Son 60 yıllık süreçte pediatrik kanser oranında dramatik artış yaşanmıştır. Bununla birlikte 1950’lerde %20 olan 5 yıllık sağ kalım süresi günümüzde %75 ‘dir. Çocuklarda en sık görülen kanser türü olarak ALL kür oranı olarak optimize kemoterapi protokolleri ile %80 lerdedir. Çocukluk çağı ALL olgularında insidans ve tedavi sonuçlarında önemli oranda ırksal/etnik kökenler arasında farklılıklar bulunmaktadır. tedavi yan etki sonuçları da etnik ve ırksal kökene göre farklılık göstermektedir (Hispanik ve zenci grubundaki çocuklar aynı hastalığa sahip Asyalı çocuklara oranla daha kötü etkilenmektedir). Populasyonlardaki atasal/coğrafik farklılıklar genetik polimorfizmler ile iyi bir şekilde açıklanabilir. Bu doğrultuda ilaç metabolizmasında yer alan genlerde görülen polimorfizmlerin hastada ilacın klinikte kullanılan dozlarına karşı toksisite gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda pediatrik ALL hastalarında kemoterapötik ilaç metabolizmasında toksisiteye karşı hassasiyeti olduğu düşünülen gen polimorfizmlerinin araştırılması hedeflenmiştir. İlaç metabolizmasında yer alan genlerde görülen polimorfizmlerin hastada ilacın klinikte kullanılan dozlarına karşı toksisite gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hasta grubunda çeşitli gen polimorfizmleri [NUDT15 rs116855232, SLC19A1 rs1051266, rs2838958, ABCB1 rs2032582, MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 ve ABCB1 rs1045642, SLCO1B1 rs4149056, SLCO1B1 rs11045879, rs4149081, ABCC2 rs717620, ARID5B rs6479778, rs2893881, rs4948488, rs2393782, rs10821938, rs7923074, rs6479779, rs17215180] (ALL-BFM 90/95 ile tedavi olanlarda) araştırılarak bu polimorfizmleri taşıyan hastalarda kanda toksisite belirteçleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilmiş 38 adet, 2-18 yaş aralığında, başka herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan, rutin tedavi protokolü uygulanan ALL tanılı çocuklarda RT-PCR ile 17 polimorfik bölgenin genotiplemesi yapılmıştır. Genotipleme ile birlikte bu olguların ilaç alımından sonraki 48.saatte karaciğer fonksiyon testleri AST/ALT toksisite (kreatinin) durumları her hasta için not edilmiştir. 23 erkek ve 15 kız çocuk hastanın, 31 tanesi B ALL, 5 tanesi T ALL ve 2 NHL’dir. Tedavi toksisitesi hastalarımızın hepsinde mevcuttu. Hasta grubumuzun ortalama ALT/AST değerleri 137/276 ‘ydı. Tedavide kullanılan tedavi MP/MTX doz ortalamaları mp dozu/M2 36,21/mtx dozu/M2 15,21 dir. Genotipleme sonucunda tüm hastalarımızda 17 polimorfik bölgenin en az 3’ü en fazla 15’inde değişim saptanmıştır. En fazla polimorfik varyant saptanan gen bölgesi NUDT15 rs116855232 (35/38), SLCO1B1 rs4149056 (30/38), ARID5B rs2893881 (34/38) olarak bulunmuştur. Polimorfik varyant açısından en düşük oran SLC19A1 rs2838958 (16/38) bölgesinde gözlenmiştir. Bu sonuçlarla birlikte hasta grubumuzda 26 hastada remisyon sağlanmış, 10 hastada hastalık nüksü gözlenmiş, 5 hastada da KIT yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfositik lösemi, real-time PCR, genetik varyant

P-05 Akut Lenfositik Lösemi Tanili Olgularda Fish Analizi İle Saptanan Kromozomal Yeniden Düzenlenmelerin Retrospektif İncelenmesi

Ceren Alavanda¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹, Zeynep Münteha Başer², Esra Dirimtekin², Şenol Demir², Hamza Polat¹, Esra Arslan Ateş², Tayfur Toptaş³, Ömer Doğru³, Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹

¹Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Sıklıkla çocukluk çağı hematolojik malignitelerinden olan Akut Lenfositik Lösemi (ALL)'nin tanısı, tedavi ve prognostik değerlendirilmelerinde genetik analizler önem taşımaktadır. ALL olgularında konvansiyonel sitogenetik çalışmalarının belli translokasyonları saptamadaki kısıtlılığı nedeniyle “Floresan in situ Hibridizasyon (FISH)” analizi bu hasta grubunda öne çıkmaktadır. Amaç: ALL ön tanısı ile FISH analizi yapılan hastaların sonuçlarının klinik bulgular ve literatür ile tartışılmasıdır. Bulgular: Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezimize Eylül 2020 ile Kasım 2021 tarihleri arasında ALL ön tanısı ile 61 hastadan 83 kemik iliği örneği FISH analizi için konsülte edildi. Hastaların 24’ü erişkin, 37’si pediatrik yaş grubundaydı. Uygun Kreatech problemleri kullanılarak kemik iliği örneklerinden t(9;22), t(12;21), t(4;11), t(8;14), t(1;19), t(11;19), t(9;11), del11q23 testleri çalışıldı. Yirmi üç hastada çalışma sonucunda birden fazla kromozomu ilgilendiren ve on yedi hastada tek kromozomu ilgilendiren yeniden düzenlenme saptandı. Hastaların 21’inde çalışılan kromozomlarla ilgili herhangi bir yeniden düzenlenme saptanmadı. Dört hastada t(12;21) ve dört hastada t(9;22) pozitif saptandı. t(9;11) ve t(11;19) hiçbir hastada saptanmamakla beraber 7 hastada 11q23 (MLL) bölgesinde yeniden düzenlenme saptandı. Toplamda 15 hastadan tedavi yanıtının değerlendirilmesi için tekrarlayan kemik iliği örnekleme yapılarak FISH ile analiz edildi. t(1;19) pozitif saptanan erişkin hastadan tedavi sonrası alınan örnekte negatifleşme görülerek tedaviye yanıtının iyi olduğu gösterildi. t(12;21) pozitif saptanan olguların literatürle uyumlu olarak tedavi yanıtları iyiydi. t(9;22) saptanan 4 olgudan 2’sinin tedavi yanıtları kötü idi. t(4;11) pozitifliği pediatrik bir vakada saptandı ve bu hastadan tedavi sonrası alınan örnekte de pozitiflik devam etmekteydi. Sonuç: FISH tüm hematolojik malignitelerde olduğu gibi ALL tanısı, prognoz ve tedavi değerlendirilmesinde klinisyenlere önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak her genetik analizde olduğu gibi FISH analizinin de klinik bilgi eşliğinde yapılması önemlidir. Bulgularımız ALL sitogenetiğinin klinik seyirdeki etkisini doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: ALL, FISH, t(12;21), prognoz

P-06 Alfa Ve Beta Talasemi Birlikte Kalıtımında Fenotip Değişimleri

Hatice Koçak Eker¹

¹Konya Şehir Hastanesi

Talasemiler dünyada en yaygın görülen genetik hematolojik hastalıklardır. Bozuk olan gene göre 2 tip olarak sınıflanır; Alfa (α -) ve Beta (β -) talasemi. Hem α - hem de β -talasemi, globin zincirlerinin azalmasına veya yokluğuna sebep olur. Orta şiddette bir α -talasemi olan hemoglobin H (HbH) hastalığında, dört α -globin geninden üçü etkilenir. $\alpha\alpha\alpha$ triplikasyon taşıyıcıları hiçbir klinik semptom veya önemli hematolojik değişiklik göstermez. Ancak β -globin genindeki patojenik varyantların α -globin genindeki kopya sayısı değişiklikleri ile birlikte olması, farklı talasemi fenotiplerine sebep olur. Burada bu durumlara örnek teşkil eden iki vaka sunulmaktadır; Birisi; beta talasemi major ve HbH hastalığına birlikte sahip olan 44 yaş erkek hasta. Diğeri; beta talasemi minör ve alfa triplikasyonu birlikte olan 75 yaş kadın hasta. İlk vakada; HbH hastalığı ile birlikte kalıtıldığında Beta Talasemi major kliniğinin hafif seyrettiği, ikinci vakada; α -gen triplikasyonu ile birlikte kalıtıldığında Beta Talasemi minör kliniğinin şiddetlendiği görülmüştür. Yöntem: HBB gen mutasyonlarının tespiti için Sanger dizileme kullanılırken, HBA1 ve HBA2 gen değişiklikleri için MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) yöntemi kullanıldı. Sonuç olarak; alfa ve beta talaseminin birlikte kalıtımı hastaların fenotipini etkilemektedir ve klinik bulguların şiddeti; α/β globin oranındaki değişime bağlıdır. HBB genotipleri ile uyumsuz klinik bulguları olan hastalarda genetik danışmanlık ve prenatal tanı takibinin doğru yapılabilmesi için α -globin gen varyantları da araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alfa Talasemi, Beta Talasemi, HbH, $\alpha\alpha\alpha$ triplikasyon

P-07 Aml Sonrasında Tanı Alan Fanconi Anemili Bir Olgu

Karer Yurtdas¹, Şule Altın¹, Hatice Ilgın Ruhi¹
¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Fanconi Anemisi (FA) DNA tamir yollarında bozulmalar ile giden nadir, multigenik kökenli bir kromozomal instabilite sendromudur. Kemik iliği yetmezliği ve özellikle myeloid lösemi ve myelodisplastik sendrom olmak üzere hematolojik malignite riskinin artışıyla karakterizedir. Hastalığın tanısı DEB veya mitomisin C gibi klastojenik ajanlar ile uyarılmış lenfosit kültürlerinden elde edilen metafazlarda kromozomal kırık oranlarının artışı veya ilişkilendirilmiş genlerdeki patojenik varyantların gösterilmesi ile konur. Ayrıca FANCD2 monoubikuitinlenmesi de tanı algoritmasında kullanılabilir. İlgili gene bağlı olarak çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan hastalığın otozomal dominant ve X'e bağlı resesif kalıtılan formları da mevcuttur. Bu sunumda Akut myeloid lösemi sonrasında Fanconi anemisi tanısı alan bir olgu tartışılacaktır. Büyüme gelişme geriliği olan ve bir yıldır akut myeloid lösemi ile izlenen 12 yaşındaki kız hasta bölümümüzde değerlendirildi. Büyüme parametreleri 3. persentil altında olan olgunun vücudunda üç adet cafe-au-lait lekesi mevcuttu. İki yaşında iken Wilms tümörü operasyonu geçirdiği öğrenildi. Ebeveynleri ikinci derece kuzen olan hastanın bir kardeşinde de büyüme gelişme geriliği bulunmaktaydı. Olgunun laboratuvar bulgularında ise belirgin pansitopeni mevcuttu. FA ön tanısına yönelik yapılan DEB ile uyarılmış kırık testinde ara değer saptanırken FANCD2 monoubikuitinasyon testi normal sonuçlandı. Hastanın kardeşinde yapılan DEB testi normal olarak sonuçlandı. Olgunun genetik tanısını netleştirmek amacıyla yapılan moleküler incelemede BRCA2 (FANCD1) (NM_00059) c.9052_9057delAGTAAA;p.K3019Efs*399 patojenik varyantı heterozigot olarak saptandı. Segregasyon analizi sonucunda aynı varyant annede de gösterildi. BRCA2 geni patojenik bialelik mutasyonlarının FA'ya yol açtığı, monoalelik mutasyonlarının ise meme kanserine yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Olguda heterozigot mutasyon saptanması nedeniyle genetik tanıya için ikinci aleldeki mutasyonun araştırılmasına yönelik öncelikle delesyon/duplikasyon analizi planlanmıştır. Genetik danışmanlık sonrası olgunun annesi de meme kanseri riski nedeniyle takibe alınmıştır. FA'nın en tipik bulgusu yaşamın ilk on yılında başlayan kemik iliği yetmezliğidir. Her zaman belirgin bir fenotipin olmaması klinik tanıyı güçleştirir. Olgumuz 12 yaşında AML geliştikten sonra, klinik olarak FA tanısı alması açısından dikkat çekicidir. FA, Fanconi yolağında görevli mutant Fanconi proteinlerden kaynaklanır ve hastalıkla yirminin üzerinde gen ilişkilidir. Yolağın karmaşıklığı ve genetik yapının çeşitliliği nedeniyle hastalarda genetik tanı güçleşebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Fanconi Anemisi

P-08 Bir Burkitt Lenfoma Olgusunda Kromozom 1Q’Nun ‘Jumping Translokasyonu’

Betül Turan¹, Emine Göktaş¹, Ayşe Gül Zamani¹, Hüseyin Tokgöz², Mahmut Selman Yıldırım³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş Kromozom 1q kopya sayısı artışı, birçok solid doku ve hematolojik kanserde; derivatif kromozom, izokromozom veya nadiren jumping translokasyon (JT) gibi farklı formlarda rapor edilmiştir. Amaç, Burkitt lenfoma (BL) tanısı almış bir olgu üzerinden bu özel kromozom dengesizliğinin oluşum mekanizması ve klinik özelliklerini incelemektir. Olgu sunumu 11 yaşında erkek hasta, azı dişlerinde sallanma ve halsizlik şikayeti ile hastanemize sevk edildi. Laboratuvar parametrelerinde WBC:11180/L, Plt:118000/L, LDH: >1800 IU ve kemik iliği biyopsisinde L3 morfolojisinde ve olgun B hücre immünofenotipinde blastlar görülen hasta genetik inceleme için laboratuvarımıza yönlendirildi. Kemik iliği aspirasyonunda IGH/MYC probu (Cytocell IGH/cMYC Plus Translocation, Dual Fusion) ile analiz edilen interfaz hücrelerinin %15’inde ikili füzyon sinyalleri izlendi. Sitogenetik incelemesinde IGH/MYC füzyonunu oluşturan t(8;14)(q24;q32)’ye ek olarak trizomi 1q’lu üç farklı klon saptandı. Klonların biri kromozom 1q’nun parsiyel duplikasyonuna, diğerleri 1q ile kromozom 6 ve 11 arasında dengesiz translokasyona sahipti. Sitogenetik inceleme sonucu: 46,XY,dup(1)(q21q42),t(8;14)(q24;q32)[5]/46,XY, der(6)t(1;6)(q21;q27),t(8;14)(q24;q32)[4]/46,XY,t(8;14)(q24;q32),der(11)t(1;11)(q21;q23)[2]/46,XY[3] idi. Radyolojik görüntüleme ile hepatosplenomegali, mandibula ve bilateral testislerde tümöral infiltrasyon olduğu saptanan hastaya evre 4 BL tanısı konuldu. Tedavi başlangıcından 6 ay sonra yapılan kontrolde IGH/MYC füzyonu yoktu. Tartışma JT; donör bir kromozom segmentinin, birden fazla farklı reseptör kromozoma transfer olduğu sitogenetik anomaliyi tanımlar. Araştırmacılar, trizomi 1q’nun tümör hücrelerine klonal genişleme avantajı sağladığını göstermiştir. Ancak BL’da 1q’yu içeren JT’nin fonksiyonel sonuçları tartışmalıdır. Çeşitli onkojenik faktörlerin indüklediği hipometilasyonun etkisiyle donör kromozomun perisentromerik heterokromatin bölgesinde meydana gelen dekondensasyonun JT’de başlatıcı olay olduğu öne sürülmüştür. Öte yandan reseptör kromozomlarda telomerik fonksiyon kaybı da yeniden düzenlemelere fırsat yaratmaktadır. Sonuç Burkitt Lenfoma’da 1q’nun ‘jumping translokasyonu’ bir progresyon belirteci olabilmekte ancak prognoz hakkında kesin bilgi sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: translokasyon, burkitt

P-09 BRCA1 geni Ekzon 18-19 Delesyonu Olan Ailede Disgerminom Tanılı Çocuk

Hande Özkalaycı¹, Tuğba Akın Duman², Elçin Bora³

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Bolu

²İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, İzmir

Giriş: BRCA1 gen mutasyonları erişkin dönemde başta meme ve epitelyal over kanserleri olmak üzere prostat, pankreas kanserleriyle ilişkilidir (1). Çocukluk dönemi kanserleri ile ilişkisi ortaya konmamış olup, rutinde çocuklara BRCA1/2 gen analizleri önerilmemektedir. Çocuklara kanser yatkınlık sendromlarında prediktif gen testi yapılması, bu bilginin çocuğa doğrudan bir medikal faydası olması durumunda önerilmektedir (2). Bu bildiride kendisinde BRCA1 geninde patojenik ekzon 18-19 heterozigot delesyonu saptadığımız meme kanserli olgunun 13 yaşındaki disgerminom tanısı olan kızına BRCA1 gen analizi yaklaşımı tartışılmak istenmiştir.

Olgu: 39 yaşında kadın olgu tarafımıza meme kanseri ve ailede BRCA1 geninde mutasyon öyküsü nedeni ile gen analizi açısından başvurdu. Olgunun 33 yaşında sol memede alt dış kadrandaki tümör nedeni segmental mastektomi ve multinodular guatr nedeni tiroidektomi operasyonları mevcuttu. Meme dokusunda histopatolojik incelemede tümör dokusu 1.7x1,5x1,5cm boyutlarında olup, invaziv medüller kanser grade 2 ile uyumluydu ve 4 adet lenf nodunda reaktif hiperplazi mevcuttu. Östrojen reseptörü %20 pozitif, Progesteron reseptörü negatif, CERBB2 skoru 2 ile uyumluydu. Floresan in situ hibridizasyon analizinde amplifikasyon tespit edilmemişti. Dört kür kemoterapi, radyoterapi ve Tamoksifen tedavisi planlanmıştı. Aile sorgulamasında kızında 13 yaşında overde kitle, iki halasında meme kanseri, diğer halasında kolon kanseri, amcasının iki kızında (37 yaş ve 41 yaş tanı) meme kanseri öyküleri mevcuttu. Yurt dışında yaşayan yakınından genetik test sonuçlarını göndermesi istendi. BRCA1 geninde patojenik ekzon 18-19 heterozigot delesyonu saptanmıştı. Bu sonuçla beraber olgudan hedefe yönelik olarak BRCA1 geni MLPA (Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu) analizi planlandı. Olgumuzda da aynı mutasyon tespit edildi. Kızının ise sol over kaynaklı olduğu düşünülen kitlesinin ekzisyonu disgerminom ile uyumlu saptanmıştı. Aileye, çocuklarda BRCA1 gen analizinin rutin olarak önerilmediği, ancak literatür taraması sonrasında tekrar görüşülebileceği bilgisi verildi.

Tartışma ve Sonuç: Literatür taramasında farklı çalışmalarda BRCA1 geni germline mutasyonları pediatrik ve adolesan dönemde osteosarkomda, gliomda, rabdomyosarkomda bildirilmişti. Ancak bu çalışmalarda tümör dokusunda genetik analiz yapılmamıştı (3). Bir başka çalışmada ise pediatrik dönemde nöroblastom, anaplastik medullablastomda BRCA1 germline mutasyonları tespit edilmiş ve tümör dokusunda aynı gende başka bir somatik mutasyon ve heterozigosite kaybı tespit edilmemişti (4). BRCA1/2 germline mutasyonu bildirilen disgerminom olgusuna rastlanmadı. BRCA1/2 gen mutasyonlarının çocukluk çağı kanserlerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Kan ve tümör dokusundan yapılabilecek tüm ekzom çalışmaları bu konuda aydınlatıcı olabilir. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında meme takipleri rutinde 25 yaşından itibaren önerilmektedir (1). Ancak bu olguda olası BRCA1 mutasyonun daha erken dönemde kansere sebep olma riski akla gelmektedir. Bu açıdan bakıldığında mevcut bir kanser tanısı olan olguda daha erken dönemde takiplerinin başlaması açısından olası BRCA1 mutasyonunun tetkik edilebileceği hususunda aileye genetik danışmanlık verilmesi planlandı. Germline kanser genetik testi planlanan çocuğun ebeveyninden bilgilendirilmiş onam alınması gerekmektedir. Büyük çocuklar ve adolesanlardan sözel ya da yazılı bilgilendirilmiş onay alınması ve medikal kayıtlarda dökümanite edilmesi önerilmektedir. Daha küçük yaş grubundaki çocukların da yaş ve anlama kabiliyetlerine uygun olarak test öncesi danışmanlıkta yer alması önerilmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde genlerin rolü anlaşıldıkça bu konuda uzman genetik danışmanlara ihtiyaç artacak ve genetik danışmanlar pediatrik onkoloji ekibinin önemli parçaları olacaktır (5). Ancak erken yaştan itibaren kanser riskinin bilinmesinin uzun dönemdeki psikososyal etkileri bilinmemektedir (2). Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic (Version

1.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed November 10, 2021).

2. McGill BC, Wakefield CE, Vetsch J, Lim Q, Warby M, Metcalfe A, Byrne JA, Cohn RJ, Tucker KM. "I remember how I felt, but I don't remember the gene": Families' experiences of cancer-related genetic testing in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Aug;66(8):e27762.

3. Woodward ER, Meyer S. Fanconi Anaemia, Childhood Cancer and the BRCA Genes. *Genes (Basel)*. 2021 Sep 27;12(10).

4.Parsons DW, Roy A, Yang Y et. al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. JAMA Oncol. 2016 May 1;2(5):616-624.

5. Druker H, Zolley K, McGee RB, Scollon SR, Kohlmann WK, Schneider KA, Wolfe Schneider K. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. Clin Cancer Res. 2017 Jul 1;23(13):e91-e97.

P-10 Fanconi Anemisi: Fanca Geninde Compound Heterozigot Mutasyonlu İki Olgu

Mustafa Oğuz Acar¹, İbrahim Kaplan¹, Ebru Tunçez², Şule Altınır¹, Halil Gürhan Karabulut¹

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

²Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Fanconi anemisi (FA) kemik iliği yetmezliği, çeşitli konjenital malformasyonlar ve artmış malignite riskiyle karakterize, nadir bir genetik hastalıktır. Bu sunumda kliniğimizde takip edilen FA tanılı iki kardeşin klinik ve genetik özellikleri paylaşılacaktır. Rutin takipleri sırasında trombositopeni ve lökopeni saptanan 9 yaş erkek hasta kliniğimizde değerlendirildi. Muayenesinde mikrosefali, mikroftalmi, skolyoz, cafe-au-lait lekeleri saptandı. Hastanın sol böbreğinde ekstrarenal pelvis varyasyonu, C5-C6 vertebralarda füzyon, ekokardiyografik incelemesinde PDA ve triküspit aortik kapak vardı. Hastanın anne/babası akraba değildi. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda sitogenetik ve FISH incelemeleri (monozomi 7, trizomi 8, 7q delesyonu) normaldi. Hastanın 4 yaşındaki erkek kardeşinde mikrosefali, mikroftalmi, astigmatizm, cafe-au-lait lekeleri saptandı. Öyküsünden, doğduğunda ön fontanelinin kapalı olduğu, VSD ve hipotiroidi nedeniyle takipli edildiği, trombositopenisinin olduğu öğrenildi. Dizigotik ikiz eşi olan bu hastanın ikiz kardeşinde ise herhangi bir bulgu yoktu. Probandın FA ön tanısına yönelik olarak periferik kan (PK) lenfosit kültüründe yapılan DEB testinde %100 oranında kırık saptandı. PK örneğinden elde edilen DNA örneğinde Fanconi anemisi NGS panelinde, FANCA geninde (NM_000135.4) c.3639delT(p.Glu1214fs*33) ve c.3239G>A(p.Arg1080Gln) varyantları heterozigot olarak saptandı. Bulunan varyantlar Sanger dizilemeyle doğrulandı. Yapılan segregasyon analiziyle de compound heterozigot durumda olduğu gösterildi. Her iki varyant da daha önce FA hastalarında gösterilmiş patojenik varyantlardı. Hasta olan kardeşinin de DEB testi FA ile uyumluydu ve FANCA geninde aynı patojenik varyantlar saptandı. Bu hastanın sağlıklı ikiz kardeşinin DEB testi ise normaldi ve FANCA geninde c.3239G>A(p.Arg1080Gln) varyantını heterozigot taşıdığı bulundu. FA multigenik bir hastalık olup, en sık FANCA genindeki mutasyonlarla otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Bu nedenle akraba evlilikleri hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir etken olmakla birlikte, olgumuzda da olduğu gibi, akraba olmayan ailelerde de farklı mutasyonlarla ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle büyüme parametrelerinde gerilik, kemik iliği yetmezliği, cafe-au-lait lekeleri, iskelet ve renal anomalileri olan olgularda FA akla gelmelidir. Hastaların erken tanı alması, uygun hasta yönetiminin yapılabilmesi ve hastaların prognozu açısından önemlidir. FA taşıyıcı sıklığının ülkemizde bilinmemesine rağmen, olgularımızda anne/baba akrabalığının olmaması taşıyıcı sıklığının nispeten yüksek olabileceğini düşündürmektedir. FA'nın klinik spektrumu oldukça heterojendir, belirgin genotip/fenotip ilişkisi yoktur. FA'da fenotipik değişkenlik, genetik alt gruplar arasında gözlenebilmekle birlikte, olgumuzdaki gibi aynı mutasyona sahip kardeşler arasında dahi gözlenebilmektedir. Bu durum FA kliniğinde genetik/epigenetik değiştiricilerin ve çevresel etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fanconi Anemisi, FANCA, Compound Heterozigot, Fenotipik Değişkenlik

P-11 Fanconi Anemisinde Fanca Geninde Delesyon Saptanan Olgu

Esra Habilođlu¹, Ebru Tunçez¹, Ahmet Cevdet Ceylan¹, Neşe Yaralı², Büşranur Çavdarlı¹,
Cavidan Nur Semerci Gündüz¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği

Giriş: Fanconi anemisi (FA), kemik iliği yetmezliği, konjenital anormaliler ve kansere yatkınlık ile karakterize DNA tamir defekti ile ilişkili genetik bir bozukluktur. Hastalığın prevalansının 1/ 160.000-360.000 ve taşıyıcı frekansının ise %0.3 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Genellikle Otozomal resesif kalıtım paterni göstermekle birlikte OD (RAD51) ve X’e bağlı (FANCB) tipleri de bulunmaktadır. Hastalığın oluşumundan sorumlu olan en az 15 gen, FA yolağı olarak adlandırılan hücre yolağında rol alıp vakaların çoğunda FANCA, FANCC ve FANCG genleri sorumludur. FA hastalarının yaklaşık %60-65’ini oluşturan FANCA geni mutasyonlarının önemli bir bölümünün (%40), cis- konfigürasyonunda bulunan alu-tekrar dizileri arasındaki rekombinasyondan kaynaklanan intragenik delesyonlar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada mikroarray analizi ile moleküler tanısı konulan FA tanılı olgu bildirilmiştir. Olgu Sunumu: 7 yaşında erkek hasta başparmak hipoplazisi ve anemi öntanısıyla Tıbbi Genetik polikliniğe yönlendirildi. Ebeveyn akrabalığı olan hastanın yapılan fizik muayenesinde boy kısalığı, mikrosefali, submental ve subskapuler alanda hipopigmentasyonu, sağ el başparmak hipoplazisi ve minör fasial dismorfik bulguları (sinofris, epikantus, düşük kulak, antevort burun delikleri) vardı. Yapılan abdomen ultrasonografide yapısal renal anomali görölürken, aplastik anemi ön tanısıyla yapılan kemik iliği biyopsisinde hiposelülerite görölmüş. Mevcut bulgularla FA düşünölen hastanın DEB ile indüklenmiş periferik kandan elde edilen hücre kültürü sonucunda kontrole göre 6-8 kat kromozomal kırık saptandı. FA ile ilişkili 18 gen içeren yeni nesil dizileme paneli (BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, UBE2T, XRCC2) uygulandı. Panel sonucunun normal olması üzerine olası delesyon/duplikasyon açısından yüksek çözünürlüklü mikroarray analizi yapıldı. 16q24.3 bölgesinde 53.6 Kb büyüklüğünde FANCA geninin 6 ile 31 ekzonlarını içeren homozigot delesyon saptandı. Tartışma/ Sonuç: FA hastalarında kesin tanı, prognoz değerlendirmesi ve genetik danışmanlık için moleküler analiz gereklidir. Kopya sayısı değişikliklerinin, özellikle komplementar grup genlerinin delesyonlarının patogeneizde önemli rolü vardır. Bu nedenle dizi analizi ile etiyojinin belirlenemediği hastalara olası kopya sayısı değişikliği için moleküler tetkikler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fanconi Anemisi, Yeni Nesil Dizileme, Kopya sayısı değerikliği

P-12 Fish Ile 3’ Mll Delesyonu Saptanan Akut Myeloid Lösemi Olgusu

M. Vedat Sivri¹, Emin Karaca¹, Burak Durmaz¹, Aslı Ece Solmaz¹, Güray Saydam², Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

MLL genini içeren kromozomal yeniden düzenlenmeler kromozom üzerinde 11q23 bölgesinde bulunmaktadır ve akut lösemi gelişiminde önemli bir yer edinmektedir. Pediatrik ve erişkin yaş akut lösemi hastalarında 100’den fazla farklı MLL genini içeren translokasyon saptanmıştır. MLL yeniden düzenlemeleri incelendiğinde %60.5’i kromozomal translokasyonları, %18.4’i 11q23’ün diğer kromozomlara insersiyonunu, %11.3’ü 11q inversiyonunu, %5.7’si 11q23 delesyonu, %4.2’si de rekombinasyon sonrası splice MLL füzyonlarını içermektedir. FISH yöntemi, MLL yeniden düzenlenmelerini tespit etmek için kullanılan önemli bir yöntemdir. Farklı şekillerde dizayn edilebilen floresan işaretli kırmızı ve yeşil renkte sinyal veren problemler ile bu yeniden düzenlenmeler hakkında önemli çıkarımlar elde edilebilmektedir. Bu olgu sunumunda, FISH ile tespit edilmiş MLL 3’ delesyonu olan ve AML tanısı ile takip edilen bir hastamızı sunacağız. 44 yaşında kadın hasta, bilinen opere meme kanseri (2019’da tanı almış, meme koruyucu cerrahi ve RT-KT almış) olan hasta son 2-3 haftadır sağ skapular bölgede, omuzda ve belde ağrı ile acil servise başvurmuş. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, trombositopeni ve anemi saptanması üzerine Hematoloji Bilim Dalı’na sevk edilen hastadan yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi AML ile uyumlu bulunmuştur. Tıbbi Genetik Laboratuvarı’mıza gönderilen örnekten karyotip çalışılmış ancak üreme olmamıştır. AML paneli için gönderilen FISH analizinde, MLL geni 3’ bölgesinde delesyon saptanmıştır. 3’ MLL delesyonu saptanan ve meme kanseri öyküsü olan hastanın önceki meme dokusu patoloji preparatları FISH ile incelenmiş ve tümör dokusunda MLL delesyonu izlenmemiştir. Daha sonra kanserle ilişkili 91 genin NGS ile panel şeklinde değerlendirildiği inceleme yapılmış; meme kanseri ve AML birlikteliğini açıklayacak herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. MLL yeniden düzenlemelerinde AML gelişimi daha çok translokasyonlar nedeniyle gelişmekte olup literatürde MLL delesyonları ile giden AML olgularına çok fazla rastlanmamıştır. Bu nedenle bu olguda MLL 3’ delesyonu saptanan AML hastasını sunmak ve literatüre katkı yapmayı amaçlamaktayız.

Anahtar Kelimeler: MLL Delesyonu, AML

P-13 FLT3 Mutasyon Araştırılmasında Jel Elektroferez ve Yeni Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Retrospektif Karşılaştırılması

Neslihan Cinkara¹, Büşra Saruhan¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹, Mustafa Yılmaz¹, Abdulgani Tatar¹

¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Erzurum

GİRİŞ VE AMAÇ

FLT3 (FMS-Benzeri Tirozin kinaz-3) geni proliferasyon ve diferansiyasyon gibi önemli hematopoez adımlarında rol oynayan protoonkogendir. FLT3 gen mutasyonları akut miyeloblastik lösemide (AML) en sık görülen somatik değişikliklerdendir ve vakaların %30'unu oluşturmaktadır. Yüksek lösemik yük ve kötü prognoz ile ilişkili olan FLT3-ITD (internal tandem duplikasyonu) bu genin en yaygın varyantıdır. Son yıllarda FLT3'ün özellikle AML gibi farklı hematolojik malignitelerde tanı, tedavi ve prognozda önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir.

FLT3 mutasyonlarının en yaygın formu ekzon 14 ve 15'te gözlenen internal tandem duplikasyonu iken ikinci en yaygın mutasyon formu ekzon 20'de gözlenen missense nokta mutasyonudur ve FLT3 tyrosine kinase domain (FLT3-TKD) olarak bilinir. Her iki mutasyon ligand-bağımsız otofosforilasyona ve reseptör aktivasyonuna sebep olsa da FLT3-ITD mutasyonu klinik olarak daha önemli bir etkiye sahiptir. Bu mutasyonların büyük kısmını FLT3-ITD (internal tandem duplikasyon) ve D835 mutasyonları oluşturmakta ve rutinde tespiti için PCR-elektroferez yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır.

Son yıllarda myeloid hastalıkların mutasyon profilinin genişlemesi, yeni nesil dizileme (NGS) temelli panel testlerin önemini ve kullanımını artırmıştır. Çalışmamızdaki amacımız, her iki yöntemin birbirine göre avantajlarını ve dezavantajlarını karşılaştırarak klinisyenlere hedefe yönelik tedavi önerileri bulunabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize AML tanısıyla başvuran 42 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Laboratuvarımızda Ocak/2020- Ekim/2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen hedeflenmiş 25 genli GeneReader dizileme sistemi ile QIAact Myeloid DNA UMI NGS panelinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada PCR-elektroferez ile eş zamanlı FLT3 tüm gen dizi analizi test sonuçları toplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 36/42 olguda hem NGS'de hem de PCR-elektroferezde FLT3 geninde herhangi patojenik varyanta rastlanmamıştır. 3/42 hastada her iki yöntemde FLT3-ITD mutasyonu bulunmuştur. Bir hastada PCR-elektroferezde FLT3-ITD mutasyonu tespit edilmiş fakat NGS'de bu mutasyon görülmemiştir. İki hastada NGS, PCR-elektroferez testinin kapsamadığı bölgelerde p.V592A missense mutasyonunu tespit etmiştir. Son olarak D835 varyantı hastalarda, her iki yöntem için negatif sonuç vermiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda, PCR-elektroforez yöntemi bazı kapsam dışı nokta mutasyonlarını tespit edememiştir. PCR-elektroforez daha uygun maliyetli, uygulaması daha kolay bir yöntem olsa da az miktarda tümör hücresi varlığında anormal bantların görülmesi zordur. Ayrıca vizüel analizi NGS’e göre daha az sensitiviteye sahip olduğu bilinmektedir.

Diğer yandan NGS yöntemiyle panel testi kullanılarak hastalıkla ilişkili birden fazla gen değerlendirilebilir. Ancak maliyetinin fazla olması, raporlamanın daha uzun sürmesi gibi dezavantajlarının yanında standart biyoinformatik algoritmalarla büyük insersiyonları tespit etmesi zordur.

Her iki yöntemin kısıtlılıkları göz önüne alındığında, rutinde AML tanılı hastaların FLT3 inhibitör tedavisine en erken ve uygun şekilde ulaşabilmeleri için NGS panel ve PCR-elektroforez testleri birlikte yapılabilir.

REFERANSLAR

*Tung JK, Suarez CJ, Chiang T, Zehnder JL, Stehr H. Accurate Detection and Quantification of FLT3 Internal Tandem Duplications in Clinical Hybrid Capture Next-Generation Sequencing Data. *J Mol Diagn.* 2021;23(10):1404-1413. doi:10.1016/j.jmoldx.2021.07.012

*He R, Devine DJ, Tu ZJ, et al. Hybridization capture-based next generation sequencing reliably detects FLT3 mutations and classifies FLT3-internal tandem duplication allelic ratio in acute myeloid leukemia: a comparative study to standard fragment analysis [published correction appears in *Mod Pathol.* 2019 Oct 7;:]. *Mod Pathol.* 2020;33(3):334-343. doi:10.1038/s41379-019-0359-9

*Trinh PL, Pham Y. Establishment of a Multiplex PCR-Based Procedure for Detection of Most Common Mutations in NPM1, FLT3 in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(1):35-39.

*Spencer DH, Abel HJ, Lockwood CM, et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data. *J Mol Diagn.* 2013;15(1):81-93. doi:10.1016/j.jmoldx.2012.08.001

P-14 Ge Başlangılı Nadir Bir Diamond-Blackfan Vakası

Zeynal Stkurt¹, Ebru Marzioğlu zdemir², Deniz Esin³, Fahrettin Duymuř⁴, Büşra Göksel Tulgar⁵

Diamond-Blackfan anemisi (DBA), normal lökositler ve trombositler ile derin normokromik ve genellikle makrositik anemi, %50'ye varan oranda konjenital malformasyonlar ve etkilenen bireylerin %30'unda büyüme eksikliği ile karakterizedir. Hastalar genellikle hayatının ilk yılında tanı alır. Bununla birlikte, bazı DBA hastalarında bu bulgular görülmez ve aynı ailede bile semptomlar etkilenen aile yeleri arasında değişiklik gösterebilir. DBA, vakaların yaklaşık %60-65'inde ribozomal protein geninde RPS19, RPS24, RPS17, RPL35A, RPL5, RPL11, RPS7, RPS10, RPS26 ve RPL26 ve GATA1'de nokta mutasyonları ve büyük delesyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Burada nadir bir varyant saptadığımız Diamond-Blackfan anemili bir vakanın sunulması amaçlandı. 24 yaşında kadın hasta tedaviye dirençli derin anemi ile genetik etyolojisi araştırılması açısından kliniğimize yönlendirildi. Hastanın bakılan kan değerlerinde ortalama Hemoglobulin: 11.2 g/dl, ortalama MCV:117.4 idi. Baş parmak aplazisi, st ekstremite deformitesi, kaş ve kirpiklerinde hipopigmentasyonu mevcut olan hastaya Tüm Ekzom Dizileme (WES) planlandı. Sonucunda RPL5 geninde c.233C>T Heterozigot Missense varyant tespit edildi. Literatür taramasında bu varyanta çok nadir rastladık. Bu varyant ACMG kriterlerine göre VUS/LP olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak Diamond-Blackfan anemisi, çoğunlukla yaşamın ilk yılında teşhis edilen, ancak geç başlangıçlı da olabilen nadir bir genetik hastalıktır. Bu yüzden geç başlangıçlı ve/veya tedaviye dirençli anemilerde DBA gibi genetik etyolojiler mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: RPL5, GEÇ BAşLANGIç, DIAMOND-BLACKFAN

P-15 Geniş Kapsamlı Panel Analizlerinin Klinik Faydası: Ailesinde Yaygın Kanser Öyküsü Olan Pankreas Kanseri Ve Memede Kitle Sebebiyle Takipli Genç Yaş Kadın Hastada Saptanan Chek2 Ve Nbn Patojenik/muhtemel Patojenik Varyantları

Kübra Müge Çelik¹, Volkan Sönmez¹, Derya Kaya¹, **Fatma Silan**¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ ve AMAÇ:Pankreas kanseri, kanserler arasında 14.sırada, kansere bağlı ölümlerde 7.sırada yer alan teşhis ve tedavisi zor bir kanser türüdür. Etiyolojisi oldukça kompleks olmakla birlikte sigara ve genetik yatkınlık en önemli risk faktörleridir. Genetik faktörlerin %10-16 oranında rolü bulunmaktadır. Kalıtsal Pankreas kanserinde sık tanımlanan genler ATM,BRCA1,BRCA2,CDKN2A,EPCAM,MLH1,MSH2,MSH6,PALB2 ve PMS2 olmakla birlikte son araştırmalarla yeni lokuslar tanımlanmaktadır. Yaş bir diğer önemli risk faktörüdür. Yeni tanı almış hastaların %90'ı 55 yaş üzerinde olup ortalama tanı yaşı 70 'tir. Burada genç yaşta pankreas kanseri tanısı alan kadın hastada saptadığımız çoklu patojenik mutasyonları bildirmeyi amaçladık. **VAKA:**46 yaşında pankreas kanseri tanılı, memede kitle sebebiyle takipli kadın hasta Tıbbi Genetik polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde diyabetes mellitus ve hafif mitral yetmezlik bulunmaktaydı. Anne ve babası arasında akrabalık bulunmayan probandin anamnezinde, annesinde over kanseri, amcalarında akciğer, prostat, larinks kanseri öyküsü olduğu öğrenildi. **METOD ve SONUÇ:**Laboratuvarımızda periferik kandan DNA izolasyonu sonrası QIAGEN 61 gen içeren Ailevi Kanser (CDHS-2393)Custom Panel kiti ile hazırlanan kütüphane ürünleri Illumina Miniseq cihazında dizilenmiştir. Sonuçlar Qiagen Clinical Insight Interpret ile analiz edilmiş olup patojenik CHEK2 c.1556C>T(p.T519M)(NM_001005735.2) ve muhtemel patojenik NBN c.163_171+3delACCAACCTGGTA(NM_002485.5) varyantları saptanmıştır. Ebeveyn analizi planlandı. CHEK2 geni c.1556C>T (p.T519M)(NM_001005735.2) varyantı Varsome veritabanında patojenik, Franklin veritabanında muhtemel patojenik bildirilmiş olup Clinvar veritabanında çelişkili yorumlar(16 muhtemel patojenik, 9 klinik önemi belirsiz) bulunmaktadır. NBN geninde c.163_171+3delACCAACCTGGTA(p?)(NM_002485.5) varyantı Varsome ve Franklin veritabanlarında patojenik, Clinvar veritabanında patojenik-muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir. **TARTIŞMA:**NBN geni Nijmegen Kırık Sendromu ve hematolojik malignitelerle, CHEK2 geni Lifraumeni Sendromu Tip 2, osteosarkom ve kolorektal,meme,prostat kanserine yatkınlıkla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte her iki genle ilgili yapılan klinik araştırmalarda pankreas kanserine yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Pankreas kanseri, tanı konduğunda oldukça ilerlemiş ve medikal tedaviye yanıtı kötü, mortalitesi yüksek malignitelerdendir. Hastaların sadece %20 sinde tanı anında tek küratif tedavi olan cerrahi şansı olabilmektedir. Bu sebeple erken tanı tedavinin önemi büyüktür. Çoğunlukla erkeklerde ve ileri yaşlarda görülür. Bizim olgumuzda beklenenin aksine kadın cinsiyette ve erken yaşta ortaya çıkması genetik etyolojiyi düşündürmektedir. Etiyolojisinde genetik faktörlerin ciddi rol aldığı bu gibi kanserlerde NGS gibi hızlı, geniş panel tabanlı yöntemlerin yaygınlaşması erken tanıya ve böylece tedavi edilebilirliğe katkı sağlar. Aynı zamanda mutasyon-kanser ilişkisinde artan çeşitlilik hedefe yönelik tedaviler için gelecekteki araştırmalara fırsatlar sunar.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Kanseri, NGS, CHEK2, NBN

P-16 Hakkari İlinde Görülen Mide Ve Özofagus Kanserli Hastalarda İnterlökin- 1B Gen Polimorfizmlerinin Dağılımı

Derya Yaman¹, Selin Akad Dinçer², Yusuf Karakaş³, Güzde Ünsoy², Yunus Kasım Terzi², **Feride İffet Şahin**²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Hakkari Devlet Hastanesi

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Hakkari Devlet Hastanesi

Amaç: Mide ve özofagus kanserleri, kronik inflamasyon ile ilişkilendirilen kompleks malign tümörlerdir. Bu çalışmanın amacı mide ve özofagus kanserleri bakımından yüksek riskli bir bölgede (Hakkari, Türkiye) interlökin 1B (IL-1B) gen polimorfizmlerinin dağılımının araştırılmasıdır. **Metod:** Çalışmaya mide ve özofagus kanserli 17 hasta (Grup 1) ile bu hastalarla aynı bölgede yaşayan 59 sağlıklı birey (Grup 2) dahil edildi. Alınan kan örneklerinde IL-1B düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinen IL-1B gen polimorfizmleri rs1143627 c.-118C>T (promoter), rs16944 c.-598C>T (promoter), rs1143634 c.315C>T (5. ekzon), polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi yöntemi ile analiz edildi. Sonuçlar tanımlayıcı istatistikler ve x2 testi kullanılarak değerlendirildi. **Bulgu:** IL-1B geni rs1143627, rs16944 ve rs1143634 polimorfizmleri incelendiğinde gruplar arasında genotip sıklıkları benzer bulundu. Bu üç polimorfizmde C>T değişimleri bakımından anlamlı bir fark izlenmedi (p = 0,69 OR = 1,16 %95 CL = 0,54-2,51; p= 0,16 OR = 0,58 %95 CL = 0,26-1,25; p = 0,7 OR = 0,83 %95 CL = 0,32-2,11 sırasıyla). **Sonuç:** IL-1B gen polimorfizmleri ile mide- özofagus kanser gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Mide ve özofagus kanserleri, IL-1B, rs1143627, rs16944, rs1143634, restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi

P-17 Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi Ile Kopya Sayısı Varyantlarının Değerlendirilmesi: Atm Geninde Heterozigot Delesyon Saptanan Meme Kanseri Olgusu

Gizem Kök Kılıç¹, Aslı Ece Solmaz¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹
¹Eütf Tıbbi Genetik Ad

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda genetik risk faktörlerinin ortaya konulması; hastaların tedavi, takip ve prognoz sürecine etki etmektedir. İnvaziv duktal karsinom tanısı alan 33 yaşında kadın hasta, aile öyküsü ve yaşının genç olması nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilmişti. Soy geçmişinde dayı ve büyükbabasinda, sırası ile ileri yaşta gelişen tiroit medüller karsinom ve nazofaringeal karsinom mevcuttu. Yapılan BRCA1 ve BRCA2 gen dizi analizlerinde patojenik varyant saptanmayan hasta herediter kanser sendromlarını yönelik 59 gen içeren hedeflenmiş NGS paneli ile değerlendirildi. Hastada APC geninde önemi bilinmeyen bir varyant (VUS) saptandı. Ayrıca aynı panelde kopya sayısı değişiklikleri değerlendirildiğinde, ATM geninde 46-59. ekzonları içeren büyük bir heterozigot delesyon olabileceği düşünülerek hastaya MLPA (Multiplex Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu) analizi önerildi. MLPA analizi ile de ATM geninde 46-59. ekzonları kapsayan heterozigot delesyon tespit edildi. Hastaya aile segregasyonu önerildi. Radyosensitivite hakkında hasta bilgilendirildi ve ameliyat seçenekleri radyoterapinin yan etkileri göz önünde bulundurularak anlatıldı. Burada, genç yaşta meme kanseri tanısı alan bir hastada izlenen test algoritması sunularak, hedefe yönelik yeni nesil dizileme (NGS) gen panelleri ile kopya sayısı varyantlarını analiz edebilme gücünün önemi vurgulanmıştır. NGS teknolojileri, büyük çapta veriye kısa süre ve maliyette ulaşmayı sağlamaktadır. Bu olgu, veriyi verimli kullanmanın verinin elde edilmesi kadar önemli olduğunu altını çizmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, CNV analizi, ATM, meme kanseri

P-18 Herediter Kolorektal Kanser Sendromu Düşünülen Hastalarda Multigen Panel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Elvin Kazancıoğlu¹, Gülsüm Kayhan¹, Mehmet Ali Ergün¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

Giriş: Kolorektal kanser (CRC), dünyada tüm kanserler arasında üçüncü sırada yer almakta olup, önemli bir mortalite nedenidir. Çoğunluğu sporadik iken, herediter kanser sendromlarının bir komponenti de olabilmektedir. Herediter olanlar arasında en sık MUTYH-ilişkili polipozis (MAP), ailesel adenomatöz polipozis (FAP), herediter nonpolipozis CRC sendromu (Lynch sendromu) görülmektedir. Herediter CRC sendromları, CRC'ye yatkınlık oluşturan spesifik mutasyonlarla oluşan, agresif seyirli bir hastalık grubudur. Patognomonik klinik bulguların olmaması nedeniyle erken tanı klinisyenlere zorluk oluşturmaktadır. Çalışmalar, hastaların %50'sinin ileri evrede tanı aldıklarını göstermektedir. Herediter kanser sendromlu bireylerde, kolonoskopi ve/veya cerrahi müdahale olmadığında yaşam boyu CRC riski %50-80'e ulaşabilmektedir. Son yıllarda CRC insidansı ve mortalitesindeki belirgin azalmanın, erken tanı ve yeni tedavi modalitelerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Herediter CRC'den şüphelenilen kişilere uygulanan genetik testler, erken tanı ve profilaktik çözümler sunmaktadır. Bu çalışmada herediter CRC düşünülen hastaların multigen analiz sonuçları sunulmaktadır. Metot: Polikliniğimize 2019-2021 yılları arasında herediter CRC sendromları açısından yönlendirilen 65 hastanın periferik kandan elde edilen DNA örneklerinin 36'sına herediter kanser paneli (HKP), 20'sine APC/MUTYH paneli, 9'una Lynch paneli uygulanmıştır. Sonuç: HKP çalışılan 36 hastanın 12'sinde (%33) APC, MUTYH, MLH1, MSH2, PMS2, RAD50 ve ATM genlerinde toplam 14 patojen varyant, APC/MUTYH paneli çalışılan 20 hastanın 12'sinde (%60) APC ve MUTYH genlerinde 12 patojen varyant, Lynch paneli çalışılan 9 hastanın 3'ünde (%33) MLH1 ve MSH2 genlerinde 3 patojen varyant saptanmıştır. HKP çalışılan 2 hastada ATM ve TP53 genlerinde klinik önemi belirsiz varyant saptanmıştır. Tartışma: Bu çalışmada tüm CRC grubundaki herediter mutasyon oranının (%44.6) literatürdeki oranlardan (%6-10) yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta sayısı az olmakla birlikte, sonuçlar genetik analiz için doğru hasta grubunun seçildiğini göstermektedir. CRC'ler, ailesel kanser sendromlarının bir komponenti olması nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Herediter polipozis veya nonpolipozis sendromlar açısından güçlü aile öyküsüne sahip olan, kolonda multipl polipleri olan veya CRC tanılı hastaların moleküler genetik tanısı, hastalığın tedavisi, prognozu ve ek patolojiler açısından erken tanıda klinisyenlere ışık tutmaktadır. Ayrıca aile bireylerine kanser yatkınlığı konusunda genetik danışmanlık verilebilmesini mümkün kılmaktadır. Yakın gelecekte multigen panelleri ile çalışılan geniş vaka serileri, kanser yatkınlığı ile ilişkilendirilebilecek yeni genlerin belirlenmesine, bilinen genlerdeki klinik önemi belirsiz varyantların yeniden sınıflandırılmasına, risk faktörlerinin netleşmesine ve daha hedefe yönelik moleküler analizlerin tercih edilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, herediter kolorektal kanser sendromları, ailesel adenomatöz polipozis, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu, multigen analiz, APC, MUTYH, MLH1, MSH2, PMS2

P-19 Herediter Retinoblastoma Olgusu: Yeni Bir Germ-Line Varyant

Sadiye Ekinci¹, Yasemin Ülger¹, Emel Ünal², Nüket Yürür Kutlay¹

¹Ankara Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

²Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bd

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 özellikte 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 ailesel retinoblastoma nedeniyle tarafımıza yönlendirilen bir olguyu sunuyoruz. Multifokal bilateral retinoblastoma ile takip edilen 6 yaşındaki olgunun, annesinde de bilateral retinoblastoma öyküsü mevcuttu. Periferik kan örneğinden yapılan RB1 geni dizi analizinde çocukta ve annede RB1 geninde c.835A>T (p.K279*) değişimi saptandı. Patojenik olarak değerlendirilen bu mutasyon LOVD ve HGMD veri tabanında bulunmamaktadır. Germ-line mutasyon araştırılması hem sekonder gelişebilecek malignitelerin erken tanı ve tedavisinin sağlanması hem de ailedeki riskli bireylerin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Özellikle aile öyküsü olan veya bilateral ya da multifokal retinoblastoma olan olgularda yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastoma, germ-line, iki vuruş hipotezi

P-20 Igh Subsegment Bölgelerinin Delesyonu Veya Amplifikasyonunun, Multipl Miyelomda Prognostik Bir Önemi Olabilir Mi?

Sümevye Kaya¹, Emine Göktaş¹, Atakan Tekinalp², Ayşe Gül Zamani¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.b.d.

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji B.d.

Giriş: Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin kemik iliğinde (Kİ) birikmesiyle, kemik yıkımına ve kemik iliği yetmezliğine yol açan malign bir neoplazmdır.¹ MM, hematolojik malignitelerin %10'undan, tüm kanserlerin %1'inden sorumludur ve hastalık insidansı 5-7/100.000'dir. ² Evrelemede yaygın olarak kullanılan, 'Revize Edilmiş Multipl Miyelom Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)' sitogenetik anomalileri içermektedir. Sitogenetik anomaliler, MM patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. IGH lokusunu içeren kromozomal translokasyonlar sıkça bildirilse de, IGH subsegment delesyonlarının veya amplifikasyonlarının etkileri daha az bilinmektedir.³ Bu vaka sunumunda, IGH lokusu variable segment ve constant segment delesyonlarının ve amplifikasyonlarının prognostik önemine dikkat çekmeyi amaçladık. Materyal ve Metod: 68 yaşındaki kadın hastanın, bel ağrısı şikayeti sonrası çekilen vertebral MRG'de litik lezyonlar saptanması sonucu yapılan incelemede hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi tespit edilmiş ve MM ön tanısı almıştır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldıktan sonra, Kİ örneğinden moleküler sitogenetik çalışma ve karyotip analizi için tarafımıza yönlendirilmiştir. Kİ örneğinden direkt olarak Floresan in situ hibridizasyon(FISH) çalışması ile, del(13q)(Cytocell,LPH006), del(17p)(Cytocell,LPH017), del(1p)-gain(1q)(Cytocell,LPH039) ve IGH breakapart(Cytocell,LPH014) araştırıldı. 24 saatlik kültür sonrası G bantlama ile karyotip analizi yapıldı. Bulgular: Kİ değerlendirmesinde; hiperselüler Kİ ve %20 oranında monoklonal plazma hücre infiltrasyonu görülmüş. Plazma hücrelerinin FISH analizinde, %55 del(13q), %65 del(17p), %57 IGH lokusu variable segment delesyonu ve constant segment duplikasyonu tespit edildi. Ayrıca, 1p delesyonu ve/veya 1q sayısal artışı izlenmedi ve Kİ karyotipi 46,XX olarak gözlemlendi. Sonuç: IGH lokusunu içeren translokasyonlar MM hastalarında bilinmesine rağmen, IGH subsegment bölgelerindeki değişikliklerin etkileriyle ilgili yayınlar yetersizdir. IGH lokusundaki bu sıradışı bulguya yönelik yaptığımız literatür taramasında; IGH lokusu variable segment bölgesi delesyonunun ve constant segment bölgesi amplifikasyonunun MM hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.³ IGH subsegment bölgesindeki anormalliklerin rapor edilmesi, gelecekteki araştırmalarda, hastaların sağkalımı üzerindeki prognostik önemi daha iyi kavramak için değerlidir ve bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Referanslar: ¹. NCCN Guidelines Version 3.2022 Multiple Myeloma. ². Türk Hematoloji Derneği, Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Klavuzu, Sürüm 1.03-Mart 2020. ³. Rabani H, Ziv M, Lavi N, Aviv A, Suriu C, Shalata A, Haddid Y, Tadmor T. Deletions and amplifications of the IGH variable and constant regions: a novel prognostic parameter in patients with multiple myeloma. LeukRes. 2020 Dec;99:106476.doi:10.1016/j.leukres.2020.106476. Epub 2020 Nov. PMID: 33171301.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, IGH, variable segment, constant segment

P-21 Igvh Mutasyon Durumu, Karyotip Ve Interfaz Fish Verileri Ile Kll'De Karşılaştırmalı Genetik Karakterizasyon: 50 Hastada Kuh-Ghdm Deneyimi

N.bilge Satkın¹, Gülleyla Kılıç¹, Emre Osmanbaşoğlu², Hakan Kalyon², O.meltem Akay³,

Serpil Eraslan¹, Burhan Ferhanoglu³

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji

³Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Abd

Tam olgunlaşmamış B lenfositlerin, kemik iliği, kan ve lenf düğümlerinde kontrolsüz ve anormal sayıda artışı ile belirginleşen klasik kronik lenfosit lösemi (KLL), en yaygın lösemi türüdür. Genellikle orta yaş ve sonrasında ortaya çıkar; klinik seyri, yavaş ilerleyici kronik formdan, nadiren, hızlı ilerleyici akut forma kadar değişebilir. Hastalığın yönetiminde, bazı öngörü belirteçlerinin prognostik rolü önemlidir. Hastaların %65-80'inde görülen 11q, 13q ve 17p delesyonları ile trizomi 12 gibi kromozomal anomaliler ve günümüzde kullanımı yaygınlaşan immünglobin ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) mutasyon durumu, bu belirteçlerdendir. IGHV mutasyon durumuna göre, hastalar mutasyonlu (mutated) KLL (M-KLL), ve kötü prognozu işaret eden mutasyonsuz (unmutated) KLL (U-KLL) olarak iki alt grupta değerlendirilir. Bu çalışmada, Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne (KUH-GHDM) 2017-2021 (Ekim) zaman aralığında refere edilen KLL'li 50 olgunun, IGHV mutasyon durumu ile karyotip ve interfaz fluoressan in situ hibridizasyon (iFISH) analiz verilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Olguların (n:50) 13'ünde, kemik iliğinde konvensiyonel G bantlama ile kromozom analizi, tamamında periferik kan interfaz nukleuslarına, 6q23.3 (MYB), 11q22.3 (ATM), alfa satellit 12 (D12Z3), 13q14.2, 14q32.33 (IGH), 17p13 (TP53) FISH problemlerinden (Cytocell) oluşan “KLL FISH paneli” uygulandı. Tüm olgularda, periferik kandan elde edilen cDNA'da, FR1- VH/JH bölgesine özgün primerler ile Sanger dizileme yapıldı ve sonuçlar IMGT Blast ile analiz edildi. Karyotip ve FISH analizleri ile hastaların %68'inde bir ve/veya birden fazla kromozom anomalisi belirlendi. Bu anomalilerin %41,2'si 13q14.2 delesyonu, %24'ü trizomi 12, %15,2'si 11q22.3 delesyonu, %13'ü 14q32.33 bölgesi ilişkili delesyon ve translokasyonlar, %4,4'ü 6q23.3 delesyonu ile %2,2'si 17p13 delesyonu idi. Hastaların %44'ünde (n:22) monoklonal mutasyonlu ve %56'sında (n:28) mutasyonsuz IGHV düzenlenmesi saptandı. Literatürde KLL hastalarında belirlenen kromozomal değişiklikler sıklık sırasına göre 13q, 11q, 17p delesyonları, trizomi 12 ve 14q delesyon ve yeniden düzenlenmeleridir. Serimizde en sık saptanan 13q14.2 , 11q22.3 delesyonları ve trizomi 12 değişimleri literatürle uyumludur. 22 mutasyonsuz IGHV yeniden düzenlenmesi saptanan olgunun 15'inde kromozom anomalileri belirlendi. Bu anomalilerin %30'u kötü, %35'i iyi ve %35'i orta prognozla ilişkilendirilen değişimlerdi. 28 mutasyonlu IGHV düzenlenmesi olan 20 hastada ise saptanan kromozomal anomalilerin %82,5'u iyi ve/veya orta prognozu işaret etmekte idi. Çalışmamızın bir ileri aşamasında, daha geniş olgu serisinde elde edilen genetik verileri klinik izleme birlikte değerlendirerek, tanı-prognoz ilişkisine katkı sunmayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: KLL, IGVH mutasyon durumu, karyotip, iFISH

P-22 İzole Pankreas Kanserli Bir Olgunun Ailesinde Saptanan M.patojenik Novel Vhl Mutasyonu Bildirimi

Volkan Sönmez¹, **Derya Kaya**¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Ahmet Kablan¹, Yunus Emre Mutluer¹, Fatma Silan¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ ve AMAÇ: Von Hippel-Lindau(VHL) sendromu beyin, omurilik ve retinanın hemanjiyoblastomları, böbrek ve pankreas kistleri, nöroendokrin tümörler, endolenfatik kese tümörleri, epididim ve broad ligament kistleri feokromositoma ve renal hücreli karsinom ile karakterizedir. Bu sendrom 36000 canlı doğumda bir görülmektedir. Tümör baskılanmasında, mikrotübül stabilitesi ve oryantasyonunda, silya oluşumunda, sitokin sinyallemesinde, kolajen IV ve ekstraselüler matriksin düzenlenmesinde rol oynayan VHL (Von Hippel-Lindau Tümör Süpresör) geni 3p25.3 lokusunda yer almaktadır. VHL tanısı tanı kriterlerinin karşılanması ve VHL geninde heterozigot patojenik varyantın tespit edilmesi ile konur. Burada ailesinde multipl kanser öyküsü bulunması nedeniyle polikliniğimize başvuran ve VHL geninde non-sense mutasyon saptanan hastanın vaka bildirimini yapmayı amaçladık. **VAKA:** 34 yaşında aktif şikayeti bulunmayan kadın hasta ailesinde multipl kanser öyküsü bulunması nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğimize başvurdu. Anne ve babası arasında akrabalık bulunmayan probandın anamnezinde, babasının babasında 81 yaşında pankreas kanseri, Teyzesinde 32 yaşında ve anneanesi 60 yaşında lösemi, diğer teyzesi ve annesinin teyzesinde endometrium kanseri, bir diğer teyzesinin oğlunda 32 yaşında mide kanseri öyküsü olduğu öğrenildi. **METOD ve SONUÇ:** 61 genin tüm exonic bölgeleri ve exon-intron kavşakları periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar Qiagen Clinical Insight Interpret ile analiz edilmiştir. VHL geninde c.37delG(p.V13*)(NM_000551.4) novel varyantı saptanmış ve muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Hastaya ebeveyn analizi planlandı. **TARTIŞMA:** VHL genindeki germline mutasyonlar OMIM’de renal karsinom ve pankreas kanserleri, feokromasitoma, paraganglioma ve hemanjiomalar ile ilişkilendirilmiş olsa da probandın anamnezinde sadece babasının babasında pankreas kanseri olması; anne tarafında daha yoğun aile öyküsü bulunması dikkat çekicidir. Probandımızda VHL m.patojenik varyantı olduğu halde kendisinde ve ailesinde VHL fenotipi ile uyumlu diğer tümörlerin bulunmaması ilginçtir. Ailevi kanser sendromlarında penetrans eksikliği ve bir ailede farklı ailesel kanser sendromlarının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. VHL gen mutasyonu izole ileri yaş pankreas kanserli olgunun 2. Derece akrabasında öncelikle analiz edilecek bir gen olmamakla birlikte, panel analizi yapılması sayesinde saptanmış ve probandın risk altında olduğu tümörler açısından takibi planlanmıştır. Klinik yönetimi sınıflandırmak ve VHL’li hastalara özgü sürveyans stratejileri oluşturmak için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. Bu konuda NGS gibi hızlı uygulanabilen ve geniş kapsamlı panel içeren yöntemlerin yaygınlaşması VHL gibi ailesel kanser sendromlarının teşhis ve yönetiminde en büyük avantajımız olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, NGS, VHL

P-23 Kompleks Mozaik Sitogenetik Anomaliler İle İlerleyen Genç Yaş Aml Hastası

Mert Pekerbaş¹, Vildan Gürsoy², Emin Karaca¹, Burak Durmaz¹, Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Uşak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Akut myeloid lösemi (AML), kan ve kemik iliğinde kontrolsüz blast hücresi artışı ile karakterize, yaşla birlikte insidansı artan bir hematolojik malignitedir. Bu malignitede sitogenetik ve moleküler düzeydeki değişiklikler oldukça sık görülmekte ve prognozla ilgili çok önemli belirteçler olarak klinik pratikte yer almaktadır. 5. ve 7. kromozomun kaybı, 8. kromozomun trizomisi, t(15;17) ve t(8;21) gibi kromozomal değişiklikler sık görülen tipik değişikliklerdir. Daha nadir olarak prognozla ilişkisi yeterince aydınlatılmamış kromozomal anomaliler de görülmektedir. Halsizlik, solukluk ve efor dispnesi ile başvuran 21 yaşındaki erkek hastamız, kemik iliği incelemesi normosellüler seviyede olmasına rağmen granülositer seride azalma, megakaryositik displastik değişiklikler ve %35'e ulaşan blastik hücre infiltrasyonu ile AML tanısı aldı. Sitogenetik analiz sonucunda hastada klonal atipik sitogenetik bulgular barındıran kompleks karyotip tespit edildi. Hastanın klinik gidişatı kompleks karyotipe ve atipik kromozomal değişikliklere rağmen iyi olduğu gözlemlendi. Tespit edilen sitogenetik bulgular ile klinik verilerin birlikte değerlendirilmesi, başka vakalar açısından da yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: AML, Sitogenetik, Karyotip, Kompleks, Aditif

P-24 Kromotripsis:multipl Myelomda Nadir Bir Olgu Sunumu

Merve Çelenkoğlu Tombak¹

¹Pamukkale Üniversitesi

Merve Çelenkoğlu Tombak, Gökhan Ozan Çetin, Nil Güler Plazma hücrelerinin sayısal artışı ile karakterize olan Multipl Myelom (MM), hematolojik malignitelerin %10’undan fazlasını ve diğer malignitelerin de yaklaşık %1’ini oluşturur. Vaka sunumu: 61 yaşında kadın hasta halsizlik ve kemik ağrıları şikayeti ile Hematoloji Polikliniğine başvurdu. Hastanın laboratuvar sonuçları: Hemoglobün 7 g/ dL, MCV 90.8 fL, lökosit 4.53 x10⁹/L, trombosit 45 /UL, eritrosit sedimentasyon hızı 49 mm /saat, albümin 3.75 g/dL, LDH 1500 U/L, kreatinin 2.63 mg/dl, kalsiyum 11.7 mg/dl, fosfor 0.54 mg/dl ve CRP 3.029 mg/dl idi. Kosta ve kalça kemik grafilinde litik lezyonlar saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometri sonuçları MM ile uyumluydu. Hastaya ait kemik iliği aspirasyon örneğinden konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizleri yapıldı. MM FISH paneli normal olarak değerlendirilen hastanın konvansiyonel sitogenetik analizinde, birçok kromozomu ilgilendirilen aberasyonların olduğu kompleks karyotip saptandı. Sözkonusu aberasyonların çözümlenmesi amaçlı yapılan Multicolor FISH (M-FISH) analiz sonuçları, sitogenetik olarak kromotripsis lehine değerlendirildi. Sonuç: Kromotripsis, MM’da %1 insidans ile nadir görülen kromozomal aberasyonlardan biridir ve çok kısa genel sağkalım ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, kromotripsis, kromozomal anomali

P-25 Kutanöz T Hücreli Lenfomada Görülen Konvansiyonel Sitogenetik Ve Akım Sitometri Bulguları

Can Berk Leblebici¹, Şule Biçer¹, Arzu Vicdan¹, Nüket Yürür Kutlay¹, Timur Tuncalı¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Hatice Ilgın Ruhi¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Amaç: Kutanöz T hücreli lenfoma evresine göre çeşitli klinik görünümleri olabilen, yavaş seyirli, cildi tutan bir tür kan kanseridir. Mikozis fungoides(MF) en yaygın formudur. Daha agresif seyreden Sezary Sendromu(SS) ise MF'nin bir varyantı olarak ele alınmaktadır. Neoplastik T lenfositlerde, sıklıkla CD4 ekspresyonu gözlenir. CD4(+) T lenfositlerde CD7 ekspresyon kaybı SS'de dikkati çekmektedir. Akım sitometride epidermotropizm gösteren T lenfositlerin tümünde CD45 pozitifliği görülmektedir. Periferik kan ve kemik iliği örneğinden yapılan az sayıda çalışmada ise kromozom 1 ve 17'de kopya sayısı değişiklikleri dikkat çekmiştir. Bu çalışmada MF veya SS tanılı hastaların konvansiyonel sitogenetik ve akım sitometri sonuçları sunulmaktadır. **Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümünde 2018-2021 döneminde, MF veya SS tanısı alan ve konvansiyonel sitogenetik inceleme için kemik iliği(Kİ) ve periferik kan(PK) materyalleri çalışılan hastaların konvansiyonel sitogenetik çalışma ve akım sitometrisi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Otuz olguya (16 erkek ve 14 kadın, ortalama 47.8 yıl, 29 Kİ, 1 PK örneği) ait 32 örnek çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümünde tanı patolojik olarak doğrulanmıştı. İncelenen beş örnekte anormal karyotip saptandı (N=5/32). Aynı hastaya ait iki farklı örnekte iki farklı klon olarak rob(21;21) (değerlendirilen metafazların %10 ve %25'inde) ve t(6;8) (değerlendirilen metafazların %15'inde), bir hastada klonal Y kromozom değişikliği (değerlendirilen metafazların %27,7'sinde Y kazancı, %11,1'inde Y kaybı), bir hastada klonal kromozom 17 ve 21 kaybı olan hipodiploidi ve bir hastada hiperdiploidi tespit edildi. Belirtilen tüm sitogenetik bulgular floresan in situ hibridizasyon ile doğrulandı. Olguların tümünde akım sitometrisi uygulanmıştı ve dört olgu dışında neoplastik hücrelerde %100 CD45 ekspresyonu saptanırken SS olan veya büyük hücre transformasyonu gösteren dokuz vakanın dördünde CD4(+)CD7(-)'nin artmış ekspresyon seviyeleri tespit edildi. Ayrıca T hücre antijen reseptörü(TCR) klonalitesine göre incelenen 17 vakanın tümünde TCRα/β klonal olarak bulundu. **Sonuç:** Sunulan olgu serisindeki beş örnekte (N=5/32) kromozomal anormallik saptanmıştır. Örneklerin tümünde akım sitometrisinde tespit edilen CD45(+)'liği epidermotropizm için oldukça duyarlı iken özellikle büyük hücre transformasyonu gösteren veya SS'ye dönüşen olgularda CD7 ekspresyon seviyelerinde azalma mevcuttur. TCRα/β klonalitesinin gösterilmesi MF tanısı için destekleyici bir bulgudur. Konvansiyonel sitogenetik bulgular MF/SS'de prognoz ve tanı açısından belirgin sonuç göstermemekle birlikte akım sitometrik inceleme tanı ve hastalığın izleminde faydalıdır. İstatistiksel veriler elde edilmesi için örneklem büyüklüğünün artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikozis Fungoides, Sezary Sendromu, Kutanöz T Hücreli Lenfoma, Sitogenetik, Akım Sitometrisi

P-26 Literatürde Nadir Bir Vaka: İzole Ekstramedüller Akut Promyelositer Lösemi

Levent Şimşek¹, Ayşe Gül Zamani¹, Hüseyin Tokgöz², Mahmut Selman Yıldırım¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bd

Giriş: Ekstramedüller akut myeloid lösemi(eAML), kemik iliği dışındaki non-hematopoetik dokuların neoplazik myeloid seri hücreleri tarafından tutulumu ile karakterizedir. Yumuşak doku, santral sinir sistemi, deri, gastrointestinal sistem, kemik, ve üreme sistemi en sık gözlendiği bölgelerdir. eAML, genellikle AML tedavisi sonrası relapsta izlenmektedir. De novo eAML’ler ise çoğunlukla medüller tutulumla birlikte(senkron) görülmektedir. İzole eAML, nadir olarak izlenir; yeni tanı AML hastalarının sadece %0,6-%0,8’inde saptanmaktadır. Akut promyelositik lösemi(APL), PML/RAR α [t(15;17)(q24;q21)] translokasyonu ile karakterize bir AML alt tipidir. Bu sunumda, kemik dokusundan yapılan Floresan İn-Situ Hibridizasyon(FISH) analiziyle izole ekstramedüller akut promyelositer lösemi(eAPL) tanısı konulan bir vaka ele alınmıştır. Materyal ve metod: 15 yaşında kız hasta sol dizde şişlik ve ağrı nedeniyle ortopedi kliniğine başvurdu. Yapılan görüntülemelerde sol femur distalinde kitle tespit edildi. Kitleden alınan biyopsideki hücrelerin myeloid karakterde olması nedeniyle etkilenen kemik dokudan ve eş zamanlı kemik iliği aspirasyonundan(KİA) FISH analizi ve karyotip planlandı. KİA’na direkt çalışma ile Cytocell Multiprobe AML/MDS panel problemleri kullanılarak FISH analizi ve 24 saat kültür sonrası G-bandlama ile karyotip uygulandı. Biyopsi materyalinde direkt çalışma için yeterli hücre bulunmaması nedeniyle diseke edilen dokudan toplanan hücreler RPMI besiyerinde 24 saat inkübe edildi. Sonrasında AML/MDS panel problemleri kullanılarak FISH analizi uygulandı. Bulgular: Yapılan FISH analizinde %50 oranında PML/RAR α füzyonu tespit edildi. Kültür sonrası yeterli sayıda metafaz izlenmediğinden karyotip analizi yapılamadı. Eş zamanlı KİA’dan yapılan FISH analizi ve karyotip normal olarak saptandı. Sonuç: İzole eAPL, çok nadir izlenen bir ekstramedüller lösemi formudur (literatürde bildirilmiş 6 vaka bulunmaktadır). Klinik bulguların tümörün bulunduğu dokuya göre değişiklik göstermesi, analizler için doku eldesi gerekliliği ve etkilenen doku mimarisinin gösterdiği heterojeniteden kaynaklanan zorluklar hastaların tanı almasını güçleştirmektedir. Bu vakalarda, in-situ olarak uygulanan genetik analizler ve bu analizlerin vaka bazında modifiye edilebilmesi hastanın tanı, takip, tedavi ve prognozunda kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: ekstramedüller lösemi; myeloid sarkom; APL; eAML; klorom

P-27 Medüller Tiroid Kanserinde Koruyucu Cerrahinin Öngörülmesinde Ret Mutasyonlarının Önemi: Olgu Sunumu

Tuna Eren Esen¹, Büşranur Çavdarlı¹, Şefika Burçak Polat², Ahmet Cevdet Ceylan³, Emin Emre Kurt³, C.nur Semerci Gündüz³

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji Kliniği - Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

³Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği - Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Medüller tiroid kanseri nadir görülen ve tiroid bezinde kalsitonin üreten parafoliküler hücrelerden köken alan nöroendokrin bir kanserdir. % 75'i sporadik, % 25'i ise herediterdir. Herediter medüller tiroid kanseri multipl endokrin neoplazi tip 2(MEN2) 'nin üç alt fenotipiyle ilişkilidir; ailesel medüller tiroid kanseri (FMTK), MEN2A ve MEN2B. MEN 2A-2B sendromları medüller tiroid kanserine ek olarak başka patolojilerin varlığı ile karakterizedir. Medüller tiroid kanserine RET proto-onkogenindeki mutasyonlar neden olur. Patojenik varyantların çoğu ekzon 10, 11 ve 13-16'da meydana gelir. RET geni mutasyonları sadece tanıda değil aynı zamanda patojenik varyantın kodon pozisyonuna göre risk sınıflaması ve profilaktik tiroidektominin yapılma zamanının belirlenmesi amacıyla Amerikan Tiroid Derneği(ATA) tarafından standartize edilmiştir. Mutasyon saptanması durumunda güncel NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2015 kılavuzunun önerileri doğrultusunda mutlaka aile taramasının yapılması ve tarama sonucunda RET pozitif bireylere zaman kaybetmeden profilaktik tiroidektomi önerilmesi gerekmektedir. Sunduğumuz olgu 34 yaşında kadın hasta Endokrinoloji bölümünden medüller tiroid kanseri (MTK) tanısı ile gönderilmiş olup RET geni içeren NGS paneli çalışılmıştır. Hasta DNA örneğinden yeni nesil dizileme (NGS) çalışmasında CDKN1B, MEN1, RET genlerinin tüm ekzonları dizilenmiş olup RET geninin 14.ekzonunda (NM_020975.6)c.2410G>A (p.Val804Met) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Bu varyant ACMG (American Colleges of Medical Genetics) 2015 varyant sınıflandırma kılavuzlarında muhtemel patojenik varyant olarak sınıflandırılmıştır. Vakamızda saptadığımız mutasyon sık görülen mutasyonlar arasında yer almamakta olup literatürde MTK ve MEN2A ile ilişkilendirilip MEN2B ile şu an için ilişkilendirilmemiştir. Ayrıca 804.kodondaki patojenik varyantların ekspresyonu diğer kodondaki mutasyonlara göre klinik çok değişken olup MTK ve MEN2A'ya yönelik düzenli ve sıkı takip edilmelidir. Genetik çalışmayla şu anki bulgularla hastamızda MTK tanısı desteklenmiştir ve aile taraması yapılmıştır. Ailede ilk vaka olan hastamızın iki kızına Sanger dizileme ile bulunan varyanta yönelik aile çalışması yapılmıştır. Kızlarından birinde de c.2410G>A(p.Val804Met) varyantı saptanmış olup; kodon pozisyonu-değişikliği ve hasta yaşı göz alınarak profilaktik tiroidektomi açısından genetik danışma verildi. Sonuç olarak MTK sistemik tedavisi olmayan agresif seyirli bir kanserdir. RET mutasyonunun gösterilmesi ailesel vakaların belirlenmesinde, tedavi planlamasında ve risk altındaki bireyleri belirleyip önlem alınmasında kilit rol oynamaktadır

Anahtar Kelimeler: Medüller Tiroid Karsinomu, MEN2, RET Proto-Onkogeni, V1804M

P-28 Meme Ve Over Kanserinde Kombine Mutasyonlar Tedavi Etkinliğini Değiştirebilir Mi? Ailesinde Meme Ve Over Kanser Öyküsü Olan Vakada Brca1 Ve Sdhd Genleri Patojenik/muhtemel Patojenik Varyant Birlikteliği

Canan Ceylan Köse¹, Fatma Silan¹, Nihan Ecmel Turan¹, Volkan Sönmez¹, **Coşkun Silan²**

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ ve AMAÇ: BRCA 1 ve 2 genlerinde patojenik mutasyonlar, meme-over-pankreas kanserleri ve PARP inhibitörlerine iyi klinik yanıt ile ilişkilidir. SDHB tümör baskılayıcı bir genidir. Bu gendeki patojenik mutasyonlarda gastrointestinal stromal tümör, paragangliom, feokromositom, leiomyom ve böbrek kanserleri görülür. Ayrıca tirozin kinaz inhibitörlerine iyi yanıt verdiğine dair klinik çalışmalar bulunmaktadır. Burada ailesinde multiple meme ve over kanseri öyküsü nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğimize başvuran hem BRCA1 hem de SDHB geninde patojenik/muhtemel patojenik mutasyon saptanan hastayı bildirerek multiple gen mutasyonlarına dikkat çekmeyi amaçladık. **VAKA:** 33 yaş aktif Şikayeti bulunmayan kadın hastanın ailesinde multiple kanser öyküsü nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğimize başvurdu. Anne ve babası arasında akrabalık bulunmayan hastanın anamnezinde , annesinin 46 yaşında over kanseri, ablasının 37 yaşında meme kanseri öyküsü olduğu öğrenildi. **METOD ve SONUÇ:** Laboratuvarımızda periferik kandan DNA izolasyonu sonrası QIAGEN 61 gen içeren Ailevi Kanseri (CDHS-2393) Custom Panel kiti ile hazırlanan kütüphane ürünleri Illumina Miniseq cihazında dizilenmiştir. Sonuçlar Qiagen Clinical Insight Interpret ile analiz edilmiş olup patojenik BRCA1 c.2800C>T(p.Q934*)(NM_007294.4) ve muhtemel patojenik SDHB c.569C>T(p.A190V)(NM_003000.3) varyantları saptanmıştır. **TARTIŞMA:** BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki patojenik mutasyonlar meme ve over kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Meme ve over kanserinin prediksyon, prognoz , tanı, tedavi ve takibinde BRCA1 ve BRCA2 gen analizi büyük önem taşır. BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyonu olan hastalarda tedavide PARP inhibitörlerinden fayda görüldüğü bilinmektedir. Meme ve over kanser öyküsü olan hastalarda BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonların yanında başka genlerde de patojenik mutasyonlar olabileceği ve bu mutasyonların meme ve over kanserli hastalarda tedavinin etkinliğini değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden yeni klinik araştırmalarda meme ve over kanserli hastaların BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları dışında başka patojenik mutasyonlar taşıyıp taşımadığına bakılması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: BRCA, SDHB, Kanseri

P-29 Meme Ve/veya Over Kanseri Tanısı Alan Veya Riski Olan Genetik Test Yapılan Hastaların Tutum Ve Davranışları; Multidisipliner Anket Çalışması

Ferah Kazancı¹, Mehmet Anıl Onan², Özgür Aytaç³, Özgür Özyılkan⁴, Hüsnü Çelik⁵, **Feride İffet Sahin**⁶

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı ,ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı , Ankara

³Başkent Üniversitesi Adana Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Onkoloji ,adana

⁴Başkent Üniversitesi Adana Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Genel Cerrahi ,adana

⁵Başkent Üniversitesi Adana Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji ,adana

⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd, Ankara

Giriş: Karsinogeneze neden olan mutasyonlar olguların çoğunda çevresel faktörler bağlı iken bazı ailelerde spesifik malignitelere yatkınlık bu etkenlerden bağımsız olarak gözlenir (1). Bu kanserler ailesel (kalıtsal) kanserler olup, tüm kanserlerin %5-10 kadarını oluştururlar (2). Kalıtsal meme-over kanser sendromu; BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Erken başlangıç yaşı, memede multiple tümörler, erkekte meme kanseri, epitelyal over ve fallop tüpü kanseri, primer periton kanseri, pankreas, prostat kanseri ve melanom için risk artışı gibi özellikler gösterir. Kalıtsal kanser sendromlarının tespit edilmesi, takip ile erken tanı ve proflaktik girişimlerle önleme imkanı sağlar (3). Genetik testler, kalıtsal kanser sendromunu düşündüren, aile öyküsü olanlara, test sonucu bireyin ve ailenin tıbbi yönetimini değiştirecekse, testten sağlanacak yarar potansiyel risklerden daha fazla ise, test isteniyorsa ve birey teste onay verebilecek durumda ise uygulanabilir (4). Testler sonucunda; kanser riski aydınlatılır, artmış riskten haberi olmayan bireyler belirlenir, artmış riski olmayan bireyler belirlenir, kanser taraması, risk azaltıcı önlemler (proflaktik cerrahi, kemopreventif tedavi) için uygun bireyler belirlenir (5,6). Bu anket çalışmasında meme ve over kanseri tanısı alan veya riski yüksek olan genetik test yapılan hastaların test öncesi ve sonrası tutum ve davranışlarını değerlendirmeyi amaçladık. Gereç ve yöntemler: Meme ve/ veya over kanseri tanılı veya riski taşıyan ve genetik test yaptıran hastaların tutum ve davranışlarını hem değerlendirme hem de farkındalığı artırma amaçlı Mart 2020-Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılan anket çalışmasıdır. Anketimiz meme ve/veya over kanseri tanısı alan veya riski taşıyan ve genetik test yapılan 22 yaş üzerindeki hastalara uygulanmıştır. Anketimiz öncelikle, net ve özet şekilde amacımızı belirten bilgilendirmeyle başlayıp, 3 bölümden oluşmakta; ilk bölümde katılımcılar hakkında genel demografik bilgiler, ikinci bölümde hastalıkları, tedavileri ve genetik test uygulanmadan önceki tutum ve davranışları, üçüncü bölümde ise genetik test sonrası tutum ve davranışları değerlendirilmiştir. Katılımcıların onamları alınarak anket uygulanmıştır. Araştırma verisi SPSS 22.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama(±)standart sapma, ortanca (min;maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Bulgular: Anketimize meme ve/veya over kanseri tanısı olan veya riski taşıyan genetik test yaptıran 22-88 yaş aralığındaki 173 kişiye uygulanmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Katılımcıların %4.6'sı erkek olup, ailesinde genetik test pozitifliği mevcuttu. BRCA1/2 ve çoklu gen testi yaptıranlar arasında; test yaptıran yaşı, kanser tanı alma yaşı, ailede malignite öyküsü, gelir durumları, çalışma durumu, eğitim seviyeleri, teste yönlendiren kişiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo2). Katılımcıların %79.2'sinde kanser tanısı olup, %20.8'sinde ise kanser tanısı olmayıp risk taşıyan bireylerden oluşmaktaydı.

Genetik teste yönlendiren hastaların çoğu meme kanseri (%64.7) olgularından oluşmaktaydı. Test yapılan hastaların malignite özgeçmişleri ve özellikleri Tablo 3’te belirtilmiştir. BRCA1/2 ve çoklu gen testi yaptıranlar arasında, test öncesi danışmanlık alanlar ve almayanlar açısından değerlendirildiğinde istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.294$). test öncesi danışmanlık alanlar ile önerileri uygulama konusunda istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.499$). Burada danışmanlık konusunda kendimizi denetlememiz gerekliliğini göstermektedir. BRCA1/2 ve çoklu gen testi yaptıranlar arasında; testi kanser tanı öncesi ve sonrası yaptırma ve ailede genetik test pozitifliği hikayesinin olması açısından istatistik olarak anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla, $p=0.038$, $p=0.04$). Katılımcılarda BRCA1/2 ve çoklu gen testi analiz sonucu patojenik gen mutasyonu pozitifliği 54 (%31.2) olguda izlenmiş olup, bu katılımcıların sadece 15’i (%8.7)’si test sonucu önerilen profilaktik girişimleri uygulamıştır (Tablo 6). Tartışma: Herhangi bir yaşta over kanseri olgusunda BRCA1/2 mutasyonu saptanma olasılığı %14-18 iken, meme kanserinde ise %10 kadardır (7). Bizim anket çalışmamızda over kanseri tanılı 25 olgu arasında BRCA1/2 mutasyonu %5.7, meme kanseri 112 olgu arasında %12.7 olarak saptanmıştır. Son verilere göre, NCCN kriterlerini taşıyan yeni teşhis edilen hastalarda genetik teste uygun hasta oranı %53.8’dir (1). Fakat, hastaların tanı anında genetik teste tabi tutulması gerekmesine rağmen, test yapılmayan, takip edilmeyen çok büyük bir grup meme ve over kanseri hasta vardır. Meme kanseri hikayesi olan kadınların yaklaşık %15’i ve over kanseri hastaların da %10’u genetik teste tabi tutulmaktadır (8). Genetik teste yönlendirme bu oranı etkileyen faktörlerden biridir. Bizim çalışmamızda da genetik teste sırasıyla en fazla medikal onkolog(%43.9), jinekolog onkolog(%26.6), genetik uzmanı(%22.2), genel cerrahi uzmanı(%11) ve hastanın kendi internet araştırma sonucu (%6.4) olup, teste yönlendirenlerle testleri yaptıran konusunda istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi. NCCN kriterlerini karşılayan meme ve over kanseri olgulardan sadece 5 kişiden birine genetik teste tabi tutulmuştur. Bizim çalışmamızda da, genetik test yaptıran hastalarımızın özellikleri NCCN rehberlerine uygun olup, malignite tanı yaşları ortalama 43 ve %90.2’sinde ailede kanser öyküsü mevcut idi. Armstrong ve arkadaşlarının çalışmasında, meme kanser genetik test yaptıran hastaların sağlık sigortalı, beyaz ırkından, üniversite eğitimi almış, evli ve daha yüksek gelirli kişilerden oluştuğu saptanmıştı. Bizim çalışmamızda, genetik test yaptıran hastaların %56.1’i üniversite eğitimi almış, %41.6’sı çalışan, %62.4’ü yüksek gelirli, %78’i evli, %42.2’si tanı öncesi tarama programına katılan bireylerden oluşmaktaydı. Bizim çalışmamızda kanser öyküsü olmayan bireylerde test oranı %20.8 iken, About çalışmasında bu oran %53.5 olarak saptanmıştır. Bizim ülkemizde genetik merkezlerimiz kısıtlı sayıda olmasından dolayı yeterli danışmanlığın alınmaması, hastaların bu konudaki anksiyeteleri ve farkındalıklarının az olması ve ücret politikaları gibi etkenlerin bu oranın düşük olmasına neden olduğu düşünülmüştür. Kalıtsal kanserlerin genetik danışması özen isteyen ve yeterince zaman ayrılması gereken bir süreçtir. Negatif ve pozitif sonuçların anlamı, testin danışma alan kişinin durumunu aydınlatıcı bir sonuç veremeyebileceği hakkında, mutasyonun çocuklara geçirilme riski ve psikolojik sonuçlar gibi birçok konunun danışana bilgi olarak aktarılması gereklidir. Genetik test öncesi danışmanlık alma oranı çalışmamızda %80.9 iken, About çalışmasında ise bu oran %37 idi. Bu sonucun anketin genetik danışma veren merkezlerde uygulanmış olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Yapılacak genetik testin sonuçları doğru bir şekilde yorumlanabilmeli, test sonucu pozitif olan hastaların ve risk altındaki aile bireylerinin yönetiminin doğru bir şekilde yapılması için test öncesinde ve sonrasında mutlaka genetik danışma verilmelidir. Sonuç: Over ve meme kanseri kadın popülasyonu tehdit eden en önemli kanserlerden olup, kalıtsal olabileme özelliği vurgulanarak, genetik testlerin yapılması, hastaların ve yakın akrabalarının takibi ve yönetimine sağlayacağı faydalar konusunda farkındalığını artırmak bu testlerin uygulanabilirliğini artıracaktır. Tablo1: Katılımcıların demografik özellikleri Katılımcı n (%) Ortalaması (Yıl) Min-max Yaş(median) 47(yaş) (19-88)(yaş) Tanı anındaki yaş 43(yaş) (24-75)(yaş) İlk adet yaşı 13 (11-17)(yaş) Menopoz yaşı 47 (30-55)(yaş) Menopoz (+)/(-) 99

(60)/ 66 (40) Kadın /Erkek katılımcı 165 (95.4)/ 8 (4.6) Medeni durumu evli/ süresi 135 (78) 24(yıl) (2-58)(yıl) Bekar/Boşanmış 35 (22) Akrabalık öyküsü(+) 8 (4.7) Sigara kullanımı(+)/(-) 119 (68.8)/ 54 (31.2) Sigara kullanımı Adet sayısı (n) (%) Süresi (Yıl) (%) <5 8 (4.6) 3 (1.7) 5-9 15 (8.7) 10 (5.8) 10-19 14 (8.1) 14 (8.1) >20 17 (9.8) 27 (15.6) Alkol kullanımı(+)/(-) 19 (11)/ 154 (89) Oral kontraseptif kullanımı(+)/(-) 42 (25.5)/ 123 (74.5) İnfertilite tedavi(+) 14 (8.1) Emzirme (+) 129 (78.1) 12ay (0-28) ay Parite durumu Doğum şekli Nullipar 32 (18.5) NVD 79 (45.7) Primipar 42 (24.3) C/S 42 (24.3) Multipar 91 (52.6) NVD+C/S 12 (6.9) Eğitim durumu n (%) Çalışma durumu n (%) Okur yazar değil 2(1.2) Öğrenci 1(0.6) Okur yazar 2(1.2) Ev hanımı 56(32.4) İlk-ortaokul mezunu 35(23.2) Çalışan 72(41.6) Lise mezunu 37(21.4) Emekli 33(19.1) Yüksek okul-üniversite mezunu 97(56.1) İşsiz 11(6.4) Ekonomik durumu Beslenme Özelliği <2324 tl 10(5.8) Sebze ağırlıklı 38(22) 2324-4648 tl 55(31.8) Protein ağırlıklı 22(12.7) >4648tl 108(62.4) Karbonhidrat ağırlıklı 4(2.3) Özellikli beslenme yok 109(63) Toplam 173 Tablo2: Sadece BRCA1/2 ve çoklu gen testi yaptıranların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi Hasta Sayı (n) (%) BRCA1/2 Çoklu gen testi p Test yaşı 0.88 18-30 11 (6.4) 10 (5.7) 1 (0.6) 31-40 25 (14.5) 22 (12.6) 3 (1.8) 41-50 80 (46.2) 68 (39.3) 12 (6.9) >50 57 (32.9) 43 (24.9) 14 (8) Tanı yaşı 0.307 24-30 8 (5.8) 7 (5.1) 1 (0.7) 31-40 31 (22.6) 24 (17.5) 7 (5.1) 41-50 70 (51) 59 (43) 11 (8) >50 28 (20.4) 19 (13.9) 9 (6.6) Aile öyküsü 0.365* Yok 23 (13.3) 18 (10.4) 5 (2.9) Var 150 (86.7) 125 (72.3) 25 (14.5) Gelir durumu 0.738 <2324tl 10 (5.7) 9 (5.2) 1 (0.6) 2324-4648tl 55 (31.7) 45 (26) 10 (5.7) >4648 108 (62.4) 89 (51.4) 19 (11) Çalışma dur. 0.446 Ev hanımı 56 (32.4) 49 (28.3) 7 (4.1) Emekli 33 (19.1) 26 (15) 7 (4.1) Çalışan 72 (41.6) 57 (32.9) 15 (8.7) İşsiz 12 (6.9) 11 (6.3) 1 (0.6) Eğitim dur. 0.510 Okuryazar(-) 2 (1.2) 1 (0.6) 1 (0.6) Okuryazar(+) 2 (1.2) 1 (0.6) 1 (0.6) İlk-orta okul 35 (20.2) 30 (17.3) 5 (2.9) Lise 37 (21.4) 32 (18.5) 5 (2.9) Yüksek okul 97 (56) 78 (45) 19 (11) Teste yön. 0.346 Med. Onkolog 76 (43.9) 59 (34.1) 17 (9.8) Gen.Uzmanı 20 (11.6) 19 (11) 1 (0.6) Gen. Cerrah 19 (11) 16 (9.2) 3 (1.8) Jin. Onkolog 47 (27.2) 41 (23.7) 6 (3.5) Kendi int. 11 (6.3) 8 (4.6) 3 (1.8) Toplam(hasta) 173 Tablo 3: Katılımcıların malignite özgeçmiş ve özellikleri Katılımcı n (%) Malignite tanısı(+)/(-) 137 (79.2)/ 36 (20.8) Malignite tipi Meme 112 (64.7) Over ve/veya Tüp 25 (14.5) Uygulanan cerrahi yaklaşım Unilateral mastektomi 17 (9.8) Bilateral mastektomi 92 (53.2) TAH+BSO+PPLND+Omentektomi 24 (13.9) Cerrahi tedavi (-) 4 (2.3) Adjuvan tedavi(+)/(-) 130 (75.1)/ 7 (4) Kemoterapi(KT) 31 (17.9) Hormonoterapi(HT) 15 (8.7) Kemoterapi+Radyoterapi(RT) 15 (8.7) KT+RT+HT 69 (39.9) Ek tedavi yok 7 (4) Ailede malignite öyküsü(-)/(+) 23 (13.3)/ 150 (86.7) Birinci / ikinci /üçüncü derece(+) 109 (63)/ 35 (20.3)/ 6 (3.5) Ailedeki malignite tipleri Meme 68 (39.3) Over ve/veya tüp 12 (6.9) Kolon 7 (4) Prostat 4 (2.3) Diğer 15 (8.6) Birden fazla farklı malignite 44 (25.4) Ailede malignite izlenen birey sayısı Tek birey 67 (38.7) Birden fazla bireyde 83 (48) Tanı öncesi tarama(+)/(-) 73 (42.2)/ 100 (57.8) Meme taraması 44 (25.4) Jinekolojik kanser taraması 2 (1.2) Kolorektal kanser taraması - Meme +Jinekolojik kanser tarama 34 (19.7) Hepsi 20 (11.6) Adjuvan tedavi(+)/(-) 40/ 2 (4.8/95.2) Kemoterapi(KT)/Hormonoterapi(HT) 6/4 (14.3/9.5) KT+HT 6 (14.3) KT+HT+RT 24 (57.1) Toplam 173 MMM(Mammografi), MR(Manyetik Rezonans Görüntüleme), TAH+BSO+PPLND+App+Omen.(Total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ pelvik ve paraaortik lenfadenektomi+ appendektomi+omentektomi) Katılımcıların %17.3'üne BRCA1/2 testine ek olarak çoklu gen testi yapılmıştır. Teste yönlendirme, test yapma zamanları ve test sonuçlarına göre tutum ve davranışları Tablo 4'de gösterilmiştir. Tablo 4: Katılımcıların test hikayeleri, sonuçlarına göre tutum ve davranışları Katılımcı n (%) BRCA/BRCA+ Çoklu gen testi 124 (82.7)/ 49 (17.3) BRCA(-)/(+)/VUS 117 (67.6)/ 49 (28.3)/ 7 (4) BRCA1(+)/(VUS) 27 (15.6)/ 2 (1.2) BRCA2(+)/(VUS) 22 (12.7)/ 5 (2.9) Çoklu gen testi sonuçlar Mutasyon(-) 42 (24.3) ATM(+) 3 (1.7) RAD51D(+) 2 (1.2) CHEK2(+) 1 (0.6) MLH1 (VUS) 1 (0.6) Teste yönlendirme Medikal onkolog 76 (43.9) Genel cerrah 19 (11) Genetik uzmanı 21 (12.2) Jinekolog onkolog 46 (26.6) Kendi internet aracılığı 11 (6.4) Test yaptıma zamanı Kanser tanısı öncesi/ sonrası 36 (20.8)/

137 (79.1) Cerrahi tedavisi öncesi/sonrası 20 (11.5)/ 15 (8.7) KT/RT öncesi/sonrası 24 (13.9)/ 78 (45.1) Test öncesi danışmanlık(+)/(-) 140 (80.9)/ 33 (19.1) Test sonucuna ulaşma zamanı <6 ay/6-9 ay 154(89)/19(11) Test sonucu tedaviyi yönlendirme bilgisi(+)/(-) 60 (34.7)/ 113 (65.3) Test sonucu artan kanser riskleri Meme kanseri 10 (5.8) Over ve/veya tüp kanseri 6 (3.5) Meme ve Over ve/veya tüp kanseri 33 (19.1) Meme, over ve/veya tüp, pankreas kanseri 3 (1.7) Meme, pankreas, prostat kanseri 2 (1.2) Kolon 1 (0.6) Test sonucu tutumları Önerilerin tamamını uygulama 15 (8.7) Önerilerin sadece bir kısmını uygulama 2 (1.2) Önerileri gelecekte yapmayı planlama 38 (22) Riski olmadığı için rutin taramaları yapacaklar 118 (68.2) Test sonucunun akrabalarla paylaşımı(+)/(-) 160 (92.5)/ 13 (7.5) Akrabalarının test yaptırma tutumları Bazı akrabaları test yaptırır 125 (72.3) Hiçbir akrabam test yaptırma ile ilgilenmez 18 (10.4) Tutumlarını bilmiyorum 30 (17.3) Akrabalarının pozitif test sonucu bilgisindeki tutumları Hemen gereken testleri yaptırma 158 (91.3) Hiçbir test yaptırmama 2 (1.2) Böyle bir sonuç hakkında bilgi sahibi olmayı istememe 11 (6.4) Ne yapmam gerektiğini bilmiyorum 2 (1.2) Toplam 42 Tablo5: Katılımcıların BRCA1/2 ve çoklu gen testi sonuçlarına göre tutum ve davranışları Hasta BRCA1/2+ Çoklu gen testi n (%) BRCA1/2 n (%) Çoklu gen testi n (%) p Test öncesi danışma 0.294* Yok 33 (19.1) 29 (16.8) 4 (2.3) Var 140 (80.9) 114 (65.9) 26 (15) Kanser 0.038* Tanı öncesi 41 (23.7) 38 (22) 3 (1.7) Tanı sonrası 132 (76.3) 105 (60.7) 27 (15.6) Aile test (+)liği 0.04* Yok 136 (78.6) 107 (61.8) 29 (16.8) Var 37 (21.4) 36 (20.8) 1 (0.6) Test sonucu 0.498 Öneri yap(+) 15 (8.7) 13 (7.5) 2 (1.2) Öneri yap(-) 158 (91.3) 130 (75.1) 28 (16.2) 173 (62.4) Tablo6: Genetik test sonuçlarının dağılımı çoklute test Total yok ATM RAD51D CHEK2 Hepsi negatif MLH1 VUS brcatip negatif 76 3 2 1 34 1 117 brca1 24 0 0 0 3 0 27 brca2 22 0 0 0 0 22 brca1 vus 2 0 0 0 0 2 brca2 vus 3 0 0 0 2 0 5 Total 127 3 2 1 39 1 173 Pearson Ki-Kare test; p=0.023

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Over kanseri, BRCA1/2, Çoklu test, Anket, Farkındalık

P-30 Myelodisplastik Sendrom Tanılı İki Hastada P53 Gen Amplifikasyonu

Emine Göktas¹, Ayşe Gül Zamani¹, Atakan Tekinalp², Mahmut Selman Yıldırım¹

¹Neü Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

²Neü Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Myelodisplastik sendrom (MDS); periferik sitopeni, dishematopoez, normal ya da hipersellüler kemik iliği ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Kronik olarak ilerleyebileceği gibi %30 civarında akut myeloid lösemiye dönüşüm riski de mevcuttur. Tanı: klinik, laboratuvar bulguları, kemik iliği morfolojisi, sitogenetik ve moleküler bulgularla konulabilmektedir. Sitogenetik çalışmalarda hastaların %45’inde anomali saptanmaktadır. MDS’de kromozomal translokasyonlardan daha çok kopya sayı değişiklikleri saptanmaktadır. Del 5q(%15), del 7q/monozomi7 (%10), trizomi 8(%10), del 13q/monozomi 13, del 17p/monozomi 17p, iso 17q, del 11q, del 12p, del 9q, del 20q MDS’de saptanan değişimlerdendir. Halsizlik, yorgunluk, kas ve kemik ağrısı şikayetleriyle başvuran; periferik pansitopenileri bulunan, kemik iliği aspirasyon biyopsileri hipersellüler kemik iliği, diseritropez, dismegakaryopoez ile uyumlu, blast oranları sırası ile %18 ve %12 olan 2 hasta mevcut bulgularla MDS tanısı olarak Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi. Hastaların kemik iliğinden kromozom analizi ve AML-MDS FISH paneli analizleri gerçekleştirildi. Birinci hastanın FISH analizinde del 5q, +15, -7 ve p53 gen amplifikasyonu saptanırken; 2. hastada ise del 5q, MLL gen amplifikasyonu ve p53 gen amplifikasyonu gözlemlendi. Her iki hastanın sitogenetik analizi kompleks karyotiple uyumluydu. P53 gen mutasyonlarının MDS etiyolojisinde çok etkili olduğu bilinmesine rağmen; hastalarımızda olduğu gibi p53 gen bölgesinin amplifikasyonunun MDS patogenezi etkisi hakkında yeterince literatür verisi bulunmamaktadır. Tümör süpresör etkisi olduğu bilinen p53 geninin, kompleks karyotipe sahip iki hastada amplifiye olması oldukça şaşırtıcıdır. P53 gen artışının da MDS etyopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşüncesiyle, literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: amplifikasyon, myelodisplastik sendrom, p53 geni

**P-31 Yeni Nesil Dizileme Analizi Ile Saptanan Gen/psödogen Varyantlarının
Ayrıştırılmasında Kullanışlı Bir Araç: Haplotip Analizi**

Esra Arslan Ates¹, Ceren Alavanda², Hamza Polat², Şenol Demir², Esra Dirimtekin², Zeynep Munteha Başer², Özlem Yıldırım³, Mehmet Ali Söylemez², Bilgen Bilge Geçkinli², Pınar Ata², Ahmet Arman², Ahmet İter Güney²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ghdm

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

³İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Giriş: Lynch Sendromu, diğer adıyla Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC), kolorektal kanserler başta olmak üzere gastrointestinal sistem kanserleri, endometrium kanseri, meme kanseri gibi kanserlerle karşımıza çıkan kalıtsal bir kanser yatkınlık sendromudur. Hatalı eşleşme tamir genlerindeki (MMR genleri: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EPCAM) mutasyonlar Lynch Sendromuna neden olmaktadır. Olgu: Tarafımıza endometrium kanseri tanısı ile yönlendirilen 69 yaşında kadın olgu polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 3 yıl önce kolon kanseri tanısı nedeniyle yapılan rutin takiplerinde endometrial kitle saptanması üzerine yapılan total abdominal histerektomi öyküsü mevcuttu. Pedigri analizinde kanser öyküsü bulunmayan hasta izole vaka olarak değerlendirildi. Patolojik değerlendirmesinde endometrial kanser tanısı alan hastanın tümör dokusunda yüksek mikrosatellit instabilitesi ve PMS2 ekspresyon kaybı saptandı, MLH1 hipermetilasyonu ve BRAF V600E mutasyonu saptanmadı. Periferik kandan DNA izolasyonu (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN Germantown, MD USA) sonrası MLH1 ve PMS2 genleri Illumina MiSeq platformunda, HNPCC MASTR Plus (Multiplicom, Agilent,CA,USA) kiti kullanılarak yeni nesil dizi analizi yöntemiyle değerlendirildi. MLH1 geninde mutasyon saptanmayan olguda PMS2 geni ekzon 11’de heterozigot 47bç bir duplikasyon saptandı (c.1362_1407dup; p.Pro470Valfs*3). Mutasyon veri tabanlarında tanımlı değildi, çerçeve kaymasına yol açarak erken stop kodonuna sebep olması beklendiğinden patojenik bir varyant olarak değerlendirildi. Ancak psödogen nedeniyle tahmin ettiğimiz gibi kopya sayı analizinde ekzon 11’in 4 kopya olduğu görünmekteydi. Amplikon değerlendirildiğinde bu bölgede PMS2CL ile PMS2 arasında kısmen düşük bir homoloji olduğu dikkat çekiciydi (%96). Farklı olan nükleotidlerin değerlendirilmesi ile yapılan haplotip analizinde insersiyonun olduğu okumaların tamamıyla PMS2 genine ait olduğu ortaya koyuldu. Sonuç: Psödogenler moleküler tanıyı zorlaştıran bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Gen ile psödogenleri arasındaki minimal farklılıkları kullanarak saptanan mutasyonun gen veya psödogen üzerinde olduğunu belirlemek ek yöntemler gerektirmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere yol açması ve ek olanaklar gerektirmesi bakımından klinik pratikte zorluklara yol açmaktadır. Bu çalışmada yeni nesil dizileme yönteminin tek bir DNA ipliğine ait diziyi ortaya koyma avantajı kullanılarak amplikondaki tek nükleotid varyasyonları (SNVs) analiz edilmiş ve amplikonun kopyalandığı DNA molekülünün tamamıyla PMS2 genine ait olduğu gösterilmiştir. Varyasyonun psödogene ait olduğundan şüphelenildiğinde amplikonun bilgi verici SNV’ler açısından değerlendirilmesi ek tetkik gereksinimini ortadan kaldırarak zaman kazandıracak ve gereksiz harcamaları da azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Psödogen, Lynch Sendromu, PMS2, PMS2CL

P-32 Nörofibromatozis Ve Juvenil Myelomonositik Lösemi: Biallelik Nf1 Mutasyonlu Olgu

Saide Betül Arslan Satılmış¹, Mustafa Altan¹, Vehap Topçu¹, Dilek Kaçar¹, Neşe Yaralı¹,
Gülay Güleç Ceylan¹, Büşranur Çavdarlı¹
¹Ankara Şehir Hastanesi

Giriş RAS yolağı, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlayan önemli sinyal iletim yollarından biridir. Bu yolaktaki fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar birçok solid ve hematolojik malignitelere neden olmaktadır. Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ise pediyatrik çağda görülen, agresif seyirli miyeloproliferatif bozukluktur. JMML, RAS sinyal iletim yolunun hiperaktivasyonu sonucu oluşmakta olup yaklaşık %90'ı, bu yolaktaki 5 gendeki (PTPN11, NRAS, KRAS, NF1, CBL) moleküler değişikliklerle oluşur. PTPN11, NRAS ve KRAS mutasyonlu JMML, heterozigot somatik nonsendromik hastalarda görülürken, NF1 ve CBL kaynaklı JMML, germline heterozigot mutasyonun yanında diğer allelin somatik inaktivasyonu (biallelik mutasyon) ile oluşmaktadır. NF1 geninin heterozigot mutasyonu, cafe-au-lait lekeleri, gözde Lisch nodülleri ve fibromatöz cilt tümörleri ile karakterize, benign ve malign birçok tümör riskinin artmış olduğu Nörofibromatozis tip 1'e neden olurken biallelik mutasyonu sonucunda RAS sinyal yolağı aktive olmakta ve lösemik transformasyon gerçekleşmektedir. Bu çalışmada, nörofibromatozis ve JMML tanılı olgunun moleküler analizini sunduk. Olgu Sunumu Klinik olarak Nörofibromatozis tip 1 ön tanısı olan ve JMML ile izlenen 4 yaşındaki erkek hastaya tanıyı takiben allojenik kemik iliği nakli yapılmış. Nakil sonrası 4. Ayda relaps olması nedeniyle hasta merkezimize konsulte edildi. JMML tanı algoritmasına göre yapılan test sonuçlarında; kemik iliğinden kromozom analizi normal idi, t(9;22) ve monozomi 7 saptanmadı. Hastanın moleküler tanısının olmaması nedeni ile ve eşlik edebilecek mutasyon araştırması için NF1 ve rasopati grubu genlerinin yer aldığı yeni nesil dizileme paneli (YND) uygulandı. Hastalık relaps döneminde olduğu için, YND paneli, periferik kandan elde edilen DNA'dan çalışıldı. Panel sonucunda NF1 geninde, HGMD veritabanında sırasıyla CS147221 (DM), CM143374 (DM) kodlarıyla kayıtlı olan (NM_000267.3) c.3496G>A p.G1166S ve c.3301C>T p.Q1101 bilinen patojenik varyantları tespit edildi. Varyantların doğrulanması, germline/somatik ayrımının yapılması için indeksin farklı dokusundan sanger dizileme çalışılması planlandı. Tartışma- Sonuç Hastada NF1 geninde saptanmış olan biallelik mutasyon ile nörofibromatozise eşlik eden JMML tanısının ve kötü prognozunun nedeni açıklanmıştır. Mutasyonların somatik/germline ayrımının yapılması hastanın takibine yön verecektir. Ayrıca ailede etkilenme riski olan bireylerin taranmasını sağlayacaktır. NF1 genindeki biallelik mutasyonlar hematolojik malignansiler ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis, JMML, Biallelik mutasyon

P-33 Over Kanseri Hastalarında Germline Mutasyon Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Özge Beyza Gündoğdu Öğütü¹, Gülsüm Kayhan¹, Mehmet Ali Ergün¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı

Giriş: Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin yalnızca %3-4'ünü oluşturmasına rağmen semptomlarının belirgin olmaması nedeniyle ancak ileri evrelerde tanıya gidilebilmektedir. Tüm over kanserlerinin yaklaşık %25'inin herediter olduğu düşünülmektedir. Bu anlamda birçok kılavuz tarafından over kanseri tanısı almış tüm kadın hastaların genetik test yaptırması önerilmektedir. Germline genetik analizlere kabul edilecek hastalar için standartların daha net olarak belirlenebilmesi için over kanseri tanı bireylerin diagnostik özellikleri ile birlikte sunulduğu vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple bu çalışmada over kanseri tanısı almış hastaların, tanı yaşları, patolojik tipleri, aile öyküsü olup olmaması ve moleküler analiz sonuçları ile birlikte sunulması amaçlanmıştır. Metot: Over kanseri tanısı almış toplam 42 hastanın periferik kan örneklerinden çalışılan 27 genlik herediter kanser paneli sonuçları değerlendirildi. Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı alma yaş ortalamaları 55.32 ± 12.94 (min= 24, maks= 75) olarak saptandı. Hastaların %45.2'sinin (n=19) birinci derece akrabalarında kanser öyküsü bulunurken, %19'unun 2. derece, %2.4'ünün ise 3. derece akrabalarında kanser öyküsü belirtilmişti. %24.1'inde bilinen bir aile öyküsü yoktu. Yapılan multigen panel analizi sonucunda, 16 hastada (%38.1) patojen varyant saptandı. Bunlardan 10 hastada BRCA1 (%21.4), 1 hastada BRCA2 (%2.4), 2 hastada BRIP1 (%4.8), birer hastada NBN (%2.4), RAD50 (%2.4) ve PIK3CA (%2.4) genlerinde patojen/olası patojen varyant saptandı. Hastaların %14.3'ünde (n=6) klinik önemi belirsiz varyant saptandı. %47.6'sı normal bulundu. Tartışma: Çalışmada %21.4 oranıyla en fazla BRCA1 geninde mutasyon saptanmıştır. Çalışmamızdaki ilgi çekici sonuçlar; NBN, RAD50 ve PIK3CA genlerinde patojen varyant saptanmasıdır. NCCN kılavuzunca RAD50 ve NBN, PIK3CA genlerinin herediter over kanser ile ilişkisi yetersiz olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda saptanan bu varyantların herediter over kanseri ile yeni genlerin ilişkisinin tanımlanmasında önemli olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu ilişkinin netleştirilebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmada, hastaların aile öyküsü, başlangıç yaşı ve patolojik tipleri ile mutasyon saptanması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Hasta sayısı az olmakla birlikte, bu sonuçlar, kılavuzlarda belirtilen over kanseri tanısı almış tüm hastalarda germline test yapılması gerekliliğini desteklemektedir. Çalışma sonuçlarımız; tedavi, prognoz ve eşlik edebilecek patolojilerin belirlenebilmesi ve aile bireylerine genetik danışma verilmesi için, over kanserli hastalarda tanı yaşı, tümör tipi ve aile öyküsü parametrelerine bakılmaksızın germline mutasyon taraması yapılmasının gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, BRCA1, BRCA2, RAD50, NBN, PIK3CA, herediter kanser paneli, multigen analizi

P-34 Over Kanserli Bir Olguda Saptanan Novel Brca1 Duplikasyonu

Mehmet Kocabey¹, Mehmet Sait Bakır², Tuğba Akın Duman³, Duygu Onur Cura⁴

¹Hatay Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

²Hatay Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bölümü

³İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

⁴Denizli Devlet Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Hereditör meme over kanseri sendromu, başta meme ve over olmak üzere prostat, pankreas, melanom gibi çeşitli kanserlere artmış riskle seyreden otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur. Tüm epitelyal over kanserlerinin en az %10’undan BRCA1/2 genlerindeki germline patojenik varyantların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu vakaların da yaklaşık %10’unda tüm gen dizi analizi ile saptanamayacak büyük genomik düzenlenmeler (LGR) bulunmaktadır. Özellikle BRCA1 geninde LGR’ler yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir. Bu sunumda BRCA1/2 genlerinin dizi analizi normal saptanan bir olguda MLPA ile saptanan novel BRCA1 ekzon 8-13 heterozigot duplikasyonu bildirilecektir. 46 yaşında pelvik ağrı nedeniyle başvuran olgunun yapılan transvajinal ultrasonografisinde sol overde 10x10 cm büyüklüğünde, sağ overde ise 5x4 cm büyüklüğünde komplike kistik kitle saptandı. Yapılan total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi operasyonu sonrasında patolojisinde yüksek dereceli seröz over karsinomu görüldü. Aile öyküsünde iki kuzeninde ve anneannesinde meme kanseri tanıları olmakla birlikte, annesinde ise rahimde kitle nedeniyle exitus öyküsü bulunmaktaydı. Literatürde ekzon 8-13 delesyonu bildirilmiş olmasına rağmen aynı bölgenin duplikasyonuna rastlanmadı. BRCA1 ekzonik delesyonlarının duplikasyonlara göre daha sık olması ve aynı bölgelerde duplikasyonların da gösterilmesi, LGR oluşum mekanizması hakkında fikir vermektedir. Gen içerisinde oldukça sık dağılan Alu tekrar dizileri nedeniyle non-allelrekombinasyonlar ve genin psödogeni ile arasında gerçekleşen rekombinasyonlar başlıca tanımlanan oluşum mekanizmalarıdır. Duplikasyonların varlığı Alu ilişkili rekombinasyon hatalarını düşündürmektedir. Böyle durumlarda duplikasyonun yerini tespit etmek ve kırık noktalarını da göstermek için intronik Alu dizilerine yönelik ileri analizler planlanması uygundur. Biz bu sunum ile BRCA1 genindeki novel duplikasyonu paylaşırken aynı zamanda LGR’lerin moleküler mekanizmasına da dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, BRCA1, Duplikasyon, Hereditör Meme-Over Kanser Sendromu

P-35 Palb2 Genotip Fenotip Korelasyonu: Vaka Serisi

Volkan Sönmez¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Nihan Ecmel Turan¹, Derya Kaya¹, Kübra Müge Çelik¹, Fatma Sılan¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş PALB2, BRCA2 ile birlikte çalışarak, nükleer yapılarda lokalizasyonunu ve stabilitesini destekler ve rekombinasyonel onarım ve kontrol noktası işlevlerini etkinleştirir. PALB2 geninin heterozigot patojenik mutasyonlarının Meme, Over, Pankreas kanseri patogeneğinde rol aldığı bilinmekte ve adının BRCA3 olarak değiştirilmesi önerilmektedir. Bu vaka serisinde 2020-2021 yıllarında polikliniğimize başvuran 7 hastada PALB2 mutasyonları ile fenotiplerin korelasyonlarını sunmayı amaçladık. Yöntem Panelimizde ailevi kanser sendromları ile ilişkilendirilen 61 genin tüm ekzonik bölgeleri ve ekzon-intron kavşakları periferik kandan DNA izolasyonu sonrası yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle Illumina Miniseq cihazı ile çalışılmıştır. Sonuçlar Qiagen Clinical Insight Interpret ile analiz edilmiş, Clinvar, Varsome veri tabanları ve in silico analizler kullanılmıştır. Olgular Kendisinde ve/veya ailesinde kanser anamnezi olan 239 hasta analiz edildi; PALB2 geninde 1 “patojenik” ve 6 “Klinik önemi bilinmeyen (VUS)” varyant saptandı. c.509_510delGA (p.R170fs*14) (NM_024675.4) patojenik varyant; meme kanseri (41) yaş tanı hastada tespit edildi. Hastanın aile öyküsünde tiroid kanseri mevcut. c.3296C>G (p.T1099R) (NM_024675.4)VUS varyantı; 55 yaş meme kanseri tanı ve ailesinde meme kanseri öyküsü olan bir hastamızda saptandı. c.3307G>A (p.V1103M) (NM_024675.4) VUS varyantı; ailede malign melanom, kolon kanseri ve akciğer kanseri öyküsü bulunan hastamızda saptandı. c.995T>A (p.L332H) (NM_024675.4) VUS varyantı; ailede kolon kanseri,, lenfoma, spinal kord meningioma öyküsü bulunan hastamızda saptandı c.1544A>G (p.K515R) (NM_024675.4) VUS varyantı 2 hastamızda saptandı (Anne ve oğlu). Anne 65 yaş tuba uterina kanseri tanı. c.2816T>G (p.L939W)(NM_024675.4) VUS varyantı pankreas kanseri, akciğer kanseri, özefagus kanseri ve orofaringeal kanseri aile öyküsü bulunmakta. Tartışma PALB2 gen mutasyonları OMIM veri tabanında sadece Meme ve Pankreas kanseri ile ilişkilendirilmesine rağmen; literatürde özofagus, meme, prostat, mide, kanserleri de bildirilmiştir. Bizim hasta serimizde literatürde olmayan tuba uterina, malign melanom, kolon kanseri, tiroid kanseri, lenfoma, spinal kord meningioması ve akciğer kanserini içeren geniş bir yelpaze saptanmıştır. Bu kanserlerden özellikle tuba uterina kanserinin BRCA genleri ile ilişkisi bilinmektedir. Daha büyük kohortlar ve farklı kanser türlerini içeren hasta serileri, PALB2 mutasyonlarının farklı kanser türleri ile arasındaki ilişkiyi açıklaması ve VUS varyantlarının patojenitesini aydınlatmak için yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Palb2 geni, Ailesel kanserler, NGS

P-36 Prostat Ve Pankreas Kanseri Tanılı Hastalarda Germline Mutasyon Analizi Sonuçları

Ezgi Urtekin¹, Gülsüm Kayhan¹, Mehmet Ali Ergün¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.b.d

Giriş Herediter prostat kanseri, homolog rekombinasyon tamir genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2) mutasyonlar nedeniyle herediter meme-over kanseri ile, DNA yanlış eşleşme tamiri genleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) nedeniyle Lynch sendromu ile ilişkilidir. Herediter pankreas kanseri ise, CDKN2A mutasyonları ile oluşan Ailesel Malign Melanom Sendromu ve Lynch sendromu ve ayrıca BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, STK11 ve TP53 genleri ile ilişkilidir. Bu nedenlerle germline mutasyonların belirlenmesi genetik danışma ve olası diğer kanser risklerinin belirlenmesi yönünden oldukça önemlidir. Ek olarak, DNA tamir bozukluğu olan prostat kanseri tanılı hastalar ve BRCA1/2 mutasyonu olan pankreas kanseri tanılı hastalar için olası tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Method Genetik hastalıklar tanı merkezimize yönlendirilen 59-71 yaşları arasında prostat kanseri tanısı olan 11 hasta, 21-67 yaşları arasında pankreas kanseri tanısı olan 13 hasta ve 62 yaşında hem prostat hem pankreas kanseri tanısı olan 1 hasta çalışmaya dahil edildi. Prostat kanseri olan hastalardan 9’unda, pankreas kanseri olan hastalardan 8’inde aile öyküsü bulunmaktaydı. Her iki grupta da bir hastada aile öyküsü bilinmemekteydi. Hastalarda yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile 27 genden oluşan herediter kanser paneli çalışıldı. Sonuç Prostat kanseri olan hastalardan 2 kişide BRCA2 geninde patojen varyant, 1 kişide ATM geninde patojen varyant saptanmıştır. Pankreas kanseri olan 1 hastada ATM ve CHD1 genlerinde klinik önemi belirsiz varyantlar, diğer 1 hastada MUTYH geninde klinik önemi belirsiz bir varyant saptanmıştır. Bu grupta patojen varyant tespit edilmemiştir. Tartışma Metastatik prostat kanseri hastalarında en sık BRCA2 geninde mutasyonlar görülmektedir. Bu çalışmada da hastaların %16,6’sında (2/12) BRCA2 geninde patojen varyant saptanmıştır. Bu iki hastanın da metastatik prostat adenokarsinomu tanısı bulunmaktadır. Bu oran hasta popülasyonunun doğru seçilerek moleküler analiz planlandığını göstermektedir. Pankreas kanseri tanılı, ATM ve CHD1 genlerinde klinik önemi belirsiz varyantları olan hastanın aile öyküsünde meme kanseri olması ve pankreas kanserinin ATM geni ile ilişkisinin bildirilmiş olması nedeniyle bu gendeki varyantın etkili olabileceği düşünülebilir. Hem pankreas hem prostat kanseri tanısı olan bir hastada analiz edilen genlerde mutasyon saptanmamış olup, bu durum; kullanılan yöntem ile saptanamayan mutasyonların olabileceğini veya bu hastalıkların farklı genlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hasta evrenimiz küçük olduğundan genel bir kaniya varılamamış olup daha geniş hasta popülasyonları ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, pankreas kanseri, multigen panel

P-37 Solid Doku Örneklerinde Fish Analizi İle Her2 Amplifikasyonunun Değerlendirilmesi

Betül Okur Altındaş¹, Emine Göktaş¹, Ayşe Gül Zamani¹, Mehmet Artaç², Mahmut Selman Yıldırım¹

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

²Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Her2(ERBB2), insan epidermal büyüme faktörü reseptör gen ailesinin bir üyesidir. 17.kromozomun uzun kolunda yer alan bu gen, çeşitli malign neoplazilerde amplifiye olarak aşırı ifade edilebilmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %20’sinde, gastrik kanserlerin %6-30’unda, akciğer kanserlerinin %2-20’sinde izlenen bu amplifikasyon, kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir. Amplifikasyon varlığında; Her2 reseptörünü hedefleyen monoklonal antikörlerin tedavide kullanılması, hastaların sağkalımını uzatmaktadır. Her2 değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri floresan in-situ hibridizasyon(FISH)’dur. FISH analizi ile gen kopya sayısı kantitatif olarak saptanabilmektedir. Tekniği zor ve değerlendirmesi tecrübe gerektiren bu yöntem, yüksek güvenilirliği dolayısıyla tercih edilmektedir. Bu çalışmada, 2021 yılı başından itibaren merkezimize yönlendirilen hasta sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Merkezimize solid dokudan Her2 amplifikasyonu çalışılması için yönlendirilen 56 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 37’si kadın, 19’u erkekti ve yaşları 33 ila 85 arasında değişmekteydi. Solid doku örnekleri CytoCell HER2 (ERBB2) Amplification probu kullanılarak FISH yöntemiyle analiz edildi; ASCO/CAP 2018 kriterlerine uygun olarak raporlandı. 56 hastanın 32’si meme kanseri, 11’i küçük hücreli-dışı akciğer kanseri(KHDAK), 8’i mide kanseri, 2’si kolorektal kanser tanılıydı. Ek olarak birer adet nazofarenks kanseri, spinal ependimoma ve kolanjioselüler karsinom dokusu değerlendirildi. Pozitiflik oranı; meme kanseri örneklerinde %15,6 (5/32), mide kanserinde %37,5 (3/8), KHDAK’ta %9 (1/11) olarak saptandı. Ek olarak kolorektal karsinom tanılı iki hastadan biri pozitif. Nazofarenks kanseri ve kolanjioselüler karsinom örnekleri negatif, spinal ependimom tanılı hasta ise pozitif olarak sonuçlandı. Her2 amplifikasyonu; meme, KHDAK ve mide kanserinin yanı sıra diğer neoplazi tiplerinde de saptanabilmektedir. Bu değişim, hastaların prognoz ve tedavisi üzerinde kritik etkiye sahip olduğundan, merkezlerin kendi deneyimlerini paylaşması literatüre yapacağı katkının yanında benzer vakalarda hasta yönetiminin iyileştirilmesi açısından değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Her2, ERBB2, amplifikasyon, FISH

P-38 Tek Merkez Verileri Ile Talasemi'de Mutasyonların Dağılımı

Zeynep Doğru¹, Elçin Yüksel¹, Fatma Seca Giriş¹, Burcu Dünder¹, Erdal Fırat Çaralan¹,
Nilgün Genç¹, **Akif Ayaz**²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: En sık görülen kalıtsal hemoglobinopatilerden biri olan talasemi, bir veya daha fazla hemoglobin zincirinin sentezindeki kusurlardan kaynaklanan bir grup kalıtsal hemoglobik bozukluktur. Alfa globin zincirlerinin sentezinin azalması veya olmaması alfa talasemiye neden olurken, beta globin zincirlerinin sentezinin azalması veya olmaması ise beta talasemiye neden olur. Bu çalışmada verilerimizle talasemi mutasyon dağılımı değerlendirilmiştir. **Metod:** Alfa ve beta talasemi mutasyonlarının varlığının değerlendirilmesi amacıyla 2020-2021 tarihinde kurumumuza başvuran 318 hasta (170 kadın, 148 erkek) çalışmamıza dahil edilmiştir. α -talasemi mutasyonlarının varlığı MLPA (Multiplex Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu); β -talasemi mutasyonlarının varlığı Sanger dizileme ve yeni nesil dizileme (YND) yöntemleri ile değerlendirilmiştir. **Sonuç:** Değerlendirilmeye alınan hastaların 50'sinde α -talasemi mutasyonu (30 hastada $-\alpha$ 3,7 (D), 3 hastada $-\alpha$ 3,7 (D)/ $-\alpha$ 3,7 (D), 1 hastada $-\alpha$ 3,7 (D)/ $-\alpha$ 4,2 (C), 1 hastada $\alpha\alpha\alpha$ anti 3.7 (F), 3 hastada MED1 çift gen delesyonu, 5 hastada MED2 çift gen delesyonu, 3 hastada MED1 / $-\alpha$ 3,7 (F), 1 hastada HBA2: c.93_95+2delGAGGT, 3 hastada $-\alpha$ 20.5 çift gen delesyonu), 64'ünde β -talasemi mutasyonu (6 hastada HBB: c.93-21G>A (IVS1-110G>A), 1 hastada HB Ankara, 1 hastada HBB: c.-151C>T (-101C>T), 4 hastada HBB: c.316-106C>G (IVS II-745 C>G), 1 hastada Hemoglobin D-Los Angeles, 1 hastada HBB: p.T124N (c.371C>A) Hb ErnZ, 1 hastada HBB:c.118C>T, 2 hastada HBB: p.E7K (c.19G>A), 1 hastada HBB: c.316-3C>A (IVS II-848 C>A), 1 hastada HBB: c.17_18delCT (p. P6Rfs*17), 4 hastada HBB: c.25_26delAA (p.Lys9fs), 8 hastada HBB: c.92+1 G>A (IVS1-1G>A), 4 hastada HBB: c.92+6T>C (IVS1-6T>C), 1 hastada HBB: p.Gly84Alafs, 1 hastada HBB: p.E27K (c.79G>A), 26 hastada HBB: p.E7V (c.20A>T), 1 hastada HBB: (3'UTR): c.*62A>G) ve 5'inde α ve β -talasemi mutasyonları (2 hastada MED2 / HBB: p.E7V (c.20A>T), 1 hastada $-\alpha$ 3,7 (D)/HBB:p.E7V (c.20A>T), 1 hastada $-\alpha$ 3,7 (D) /HBB: c.92+1 G>A (IVS1-1G>A), 1 hastada MED1 / HBB: c.92+1 G>A (IVS1-1G>A)) birlikte görülmüştür. **Tartışma:** Literatür ile uyumlu olarak, alfa-talasemi mutasyon analizlerinde en sık $-\alpha$ 3,7 (D) mutasyonu, HBB geninde ise, IVS1-110G>A mutasyonu gözlenmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile tam korelasyonun sağlanamadığı durumlarda hem alfa talasemi hem beta talasemi mutasyon analizleri planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: α -talasemi , β -talasemi, HBB, Ailevi Akdeniz Anemisi

P-39 Warburg Micro Sendrom Tanılı İki Ayrı Olguda Novel Mutasyon

Nejmiye Akkus¹

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Warburg Micro sendrom (WARBM) RAB3GAP1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan otozomal resesif kalıtılan nadir görülen bir sendromdur. WARBM sendrom mikroftalmi, mikrosefali, mikrokornea, korpus kallozum hipoplazisi, konjenital katarakt, mental retardation ve hipogonadizm ile karakterizedir. Bu çalışmada iki olgu sunulacaktır. Olgu1: 4 yaşında erkek hasta nöromotor gerilik, ağır hipotoni, mikrosefali, mikroftalmi, atrofik optik disk ve opere konjenital katarakt bulguları ile başvurdu. Warburg Micro sendrom ön tanısı ile NGS ile RAB3GAP1 çalışıldı saptanan mutasyon daha sonra sanger sekans yöntemi ile doğrulandı. RAB3GAP1 geninde patojenik olarak değerlendirilen homozigot c.559C>T (p.Arg187Ter) varyantı saptandı. Birinci derece kuzen olan anne ve babaya yapılan moleküler analiz ile onların da aynı varyantı heterozigot olarak taşıdıkları belirlendi. Olgu2: 1 yaşında kız hasta nöromotor gerilik, hipotoni, mikrosefali ve opere konjenital katarakt bulguları ile başvurdu. Krayal MR görüntülerinde cerebral atrofi ve corpus callozum hipoplazisi saptandı. Sanger sekans analizinde RAB3GAP1 geninde patojenik olarak değerlendirilen c.520 C>T (p.Arg174Ter) varyantı saptandı. Birinci derece kuzen olan anne, baba ve ağbinin aynı varyantı heterozigot olarak taşıdıkları belirlendi. Varyantlar gnomAD and Human Gene Mutation Database veritabanlarında saptanmadı ancak ilk olguda bulunan mutasyon Clinvar veritabanında daha önce bildirilmiştir. Nadir görülen WARBM sendromla ilgili vakaların sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Warburg Micro sendrom, mikrosefali, mikroftalmi

• ***SÖZEL BİLDİRİLER***

S-01 11Q Oktozomisi Saptanan Nadir Aml Olgusu

Özge Güngör¹, Emin Karaca¹, Burak Durmaz¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Erhan Parıltay¹,
Güray Saydam¹, Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ve Hastanesi

Akut miyeloid lösemi (AML), blastların kemik iliğinde biriktiği ve normal kan hücrelerinin üretimine engel olan bir hematopoetik bozukluktur. ABD’de tüm kanser vakalarının %1’i AML’dir. Yeni tanı konan AML hastalarının %50-60’ında sitogenetik anormallik tespit edilmektedir. Bu hastalarda en sık saptanan sitogenetik anormallikler; t(8;21)(q22;q22) (%10), t(15;17)(q24;q21) (%10), İnv(16)(p13q22) (%5)’ dir. Bunların yanında çok nadir görülen yeniden düzenlenmelerin etkisinin anlaşılması hastalığın etiopatogenezinin aydınlatılmasında ve risk gruplarının tespitinde önemlidir. Kromozomal yeniden düzenlemeler günümüzde başlıca konvansiyonel karyotip ve FISH analizi ile çoğu zaman değerlendirilmektedir. Burada sunulan olgu, 79 yaşında, 11 yıldır polisitemi vera (PV) tanısı ile takip edilen kadın hastadır. PV tanısı konulduğunda yapılan laboratuvar bakışında 2016 Dünya Sağlık Örgütü(WHO)’ne göre miyeloproliferatif neoplazmalar için sınıflandırma ve tanı kriterlerinde PV’nin üç ana kriteri (JAK2 V617F mutasyonu pozitif, hemoglobin (Hb) düzeyi 19 g/dl ve hiperselüler kemik iliği) saptanmıştır. O tarihten itibaren hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kullanan hastada hiçbir tromboembolik olay bildirilmemiştir. Laboratuvar değerleri; Hb:9.09 g/dL, lökosit:222600 µL, nötrofil:2930 µL, monosit:8040 µL, trombosit:255000 µL and laktat dehidrogenaz:572 U/L. Periferik yaymada %40 blast saptanan hastadan kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Karyotip sonucu 48,XX,del(5)(q13q33),t(14;21)(q11q22),i(11)(q13.4)x3’tır. Yapılan FISH analizinde KMT2A break apart probu kullanılarak 11q23’de 8 kopya gözlemlendi. Yapılan mikroarray analizinde 11(q13.4-qter) bölgesinde kazanç tespit edildi.AML’de kötü prognoz ile seyreden sekonder myeloproliferatif bozukluk varlığı, KMT2A yeniden düzenlemeleri bu hastada bulunmaktadır ve prognoz beklenildiği gibi kötü seyretmiştir, hasta tanı aldıktan 1 ay sonra ex olmuştur. Burada sunulan 11q oktozomisine sahip olgu, literatürde bilinen ilk vaka olması, genotip ile prognozun değerlendirilmesi ve literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: AML, 11q oktozomisi, Polisitemi Vera

S-02 17P Delesyonun Eşlik Ettiği Agresif Seyirli Lenfoma Olgusu

Samet Yaman¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Merih Kızıl Çakar¹, Mehmet Sinan Dal¹, Fevzi Altuntaş¹, Taha Bahsi²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) lenfomalar içinde %30-40 görülme oranıyla en sık görülendir. Gen ekspresyon profili yapılp, immunhistokimyasal yöntemlerle Germinal Merkez (GM) ve GM orijinli olmayan şekilde ayrımı yapılp takip edilmektedir. GM orijinli olmayan grubun prognozu daha kötüdür. p53 delesyonu tespit edilen olguların daha agresif seyrettiği bildirilmiştir. Biz burada genç yaşta gördüğümüz ve agresif seyreden 17p delesyonlu vakamızı sunacağız. Olgu: Yirmi beş yaşında, eşlik eden hastalığı olmayan kadın hasta beyaz küre yüksekliği (WBC) ve boyunda ele gelen şişlik nedeniyle yönlendirildi. Fizik muayenede aksillada ele gelen 5 cm lenfadenopati ve dalak kot altında 8 cm palpe edildi. Bakılan kan tetkiklerinde WBC: 59320 X10³ hc/uL, Hemoglobın:5,9 gr/dl Trombosit: 131 X10³ hc/uL olarak saptandı. Perifer flow sitometri analizinde hasta kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı aldı. Periferden alınan biyopsi sonucunda DBBHL GM orijinli olmayan tanısı aldı. Kemik iliği biyopsisi KLL ile uyumlu geldi. Hasta tanı anında KLL DBBHL Richter transformasyonu olarak değerlendirildi. Genetik inceleme sonucunda 17 p delesyonu pozitif saptandı. Agresif kliniği olan hastaya 4x R-CHOP kemoterapi (KT) protokolü uygulandı, tedavi sonunda PET-CT görüntülemesinde primer refrakter olarak değerlendirildi. Kurtarma tedavisi olarak R-GDP KT protokolü sonrasında olog kök hücre nakli planlandı. Kurtarma tedavisi esnasında aralıklı febril nütropeni atakları sonrasında tanıdan 6 ay sonrasında sepsis nedeniyle exitus oldu. Tartışma ve Sonuç: p53 mutasyonu birçok kanserde rapor edilmiştir ve genellikle kötü prognoz ilişkilidir. DBBHL’de c-myc,bcl-2 ve bcl-6 her yaşta benzer gözükmele beraber p53 delesyonu yaşla beraber daha sık gözükmetedir (ileri yaşta %62, gençlerde %17). Bizim olgumuzun genç yaşta KLL tanısı olması ve tanı anında Richter formasyonu göstermesi agresif seyir göstergesidir. Bu hastalarda standart tedavi ile başarı şansı düşük olup mümkünse klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Artan genetik tanı yöntemlerinin günlük pratikte kullanımının artmasıyla tedavilerin bireyselleştirilmesi başarı oranlarını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: DBBHL, p53 mutasyonu, 17p delesyonu

S-03 Ailesel Kanser Yatkınlık Sendromlarında Multigen Panel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Gülay Güleç Ceylan¹, **Saide Betül Arslan Satılmış**², Büşranur Çavdarlı², Cavidan Nur Semerci Gündüz³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi

²Ankara Şehir Hastanesi

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi

Giriş Ailesel kanser yatkınlık sendromlarıyla ilgili, gün geçtikçe daha çok gen tanımlanmaktadır. Ayrıca spesifik bir fenotiple ilgili genin farklı fenotiplerle ilişkisi de ortaya konmaktadır. Bu nedenle germline kanser yatkınlık sendromlarının genetik etiyojisinin belirlenebilmesi için farklı gen panelleri çalışılmaktadır. Özellikle meme-over ailesel kanser sendromu ve kolorektal ailesel kanser sendromunda rehberlerin ışığında hedefli paneller çalışılmaktadır. Ancak bu panellerde patojenitenin tespit edilememesi veya ailede ikiden fazla sistemi etkileyen kanser öyküsü olması, kesin bir sınıflandırma yapılamaması durumunda daha geniş panellerin çalışılması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde kalıtsal kanser yatkınlıkları için yapılan hedef genleri içeren kapsamlı bir panelin sonuçlarının klinik ve moleküler özelliklerini bildirmektir. Materyal/Metod Mart 2019-Temmuz 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezine başvuran, kendisinde ve ailesinde birden fazla sistemi etkileyen farklı solid tümör öyküsü olan veya meme-over kanseri nedeniyle BRCA1/2 dizi ve delesyon/duplikasyon analizi yapılmış olup patojenite saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 61 genden oluşan NGS-Ailesel kanser paneli periferik kandan elde edilen DNA ile çalışılmıştır. (AIP, APC, ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, CTNNA1, EPCAM, FAM175A, FANCC, FLCN, GALNT12, GEN1, GPC3, GREM1, HOXB13, MEN1, MET, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NTHL1, PALB2, PALLD, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RET, RINT1, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53, VHL, XRCC2/Qiagen®-CDHS-13974Z-2393). Bulunan varyantlar ACMG-2015 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bulgular 94 hastanın 25'inde (%26.5) hastalığın etiyojisinin açıklayan patojenik varyant tespit edildi. Bunların 4'ü ilk defa görülen mutasyonlar olup şu ana kadar literatürde bildirilmemiştir. 40 hastada (%42,5) klinik önemi bilinmeyen varyant saptanırken, 29 hastanın (%30.8) sonucu normal bulundu. Toplamda 13 gende [TP53(4), CHEK2(3), MSH2(3), MUTYH(3), MLH1(2), SDHB(2), VHL(2), BLM, BRCA2, MRE11, MSH6, PTCH1, RAD51D] kliniği açıklayan varyantlar saptandı. Patojenik varyant tespit edilen hastaların birinde birleşik heterozigot (MUTYH), birinde homozigot (MSH2) mutasyon saptanırken, diğer 23 hastada etkili olan varyantlar heterozigot olarak görüldü. Tartışma-Sonuç Ailesel kanser sendromlarında moleküler tanı; prediktif tanı, aile taraması, hastanın takibi ve profilaktif cerrahi işleme yönlendirilebilmesi için önem arz etmektedir. Fenotipe göre hedef genleri içeren panellerin seçilmesi hastaların daha kısa zamanda moleküler tanı almasını sağlayacaktır. Atipik fenotipik özellikler gösteren veya tek gen hedefli çalışmalar ile etiyojinin aydınlatılamadığı durumlarda geniş multigen panellerinin çalışılması tanıya katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel kanser, NGS

S-04 Akut Miyeloid Lösemide İyi Prognostik Sitogenetik Belirteçlere Ek Kromozomal Anomaliler

Sevgi Işık¹, Hava Üsküdar Teke²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML) genetik açıdan heterojen, agresif bir lösemi tipi olarak bilinmektedir. Akut myeloid lösemide tekrarlayan sitogenetik anomalilerin prognostik önemi bilinmektedir ve AML sınıflandırması bu anomalilere göre yapılmaktadır. Kromozomal anomalilerden t(15;17), t(8;21) ve inv (16) iyi prognostik sitogenetik marker olarak kabul edilmektedir. Bu anomalilere ek sitogenetik anomaliler (ESA)'de sıklıkla tespit edilmektedir. En sık gözlenen anomaliler arasında trizomi 8 (+8), Y cinsiyet kromozom kayıpları (LOY/X) ve trizomi 22 (+22) yer almaktadır. Biz de çalışmamızda t(15;17), inv(16) veya t(8;21) pozitif olgularda saptanan ESA'ların sıklığını ve prognostik etkilerini araştırmayı amaçladık. Materyal ve yöntem: 2004-2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan ESOĞÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.'na yönlendirilen AML olgularına ait konvansiyonel sitogenetik ve FISH raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar: Konvansiyonel sitogenetik ve FISH sonucunda t(15;17), t(8;21) veya inv(16) pozitif 79 olgu tespit edilmiştir. Bu hastalardan 19'ünde (%24,05) ESA saptanmıştır (Tablo 1). Olgularımızda saptanan en sık ESA'lar LOY (5/19, %26.31), +8 (4/19, %21.05) ve del(9)(q21) (2/19, %10.5)'dir. Klinik bulgularına ulaşılabilen, ESA saptanan hastalar değerlendirildiğinde; 19 olgunun blast oranının %22-94 arasında değiştiği, tedavi yanıtları açısından 16/16'sından (%100) tam yanıt alındığı ve 12/14'ünün (85,71) ise tam remisyonda olduğu verisine ulaşılmıştır. Ayrıca 10/18(%55.55) hematopoietik kök hücre transplantasyonuna (HKHT) yönlendirildiği ve 6/19'sinin (%31.57) ex olduğu gözlenmiştir. Son olarak 3/18'ünde (%16.66) nüks meydana geldiği ve tedavi değişikliği olduğu saptanmıştır. Tartışma: Literatürde AML hastalarında en sık saptanan ESA'ların cinsiyet kromozom kayıpları ve delesyonları,+8, del7q/-7, del9q21, +21, +22 ve bazı kromozom translokasyonlar olduğu belirtilmiştir. Bizim verilerimizin de ensık saptanan ESA'lar açısından literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Literatürde ESA'ların OS, blast oranı, tedavi yanıt ve tam remisyon gibi parametreler üzerinde olumsuz yönde etkileri olmadığı belirtilmiştir. Fakat bu ESA'lardan, TS genlerin kaybına neden olan del(9q) anomalisine sahip hastaların olumsuz prognoz gösterdiği belirtilmiştir. Olgu grubumuzda ise blast oranı, HKHT ve ex olan hasta oranının yüksek olmasına rağmen, hastalardaki tam tedavi yanıtının/remisyonunun olması ek anomalilerin prognoza olumsuz bir katkı göstermediğini destekler niteliktedir. Del(9)(q21)'e sahip hastaların sayısının az olması nedeniyle, prognoza etkisi konusunda net veri elde edilememiştir. Ancak del(9)(q21) saptanan 2 hastanın (olgu 14 ve 15) blast oranları yüksek olmasına rağmen, her iki hastadan da tam tedavi yanıtı/remisyon sağlanmıştır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda sitogenetik yöntemlerin ESA'ları saptamada altın standart olduğunu ve bu ESA'ların prognostik önemlerinin tanımlanmasının hastalık izleminde önemli bir avantaj sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: AML, Sitogenetik, Prognostik aberasyonlar

Tablo 1: AML tanılı olgularda saptanan SA ve ESA

Olgu no	Cinsiyet /Yaş	Karyotip	Tedavi yanıtı	Blast oranı (%)	HKHT bilgisi	Ex bilgisi	TR
1	K/62	47,XX,inv(16)(p13q22),+mar[8]/46,XX,inv(16)(p13q22)[12]	AD,4 kons, TY	90	(-)	Sağ	(+)
2	E/61	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[10]	AD,1 kons, TY	70	Allojenik	Sağ	(+)
3	E/62	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[16]/46,XY[6]	AD,4 kons, TY	62	(-)	Sağ	(+)
4	E/33	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[12]/46,XY[3]	AD,4 kons, TY	33	(-)	Sağ	(+)
5	K/24	45,X[2]/46,XX,del(X)(q12),t(8;21)(q22;q22)[3]/46,ide m, del(11)(p?) [1]/46,XY[4]	AD,4 kons, TY, nüks	44	Allojenik	Ex	Ex
6	E/47	46,XY,inv(11)(p14;12),t(15;17)(q22;q11)[10]/46,XY[10]	AD,4 kons, TY	90	Otolog	Ex	Ex
7	K/37	46,XX,t(3;22)(q?;22?),t(8;21)(q22;q22)[10]	AD,4 kons, TY	60	(-)	Sağ	(+)
8	K/42	46,XX,der(11)t(11;16)(q23;p13),der(16)inv(16)(p13q22)t(11;16)(q23;p13)[22]/47,XX,sl,+22[3]	AD,2 kons, TY	80	Otolog	Sağ	(+)
9	K/36	47,XX,inv(16)(p13q22),+21[15]/48,XX,inv(16)(p13q22),+21,+mar[5]	AD,2 kons, TY	61	Allojenik	Sağ	(+)
10	E/77	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[12]/46,XY[3]	Bilgi yok	Bilgi yok	Bilgi yok	Ex	Ex
11	K/42	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[1]/47,sl,+8[24]	AD,2 kons, TY	50	Allojenik	Ex	Ex
12	E/65	46,XY,der(12)del(12)(q?),t(15;17)(q22;q11),der(18)add(18)(p?) [11]/46,XY[6]	APML,3 kons, TY	56	(-)	Sağ	(+)
13	E/58	46,XY,t(15;17)(q24;q21)[5]/47,XY,sl,+8[6]	APML tedavisi bitmedi	94	(-)	Ex	Ex
14	E/24	46,X,-Y,+8,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q21)[9]	AD,2 kons, TY	80	Otolog	Sağ	(+)
15	E/45	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q21)[4]/46,XY[5]	AD,4 kons, TY	85	Allojenik	Ex	(+)
16	E/42	45,X,Y,der(8)t(8;21)(q21;q22)t(8;5;21;4)(q21;q13;q22;q31),der(21)t(8;21)t(8;5;21;4),der(5)t(8;21)t(8;5;21;4),der(4)t(8;21)t(8;5;21;4)[12]/46,XY[2]	2AD,1 kons, TY	22	Allojenik	Sağ	(+)
17	E/58	46,XY,t(15;17)(q24;q21)[5]/47,XY,sl,+8[2],46,XY[1]	APML,3 kons, 2 yıl TY	81	(-)	Sağ	(+)
18	E/49	47,XX,inv(16)(p13q22),+22[8]	Tedavi almadı	65	(-)	Ex	Ex
19	K/47	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[5]/47,XX,sl,+8[2],46,XX[5]	APML, 3 kons, TY	68	(-)	Sağ	(+)

(K: kadın, E: erkek (+): var, (-): yok TY/R: tam yanıt/remisyon, HKHT: hematopietik kök hücre transplantasyonu)

S-05 Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Kromozomal Yeniden Düzenlenmelerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Senol Demir¹, Hamza Polat¹, Ceren Alavanda¹, Zeynep Başer¹, Esra Dirimtekin², Esra Arslan Ateş¹, Tayfur Toptaş³, Ahmet Arman¹, Pınar Ata¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Erişkin yaşta en sık görülen lösemi tipi olan Akut Myeloid Lösemi (AML), kemik iliğindeki myeloid kökenli blastların kontrolsüz proliferasyonu sonrası halsizlik, anemi, diş eti kanamaları, enfeksiyona yatkınlık gibi klinik tabloyla karşımıza gelen hematolojik malignitelerden biridir. Myeloid kökenli lösemilerde kromozomal yeniden düzenlenme/ sayısal anormalliklerin tespiti hastalık prognozu, rekürrens ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu çalışmamızda, Eylül 2020 ile Kasım 2021 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Anabilim Dalımıza başvuran 63 AML hastasının kemik iliği materyallerinde kromozomal yapısal ve sayısal değişikliklerin analiz sonuçları tartışılmaktadır. Hastaların kemik iliği aspirasyon materyali uygun Kreatech probu kullanılarak del 5q, del 7q, monozomi/trizomi 7-8, t(15;17), t(8;21), t(9;22), inv16, del 11q23, del20q13 açısından analiz edildi. İnceleme sonucunda başvuran 35 erkek(%55) 28 kadın (%45) hastadan oluşan, en küçüğü 1 yaşında en büyüğü 76 yaşında olan (ortalama yaş 39.5) 63 AML hastasının analiz edilen 71 örnek sonucunun aşağıdaki şekilde olduğu tespit edildi; Beş hastada monozomi saptandı (%7) (5.,7.,8.,9. ve 21. Kromozom monozomisi). Monozomi 8 saptanan hasta tedaviye çok dirençliydi ve 37 yaşında ex oldu. Onbeş hastada trizomi saptandı (%23). Bu hastaların 6'sında trizomi 8 (%9) 4'ünde ise trizomi 21 (%6) saptandı. Beş hastada delesyon saptandı (%7) (3 hastada 20q12 del, 1 hastada 5q del, bir hastada 7qdel) 7 hastada translokasyon saptandı (%11). (6 hastada t(9;22) (%9),1 hastada t(8;21)) Dokuz hastada yeniden düzenlenme (%14) (bu hastaların 6'sında 11q23(MLL) bölgesinde yeniden düzenlenme (%9)) saptandı. Sonuç olarak incelenen örneklerimizde trisomi 8'in en sık gözlenen kromozomal anomali olduğu takiben trizomi 21'in sık olduğu saptandı. Trizomi 8'e sahip hastaların klinik seyrinin kötü olduğu gözlemlendi. MLL (11q23) bölgesinde yeniden düzenlenmenin sık olduğu ve klinikte prognoz tayininde etkili olduğu saptandı. t(9;22) translokasyonuna sahip hastaların klinik seyrinin kötü olduğu ve bu hastaların tedaviye dirençli olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: FISH analizi,Akut Myeloid Lösemi,Kromozomal yeniden düzenlenmeler

**S-06 Akut Pro-Myelositik Lösemi Olgusunda Nadir Görülen
T(15;22;17)(Q22;q11.2;q21)**

Bilgesu Ak¹, Emin Karaca², Burak Durmaz², Denis Sabriye Bozer², Mahmut Töbü², Haluk Akın²
¹Ege Üniversitesi
²Ege Üniversitesi Hastanesi

Akut pro-myelositik lösemi, FAB sınıflamasına göre M3, akut myeloid lösemiminin spesifik klinik ve terapötik özelliklerine sahip bir alt tipidir. Bu alt tip t(15;17)(q22;q12) translokasyonu ile karakterize olmasının yanında all-trans-retinoik-asit (ATRA) tedavisine verdiği yanıtla da dikkat çekmektedir. AML-M3'ün ATRA ve kemoterapötik ajanların kombinasyonu ile tedavisi %90'ın üzerinde tam remisyon ve %80'in üzerinde uzun dönem remisyon oranlarına sahiptir. Halsizlik, yorgunluk ve peteşiyal döküntü şikâyetiyle başvuran, özgeçmişinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon hariç bir özellik bulunmayan 79 yaşında erkek hastada geleneksel sitogenetik yöntemler (Şekil 1) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) (Şekil 2) yöntemleriyle t(15;22;17)(q22;q11.2;q21) translokasyonu saptanmıştır. AML-M3 tanısı konan hasta ATRA ve idarubisin tedavisine tam yanıt vermiştir. Bu üç yönlü translokasyon literatürde daha önce sadece bir kere tanımlanmış nadir bir olgu olup, literatüre katkı amacı ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: akut myeloid lösemi, aml-m3, atra, translokasyon, t(15;17), 3'lü translokasyon



Figure 1. Cytogenetic analysis showing t(15;22;17)(q22;q11.2;q21),

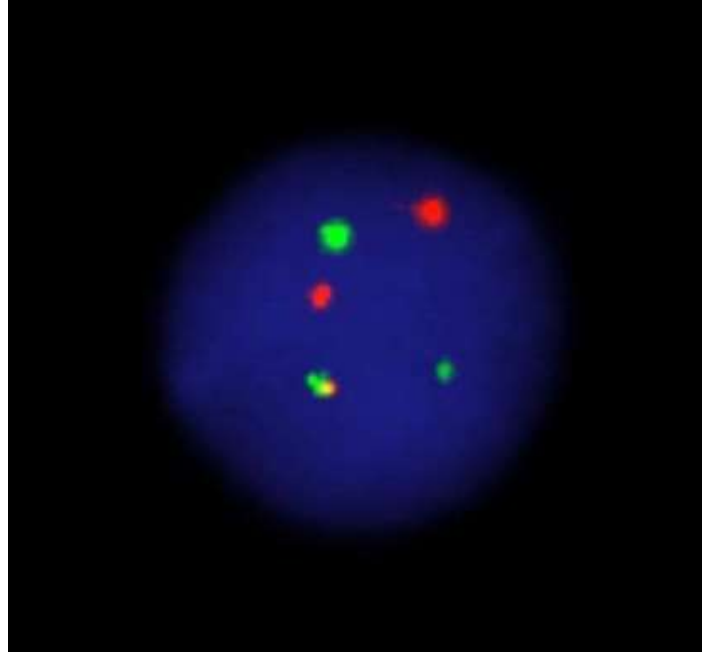


Figure 2. Dual-color FISH analysis with PML-RARA specific probes 15q22(red) and 17q21(green) showing fusion signal on the APL cells.

S-07 Akut Promyelositik Lösemi Olgusunda Nadir Görülen Karyotip: Derivatif İzokromozom 17

Tuğçe Pınar Köseoğlu¹, Neslihan Andıç², Beyhan Durak Aras¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ-AMAÇ Akut promyelositik lösemi (APL)’nin, t(15;17) ile karakterize olduğu ve bu aberasyonun iyi prognostik sitogenetik marker olarak kabul edildiği bilinmektedir. İlgili tanıda t(15;17)’nin genellikle klasik tip translokasyonu görüldüğü bilinmekte olup, bazı olgularda ise ider(17q)(q10)t(15;17)(q24;q21) geliştiği görülmektedir. Oluşan derivatif kromozomun etkisiyle TP53 kaybının meydana geldiği ve PML-RARA transkriptinin overekspresyonuna sebep olduğu bilinmektedir. Biz de anabilim dalımızda ider(17q)(q10)t(15;17)(q24;q21) ve trizomi 8 saptanan bir olguyu tartışmayı amaçladık. MATERYAL-METOT Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji BD.’dan Tıbbi Genetik A.D’na yönlendirilen AML tanılı olgunun kemik iliği örneği 24 ve 48 saatlik olmak üzere 2 farklı besiyerinde kültüre bırakılmış olup, ardından G bantlama yöntemi ile boyanarak konvansiyonel sitogenetik analizi yapılmıştır. Moleküler sitogenetik çalışmalarında ise t(15;17) ve TP53 ‘ü hedefleyen probler (XL t(15;17) DF, MetaSystems Probes, XL TP53/17cen, MetaSystems Probes) kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. SONUÇLAR Sunulmakta olan olgumuzun kemik iliği örneğinde gerçekleştirilen konvansiyonel sitogenetik analiz sonuçlarına göre 15 ve 17. kromozomların uzun kolları arasında karşılıklı bir translokasyon saptanmıştır. Ancak 17. kromozomun kısa kolunun kayıp olduğu ve izokromozom olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca t(15;17)’ye ilave olarak da trizomi 8 varlığı gözlenmiştir. Yapılan FISH çalışmalarının sonuçları da bu verileri desteklemekte olup, konvansiyonel ve moleküler sitogenetik sonuçları ISCN’e göre de aşağıda belirtildiği şekilde raporlanmıştır. FISH analiz sonucu; nuc ish(PML,RARA)X4(PML con RARAx3)[200/453]/(PML,RARA)X3(PML con RARAx2)[60/453] nuch ish (D8Z1x3)[110/340], (TP53x1,D17Z1x2)[150/350] Konvansiyonel sitogenetik analiz sonucu;

46,XY,t(15;17)(q24;q21)[2]/47,XY,+8,der(15)t(15;17)(q24;q21),ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21)[16] TARTIŞMA Akut promyelositik lösemi genellikle 15 ve 17. Kromozomların uzun kollarında gerçekleşen resiprokal translokasyon sonucu RARA ve PML genlerinin bir füzyon gen oluşturarak füzyon gen ürünlerinin oluşması ile karakterize bir hematolojik malignitedir. i(17)(q10) ise bölünme hatalarından kaynaklı kromozomun bir kolunun duplike olması ile oluşan bir anomalidir. i(17)q(10) hematolojik malignitelerde sıklıkla kronik miyeloid lösemi (KML) olgularında blast fazında karşımıza çıkmakla birlikte düşük sıklıkta da olsa MDS/MPN ve AML olgularında da görülebilmektedir. Altında yatan mekanizma henüz açıklanamamış olmakla birlikte literatürde dünya genelinde yalnızca 85 olguda raporlanan ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21) anomalisi APL ‘de yaklaşık olarak %1 oranında sekonder sitogenetik anomali olarak belirtilmektedir. İlgili anomali hastaların tedaviye yanıtız olması ve kısa OS ile ilişkilendirilmiş ve kötü prognostik marker olarak kabul edilmiştir. t(15;17)’ye ek olarak olguların %40’ında trizomi 8 gözlenebilmektedir. Ancak bu anomalinin prognostik bir etkisi olmadığı belirtilmektedir. Bizim raporladığımız olgu şuan tedavi görmekte olup, klinik seyirinin takibi yapılmaktadır. Literatür verileri doğrultusunda ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21) anomalisinin özellikle TP53 geninin kaybına ve PML/RARA transkriptinin overekspresyonuna sebep olması nedeniyle kötü prognostik etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Nadir gözlenen bu anomalinin klinik etkilerinin net şekilde ortaya koyulması ve mekanizmasının açıklanması için daha fazla olgu raporuna ihtiyaç vardır. Ayrıca olgumuzda karşılaşılan tüm anomalilerin konvansiyonel ve moleküler sitogenetik yöntemler ile

hızlıca tespit edilmiş olması sitogenetik yöntemlerin hala altın standart olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: APL, Sitogenetik, ider(17)(q10)t(15;17)

S-08 All Tanısı Alan Olgularda Tekrarlayan Kemik İliği Örneklerinde Saptanan Hiperdiploidinin Değerlendirilmesi

Burak Aşcıoğlu¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Nihal Karadaş², Deniz Yılmaz Karapınar², Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağının en sık görülen kanseridir. ALL, sınıflamayı, prognozu ve tedaviyi etkileyen birden çok genetik değişikliğin bulunduğu heterojen bir hastalıktır. ALL olgularında hiperdiploidi, t(9;22)(BCR-ABL), t(12;21)(ETV-RUNX1), MLL yeniden düzenlemeleri gibi yapısal ve sayısal kromozom anomalileri bulunmaktadır. ALL’li çocukların yaklaşık olarak % 25’inde hiperdiploidi görülmektedir. Lösemik hücrelerde normalden fazla kromozom sayısının bulunması durumu olan hiperdiploidi (51-65) sıklıkla B hücreli ALL olgularında görülür ve sitogenetik ve FISH ile tespit edilebilir. Hiperdiploidi saptanan çocuk hastaların prognozlarının iyi olduğu bilinmektedir. Burada sunulan olgu serimizde, 7-18 yaş aralığında 12 hasta çocukluk çağı ALL tanısı almış olup değerlendirilen sitogenetik ve FISH tetkiklerinde başlangıçta hiperdiploidi görülmeyip, tedavi sürecinde tekrarlayan kemik iliği örneklerinde hiperdiploidi gelişimi görülmüştür. Tanı anında hiperdiploidi saptanmayan ancak sonraki takip kemik iliği örneklerinde saptanması durumu literatürde net olarak açıklanmamaktadır. Bu olguların tedaviye yanıtı ve prognozu değerlendirildiğinde, olumlu bir süreç izledikleri ve prognozlarının iyi olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak nadir görülen bu durumun, daha çok olgu ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: ALL, Hiperdiploidi

S-09 Bernard-Soulier Sendromu: Gp1Ba Geninde Novel Mutasyon Saptanan İki Olgu

Mikail Demir¹, Fırat Özçelik¹, Veysel Gök², Serhat Çelik³, Alper Özcan², Muzaffer Keklik³, Ekrem Ünal², Munis Dündar¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Bernard-Soulier sendromu, plateletlerdeki GPIb-IX-V kompleksindeki defektlere bağlı oluşan kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. Öne çıkan bulgular dev plateletler, trombositopeni ve uzamış kanama zamanıdır. Hastalığın prevalansı yaklaşık 1/1 000 000'dir. GP1BA, GP1BB ve GP9 genlerindeki patojenik varyantlar hastalığa neden olur. Çoğu olgu otozomal resesif kalıttır. FOXP1 sendromu, forkhead box protein 1 (FOXP1) genindeki patojenik varyant veya delesyonlara bağlı oluşan, entelektüel yetersizlik, dismorfik bulgular, motor gelişim geriliği, otizm spektrumu bulguları ile karakterize oldukça nadir bir hastalıktır. Bu zamana kadar 100'den fazla hastanın bildirildiği bu sendrom, otozomal dominant kalıtım gösterir ve genellikle de novo varyantlara bağlı oluşur. Olgu 1: 20 yaşında erkek hasta, uzamış burun ve diş eti kanamaları nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Hastanın bir yaşından itibaren başlayan kolay morarma ve burun kanaması şikayetleri mevcuttu. Trombositopenisi olan hastanın periferik yaymasında dev trombositler saptandı. Ayrıca akım sitometri testinde ise CD42 oranı %0 tespit edildi. Olgu 2: 14 yaşında kız hasta küçük yaşlardan itibaren dismorfik yüz görünümü, psikomotor gelişme geriliği ve trombositopeni nedeniyle takip edilmekteydi. Boy kısalığı (<3p) olan hastanın psikometri testi 4 yaş ile uyumluydu. Periferik yaymada ise dev trombositler görüldü. 12 yaşında ergenliğe giren hastanın uzamış mens kanamaları mevcuttu. Makrotrombositopeni sendromu ön tanısı ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle kliniğimize refere edildi. Olgulara Bernard-Soulier sendromu (makrotrombositopeni sendromları) ön tanısı ve olgu 2'deki nörogelişimsel geriliğin araştırılması amacı ile klinik ekzom sekanslama yapıldı. Yapılan analizlerde her iki hastada da GP1BA geninde c.1591dupC (p.Leu531Profs*86) frameshift varyantı homozigot olarak saptandı (NM_000173). Bu değişiklik, GP1BA geninde prematür stop kodonu oluşturan, daha önce sağlıklı insanlarda bildirilmemiş novel bir varyanttı. Olguların fenotipi spesifik olarak Bernard-Soulier sendromu ile uyumluydu. Varyant bu sebeple patojenik olarak değerlendirildi. Varyantlar Sanger dizileme ile doğrulandı. Olgu 2'de ayrıca FOXP1 geninde heterozigot frameshift c.1240_1241del (p.Leu414Aspfs*45) varyantı tespit edildi (NM_001244808). Varyant, daha önce literatürde FOXP1 sendromu ile etkilenmiş hastalarda bildirilmiş patojenik bir değişiklikti. Aileye yönelik yapılan Sanger dizileme sonucunda varyantın de novo olduğu konfirme edildi. Bu bildiri ile Bernard-Soulier sendromunun moleküler etiyojisinde yeni bir varyant tanımlıyoruz. Ayrıca bir hastanın birden fazla genetik hastalığa sahip olabileceğini vurgulayarak, klinik ve genetik sonuçları literatürde daha önce birlikte tanımlanmamış olan FOXP1 sendromu ve Bernard-Soulier sendromu ile uyumlu ilk olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bernard-Soulier sendromu, GP1BA geni, FOXP1 sendrom, novel varyant

S-10 Beta Talasemi Ön Tanılı 177 Olgunun Hbb Dizi Analizi Sonuçları: Mutasyon Tipleri Ve Sıklıkları

Pelin Özyavuz Çubuk¹, Mehmet Kocabey²

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Hatay Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

β -talasemi, HBB genindeki patojenik varyantların neden olduğu otozomal resesif bir hemoglobinopatidir. Ülkemizde %2 ile %10 arasında değişen sıklıklarda β -talasemi taşıyıcılığı görülmektedir. Özellikle akraba evliliğinin yoğun olduğu bölgelerde taşıyıcı sıklığı yüksektir. Halen 41 ilde evlilik öncesi tarama programında olan bu hastalıkta, taşıyıcı ve hasta bireyler tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi ile tanı alabilmektedir. Kompleks olgular ve prenatal tanı planlanan ailelere HBB geni diz analizi önerilmektedir. Bu çalışmada 08.02.2021-31.10.2021 tarihleri arasında Haseki Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde HBB geni dizi analizi yapılan 177 ayrı olgunun sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. HBB geninin ekzonları, ekzon-intron kavşakları ve sık mutasyon bildirilen kodlanmayan bölgeleri 3 ayrı primer ile sekanslanmış ve elde edilen varyantlar HbVar ve Ensembl veri tabanları kullanılarak tanımlanmıştır. Bunların 8'i prenatal tanı amacıyla yapılmış olup, 4 koryon villus örneği, 4 aminon sıvısı incelenmiştir. İncelenen 169 periferik kan örneğinin 88'inde varyant tespit edilmiştir. Olguların 20'sinin homozigot, 7'sinin birleşik heterozigot ve 47'sinin heterozigot varyant taşımakta olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda HBB geninde 101 farklı allelde 17 farklı varyant saptanmış olup; en sık saptanan varyant, diğer yapılmış çalışmalara benzer şekilde IVS-I-110 G>A varyantıdır. (%29.7). Bunu sırasıyla cd44-C (%18.8), cd8-AA (%13.8), IVS2-1G>A (%7.9), IVS-I-1 (%4.3) varyantları takip etmektedir. En sık saptadığımız 4 varyant, saptanan tüm varyantların %70'ini oluşturmaktadır. Varyant çeşitliliği ve bu varyantların kliniğe olan etkilerinin değişken olması sebebiyle, β -talasemide genotip fenotip korelasyonu çok komplekstir. HBB genindeki varyantların doğru tanımlanması, genetik danışma ve fenotipin öngörülebilmesi açısından önem arz etmektedir. Olguların klinik bulgular ve biyokimyasal sonuçlar ile birlikte değerlendirilmesi ve fenotipin uyumsuz olması durumunda ek testler uygulanması önerilmektedir. Merkezimizde elde edilen sonuçlarda; saptanan varyantların Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar ile benzer sıklıkta ve heterojen bir dağılımda olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: β -talasemi, HBB, hemoglobinopati

S-11 Biallelik Rasa3 Mutasyonu Tespit Edilen Kemik İliği Yetmezlikli Olgu

Akif Ayaz¹, Yöntem Yaman², Nihan Bayram², Aslı Güner Öztürk Demir³, Elçin Yüksel³,
Burcu Dünder³, Erdal Fırat Çaralan³, Murat Elli²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü

³İstanbul Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

13q34 kromozomal lokalizasyonda yer alan ras P21 protein activator 3 (RASA3) geni, güncel bilgiler ışığında, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) kaynağında herhangi bir fenotip ile ilişkilendirilmemektedir. “GTPase-activating protein 1 family, Inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate-binding” isimli proteini kodlayan bu gen, normal RAS p21'in GTPaz aktivitesini uyarmaktadır. Biallelik RASA3 mutant fare modellerinde, kemik iliği yetmezliği gözlenmiştir. Bu durumun, eritropoezin bozulması ve periferik hücre yıkımları ile gerçekleştiği iddia edilmişse de hala belirsizliğini korumaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, RASA3 mutasyonlarının hücre döngüsünü etkilediği ve reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olduğu yönündedir. Anemi, nötropeni, trombositopeni, büyüme geriliği ve kısa boy bulguları nedeni ile 5,5 yaşındaki kız olgudan alınan kemik iliğinden sitogenetik analiz, 5q31, 7q31, 20q12, 11q23, 7. ve 8. kromozom anöploidi FISH çalışması yapıldı. Sonuçların normal tespit edilmesi üzerine, etiyolojinin tespitine yönelik tüm ekzom analizi (WES) planlandı. Anemi, nötropeni, trombositopeni, büyüme geriliği, kısa boy, kemik iliği yetmezliği bulguları ile yapılan analizlerde şüpheli bir varyant gözlenmedi. Ancak anne ve baba arasında yakın akrabalık bulunması nedeni ile homozigot varyantlara odaklanıldı ve RASA3 geninde homozigot bir varyant tespit edildi. Tespit edilen varyant sağlıklı popülasyonda homozigot formda gözlenmemekle birlikte, bu varyantın in silico analiz gereçlerinin yüksek bir çoğunluğu hasar yapıcı olarak sınıflandırmaktadır. In-house veri tabanımızda da yer almayan bu değişim için, ikiz kardeşi de dahil olmak üzere aile çalışmaları yapıldı ve otozomal resesif kalıtım modeli ile uyumlu bir segregasyon gözlemlendi. RASA3 geni ile ilgili yakın geçmişte yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, hastamızın anemi, nötropeni, trombositopeni bulguları mevcuttu. Bu nedenle, RASA3 geni biallelik mutasyonlarının kemik iliği yetmezliği için güçlü bir aday gen olduğunu iddia ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: RASA3; Kemik İliği Yetmezliği; Ras GTPaz aktive edici protein; Anemi; Trombositopeni; Nötropeni

S-12 Bilgisayar-Tabanlı Bulanık Mantık Yöntemi Kullanılarak Brca-Negatif Kalıtsal Meme Kanseri Klinik Ve Varyant Risk Değerlendirmesi

Niyazi Şentürk¹, Pembe Gizem Volkan², Gülten Tuncel³, Berkcan Doğan⁴, Lamiya Aliyeva⁴, Mehmet Sait Dünder⁵, Şebnem Özemri Sağ⁴, Gamze Mocan⁶, Şehime Gülsün Temel⁴, Munis Dünder⁷, **Mahmut Çerkez Ergören**⁸

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Lefkoşa, Kktc

²Akın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kktc

³Yakın Doğu Üniversitesi, Desam Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, Kktc

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁵Abdullah Gül Üniversitesi, Mühendislik Ve Yaşam Bilimleri Enstitüsü, Elektrik Ve Bilgisayar Bilimleri Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁶Akın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kktc

⁷Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁸Akın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kktc

Kanserde erken tanı, hastanın hızlı ve doğru tedaviyi almasında ve zamandan tasarruf edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı, MATLAB üzerinde meme kanseri ile ilişkili farklı gen varyasyonlarına sahip bireylerde bulanık mantık sistemi kullanarak BRCA-negatif kalıtsal meme kanserinin erken klinik tanı ve varyant risk skorları için yazılım geliştirmektir. Genel olarak incelenen 488 hastanın sadece 90'ında BRCA genlerinde patojenik önemi olan herhangi bir varyant saptanmamıştır. MATLAB programı, BRCA-negatif herediter meme kanseri klinik ve varyant risk değerlendirmesi için uyumlu hale getirilmiş Mamdani'nin bulanık mantık modeli üzerinden tasarlanmıştır. Çalışmada, 18 kalıtsal meme kanseri ile daha önce ilişkilendirilen gen varyasyonları değerlendirilirken, kalıtsal meme kanseri klinik tanısını güçlendirecek 16 farklı risk faktörü kullanılmıştır. farklı hastalar için farklı derecelerde farklı olasılıklar sunulmuştur. Sisteme daha önce tanıtılmayan altı farklı doğrulama hastası seçilerek sistemin güvenilirliği ölçülmüştür. Sonuç kodları, beş farklı gen varyantı için iki benign varyant için 0.25, iki VUS varyant için 0.5 ve iki patojenik varyant için 0.92 olarak elde edilmiştir. Tasarladığımız modelden elde edilen doğruluk oranı yaklaşık %93 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç sistemin yaptığı tahminlerdeki hata payının 0.069 gibi çok küçük bir değer olduğunu göstermektedir. Bu oranlar sistemi eğitirken kullanılan verilerin tutarlı ve bu sistemin yaptığı tahminlerin güvenilir olduğuna kanıt niteliği taşımaktadır. Bulanık mantık vb. yapay zekâ yaklaşımları sağlık hizmetlerinde kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen, klinik veriler kullanarak genetik varyant verilerinin risk değerlendirmesini yapan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, tasarladığımız yapay zekâ yazılımının, gelecekte özellikle BRCA-negatif kalıtsal meme kanserlerinde erken tanı ve risk değerlendirilmesinde öncü olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: kalıtsal meme kanseri; BRCA1; BRCA2; varyasyon; yapay zeka; bulanık mantık

S-13 Brca1/2 Negatif Meme-Over Kanseri Tanılı Olgularda Çoklu Gen Panelinin Etkinliğinin Retrospektif İncelenmesi

Ceren Alavanda¹, Esra Arslan Ateş², Hamza Polat¹, Şenol Demir², Esra Dirimtekin², Zeynep Münteha Başer², Bilgen Bilge Geçkinli¹, Ahmet İlter Güney¹

¹Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Kalıtsal meme-over kanseri (HBOC) %10-15 BRCA genleri ile ilişkili olmakla beraber, BRCA-negatif hastalarda da genetik etyolojiyi aydınlatmak hem hasta takibinde hem de hastanın aile bireylerinin taranması ve genetik danışma verilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle son yıllarda BRCA1/2 mutasyonu saptanmamış hastalarda, HBOC ile ilişkilendirilmiş başka genler yaygın olarak taranmaktadır. Amaç: BRCA genlerinden herhangi birinde patojenik tek nükleotid değişimi veya kopya sayısı değişimi saptanmamış olan meme ve/veya over kanseri olan olgularda çoklu gen panel testlerinin etkinliğini ve mutasyon saptanma oranını retrospektif olarak değerlendirmek ve Türk toplumunda BRCA dışı genlerin mutasyon sıklığını belirlemektir. Yöntem: Aile öyküsünde farklı kanser türleri bulunan veya kendinde birden fazla kanser tanısı olan veya BRCA genlerinde patojenik varyant saptanmayan meme-over kanseri olguları poliklinikte değerlendirilerek test öncesi genetik danışma verildi. Onam alınan hastalardan DNA izolasyonu sonrası ‘‘Sophia Hereditary Cancer Solution’’ ve ‘‘Sophia Custom Solution CHCS_C_v2’’ kitleri kullanılarak kanser sendromları ile ilişkili genler (ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, TP53, MUTYH, RAD50, RAD51C, RAD51D, PALB2, CDH1, MLH1, MSH2, MSH3, PMS2, MSH6, PIK3CA, PTEN, STK11, XPA, ERCC3, APC, BLM, NBN, MRE11A, PTCH1, AXIN2, NF1) Illumina Nextseq ile dizilendi. Saptanan varyantlar Clinvar, HGMD veri tabanlarında tarandı ve ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı. Bulgular: Çalışmaya 95 kadın ve bir erkek meme kanseri olgusu, 8 aile öyküsünde HBOC olduğu düşünülen olgu, 6 over kanseri tanılı olgu ve 9 birden fazla farklı kanser tanısı olan olgu olmak üzere 119 kişi dahil edildi. Otuz hastada panel genlerinden birinde patojenik varyant (3’ü novel) saptanarak BRCA-negatif hastaların %25’inde genetik etyoloji aydınlatılmış oldu. En sık patojenik varyant saptanan genler sırasıyla CHEK2 (%5,8), ATM (%2), MUTYH (%2) idi. Altmış hastada (%50) panel genlerinin en az birinde VUS saptanarak aile çalışmaları planlandı. En sık VUS saptanan genler; ATM (%8,4), RAD50 (%6,7), CHEK2 (%6,7). Otuz iki (%26,8) hastanın panel çalışması sonucunda herhangi bir VUS veya patojenik varyant saptanmadı. Sonuç: Çoklu gen panelleri BRCA-negatif HBOC olgularında moleküler mekanizmanın aydınlatılması, hastanın ve ailesindeki presemptomatik bireylerin değerlendirilmesi açısından önemli olmakla beraber saptanan VUS’ların değerlendirilmesi kolay olmadığından uygun kriterleri sağlayan hastaların belirlenerek taranması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Meme-over kanseri, HBOC, BRCA, herediter, ATM, CHEK2

S-14 Büyüme Geriliği Ve Pansitopeni Ile Başvuran Ve Nhej1 Mutasyonu Saptanan Bir Olgu

Uğur Gümüş¹, Esra Pekpak Şahinoğlu²

¹Gaziantep Dr Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Kliniği

Giriş: Non-homolog rekombinasyon için gerekli DNA onarım faktörünü kodlayan NHEJ1 geninde mutasyon saptanan, immün yetmezlik, mikrosefali, büyüme gelişme geriliği yanında kemik iliği yetmezliği olan ancak kromozom kırık testleri normal olan bir olguyu nadir olması nedeniyle sunmayı amaçladık. Olgu: 7 yaşında erkek, uzaktan akraba ebeveynlerden miadında doğduğu, solunum yetmezliği nedeniyle kuvöz yatış öyküsü olduğu öğrenildi. 30 aylıkken yürümeye, 3 yaşında kelime söylemeye başladığı ailesi tarafından bildirildi. Hastaneye başvuru tarihindeki antropometrik ölçümlerinin tamamının 3 persentilin altında olduğu hesaplandı. Fizik muayenesinde kaşektik görünüm, burun kökünde genişleme, dar filtrum, mikrosefali, belirgin dudaklar ve geniş ağız, dar alın, posterior yerleşimli kulaklar gibi dismorfik bulgular tespit edildi. Hastaneye ilk başvurusunda tam kan sayımında pansitopenisi olduğu ve makrositozu olduğu görüldü (Hb: 7.6 g/dl, MCV: 95 fl, BK: 1330/mm³ TNS:670/mm³, Tr:140.000/mm³). Periferik yaymada atipik hücre görülmedi. B12 ve folat değerleri normaldi. HbF değeri stres eritropoeze bağlı yüksekti. Kemik iliği yetmezliği ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı, selülarite % 20 saptandı. Belirgin hiposelüler kemik iliği olan hasta aplastik anemi, hipoplastik myelodisplastik sendrom ön tanıları ile izleme alındı. Persentilleri de düşük olan hastanın Diepoksibütan (DEB) testinde kromozom kırığı saptanmadı. Aplastik anemi açısından viral panelleri, DNT(double negatif T) ve PNH (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri) paneli normal saptandı. İmmün yetmezlik açısından periferik kan lenfositlerinde CD19 değeri çok düşük saptandı. İzohemaglutininin yanıtı yoktu. Muayene ve laboratuvar bulguları ve ebeveynlerin akrabalık durumu olguda genetik bir patoloji olduğunu düşündürdü. Bu nedenle yapılan genetik incelemede NHEJ1 geninde homozigot c.169C>T [p.(Arg57*)] (NM_024782.3) değişimi bulundu. Bu değişim, literatürde biri kombine immün yetmezlik nedeniyle, diğeri trombositopeni ve makrositoz nedeniyle takip edilen iki olguda bildirilmişti. NHEJ1 genindeki homozigot patojenik varyantlar, otozomal resesif kalıtım gösteren; mikrosefali, büyüme geriliği ve iyonize radyasyona duyarlılık ile seyreden Severe combined immunodeficiency with microcephaly, growth retardation, and sensitivity to ionizing radiation (OMIM: 611291) fenotipiyle ilişkilendirildiğinden olgunun klinik bulgularını açıkladığı düşünüldü. Sonuç: Literatürde bildirilmiş olan bu değişimi taşıyan diğer olgulardan farklı olarak hastamızda kemik iliği selülaritesinde azalma saptandı ve bu değişim ilk kez görüldü. Büyümesinde ve gelişmesinde gerileme olan, kan sayımı değerlerinde nedeni açıklanamayan, özgün olmayan değişiklikler saptanan olgularda kombine immün yetmezlik bulguları silik de olsa bu fenotipin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme geriliği, hiposelülarite, immün yetmezlik

S-15 Calr Ekzon 9: Retrospektif İnceleme, Yeni Tanımlanan Varyantlar Ve Merkezimizin Deneyimleri

Ahmet Burak Arslan¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Emine Göktaş¹, Ayşe Gül Zamani¹,
Özcan Çeneli¹, Mahmut Selman Yıldırım¹
¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Hastanesi

Giriş

‘Philadelphia Kromozomu Negatif Myeloproliferatif Neoplazmları' (MPN) ile Kalretikülin (CALR) geni 9. eksonundak insersiyon – delesyon değişimleri arasında klinik ilişki gösterilmiştir, fakat 777 nükleotit uzunluğundaki bu ekzonun tamamı hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Materyal Metod

Çalışmamızda, bölümümüze MPN ön tanısıyla yönlendirilmiş hastaların Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile (NEXTflex® Myeloproliferative Disease Amplicon Panel, BiooScientific; Miniseq Sequencing System, Illumina) CALR geni 9. eksonuna yönelik olarak yapılan analiz sonuçları ACMG (American College of Medical Genetics) standartlarına göre yapılan değerlendirmeleri ile birlikte retrospektif olarak incelenmiştir.

Sonuçlar

18 hastada saptanan ve CALR geninde literatüre katkısı olabilecek varyantlar tablo 1'de listelenmiştir.

Tartışma

Literatürde önceki verilerle uygun olarak, ekzon 9'daki bu varyantların çoğunun frameshift varyantlar olduğu izlenmiştir (12/18). 1 ve 3 numaralı varyantlar literatürde iyi tanımlanmış patojenik varyantlardır, ve CALR gen varyantlarının 80% kadarını oluştururlar. Bu durumun Türk toplumunda da benzer olduğu görülmektedir. 1 hastada izlenen 2 numaralı varyant, 3 numaralı varyantın her 2 uçtan 3 nükleotit distaline kaymış versiyonu olup, aynı sonucu oluşturması beklenmektedir. 4 numaralı varyant daha önce gösterilmemiş bir tek nükleotit delesyonu olup, bu hotspot bölgede frameshifte sebep olması nedeniyle patojenik olarak değerlendirilmiştir. 9.ekson içinde bulunmalarına rağmen 5 ve 6 ve 8 numaralı varyantlar inframe delesyon olmaları ve repetitif bir bölgede bulunmaları, 7 numaralı varyant ise daha sağlıklı bireylerde homozigot olarak saptandığından olası benign olarak değerlendirilmişlerdir. 9 numaralı missense varyant ise ilk kez görülmüş bir önemi bilinmeyen varyant olup, üzerine eklenecek literatür bilgileriyle netlik kazanabilir. Bu çalışmada 1) CALR ekzon 9 varyantlarının Türk hastalarındaki dağılımı hakkında bilgi edinilmiş. 2) Yeni bir patojenik varyant saptanmış (varyant 4), 3) 9. ekzon içinde olsalar dahi delesyonların benign olabileceğine dikkat çekilmiş, 4) Bölgedeki missense varyantlarla ilgili literatür eksiği göze çarpmıştır.

Tablo 1

Hasta No	Pozisyon (CALR:)	Rs numarası	Değişim	Değerlendirme	Varyant NO
1	c.1154_1155insTTGTC	rs765476509	Frameshift	P	1
2	c.1095_1140del	rs1450785140	Frameshift	P	2
3	c.1092_1143del	rs1555760738	Frameshift	P	3
4	c.1125del	-	Frameshift	P	4
5	c.1188_1190del	-	Inframe deletion	LB	5
6	c.1092_1143del	rs1555760738	Frameshift	P	3
7	c.1092_1143del	rs1555760738	Frameshift	P	3
8	c.1092_1143del	rs1555760738	Frameshift	P	3
9	c.1154_1155insTTGTC	rs765476509	Frameshift	P	1
10	c.1177_1185del	rs550353351	Inframe delesyon	LB	6
11	c.1142A>C	rs143880510	Missense	LB	7
12	c.1132_1134delGAG	rs573652087	Inframe delesyon	LB	8
13	c.1117G>A	rs771893435	Missense	VUS	9
14	c.1154_1155insTTGCT	rs765476509	frameshift	P	1
15	c.1092_1143del	rs1555760738	Frameshift	P	3
16	c.1092_1143del	rs1555760738	Frameshift	P	3
17	c.1154_1155insTTGTC	rs765476509	Frameshift	P	1
18	c.1142A>C	rs143880510	Missense	VUS	7

S-16 Calr Ve Iki Mpl Mutasyonunun Birlikte Görüldüğü Philadelphia Negatif Miyeloproliferatif Neoplazmalı Türkiye’deki İlk Vaka

Deniz Esin¹, Fahrettin Duymuş², Zeynal Sütürk³, Büşra Göksel Tulgar⁴, Nadir Koçak⁵,
Metin Bağcı⁶

Miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN'ler), philadelphia (ph) kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) veya ph kromozomu negatif MPN'ler olarak ayrılan klonal bozukluklardır.MPN'lerin birçoğu, sitokinden bağımsız proliferatif sinyalleşmeden sorumlu sürücü bir mutasyona sahiptir.Kilit genetik değişiklikler, ph kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemide BCR/ABL1 gen yeniden düzenlenmesini ve ph kromozomu negatif MPN'lerde JAK2/MPL/CALR değişikliklerini içerir.Başlangıçta birbirini dışladığı düşünülse de, son çalışmalar JAK2, MPL ve CALR mutasyonlarının bir arada bulunduğunu bildirmiştir.Birlikte var olan sürücü mutasyonlarının, ortaya çıkmalarının nadir olasılığı göz önünde bulundurulduğunda, sonuçlar üzerindeki gerçek etkisini saptamak güçtür. Burada, bildiğimiz kadarıyla, CALR ve iki MPL mutasyonunun birlikte bulunduğu Türkiye’deki ilk ph kromozomu negatif MPN vakasını sunuyoruz. Lökosit(ortalama:14 K/uL) ve platelet(ortalama:550 K/uL) yüksekliği nedeniyle dış merkezde 2 yıldır takip edilen 48 yaşındaki erkek hasta MPN ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi. Hastanın halsizlik ve yaygın eklem ağrısı şikayetleri mevcuttu. Dış merkezde yapılmış olan kemik iliği biyopsisi normal olarak değerlendirilmişti. Hastanın abdomen BT’si normal olarak raporlanmıştı. Hastada hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanmamıştı. Sedimentasyon ve CRP değerleri normal idi.Moleküler çalışmalar BCR / ABL1 füzyonu ve JAK2 V617F,JAK2 ekzon 12 için negatifti. Hastadan CALR ve MPL mutasyon analizi çalışılması planlandı. Yeni nesil dizileme ile yapılan mutasyon analizi, CALR geninin ekzon 9'unda (p.E395del) ve MPL geninin ekzon 10'unda (p.S505N) ve (p.W515R) olmak üzere iki MPL mutasyonu ortaya çıkardı. Literatürde CALR ve MPL genlerinde çok nadir görülen eş zamanlı mutasyon vakaları bildirilmiş olmakla birlikte Türkiye’deki ph-negatif miyeloproliferatif neoplazmalarda CALR ve MPL genlerinde eş zamanlı mutasyonlar bildirilmemiştir. Bu vaka, CALR ve MPL mutasyonlarının MPN'de birbirini dışlamadığına kanıt oluşturabilir. Sıklıkla kullanılan basamaklı tek gen testi algoritması ve daha az hassas tespit yöntemleri, birlikte var olan mutasyonları olan hastalara ait verilerin elde edilememesine neden olmuş olabilir. Sonuç olarak MPN'de birlikte var olan mutasyonların varlığını ve bu birlikteliklerin klinik önemini anlamak, sınıflandırmak ve optimal tedavi planlaması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: CALR,MPL,EŞ ZAMANLI,SÜRÜCÜ MUTASYON

S-17 Cmmrds Tanılı Olgu Sunumu: Nadir Bir Çocukluk Çağı Kanser Sendromu Ve Psödogen Kaynaklı Tanısal Güçlükler

Esra Arslan Ates¹, Ceren Alavanda², Ahmet İlter Güney³

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ghdm

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

Giriş: Konstitüsyonel hatalı eşleşme tamir defekti sendromu (CMMRDS); hatalı eşleşme tamir (MMR) genlerindeki (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) bialelik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan nadir, agresif seyirli, çocukluk çağı başlangıçlı kanser yatkınlık sendromudur. Erken dönemde tümör spektrumu açısından nörofibromatozis, DNA kırık sendromları gibi kansere yatkınlık yapan diğer sendromlar ile ortak bulguları olması tanıyı güçleştirmektedir. Olgu: Tarafımıza 12 yaş başlangıçlı farklı organlarda tekrarlayan kanser öyküsü nedeniyle yönlendirilen 19 yaşında erkek olgu Tıbbi Genetik polikliniğinde değerlendirildi. Olgu ilk kez 12 yaşında sık diyare ve yan ağrısı şikayetiyle başvurduğu hastanede kolonoskopi sonucunda kolonda polipler saptanmış ve adenokanser tanısı almıştı. Olgunun takibinde 14 yaşında mediastende T-hücreli lenfoblastik lenfoma ve 19 yaşında beyin sapında düşük dereceli glial kitle saptanmıştı. Anne babası arasında akrabalık olan olgunun baba dedesinde mide kanseri dışında ailesinde kanser öyküsü bulunmuyordu. Dış merkezde Lynch Sendromu ön tansıyla PMS2, MLH1, MSH2 genleri Sanger dizileme yöntemiyle analiz edilmiş ve PMS2 geninde heterozigot c.2155C>T (p.Q719X) mutasyonu saptanmıştı. Saptanan mutasyon hastadaki klinik durumunu açıklamadığından hasta ayırıcı tanıları açısından 25 gen içeren geniş herediter kanser sendromu paneli ile yeni nesil dizileme yöntemiyle değerlendirildi. Diğer genlerde olgunun klinik durumunu açıklayabilecek varyasyon saptanmazken, PMS2 geninde saptanan c.2155C>T varyasyonunun PMS2 geninin PMS2CL psödogeni ile yüksek homoloji gösteren ekzon 12’de olduğu dikkatimiz çekti. Varyasyonun fonksiyonel gen üzerindeki durumunu değerlendirmek için olgu ve ebeveynlerinden periferik kandan RNA izolasyonu sonrası cDNA elde edildi. Sadece PMS2 genini amplifiye edecek şekilde PMS2 genine özgün olan ekzon 10 içinden tasarladığımız forward ve ekzon 15 içinden tasarladığımız reverse primerler kullanarak yaptığımız polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonrası elde edilen amplikonlar dizilendi. Olgunun c.2155C>T (p.Q719X) mutasyonunu homozigot, anne ve babanın ise heterozigot olarak taşıdığı ortaya koyuldu. Hasta CMMRDS tanısı ile, ebeveynleri Lynch sendromu tanısı ile takibe alındı. Risk altındaki aile bireyleri genetik test açısından kontrole çağırıldı. Sonuç: PMS2 geninin çok sayıda psödogeni bulunmaktadır. Özellikle PMS2CL psödogeninin PMS'nin 9. ve 11-15. ekzona ait dizisi ile %98’in üzerinde sekans homolojisi göstermesi, bu bölgedeki varyasyonların PMS2 genine özgü primerler kullanılarak analiz edilmesini gerektirmektedir. Bu çalışma ile olgunun, rutin dizileme işlemleriyle heterozigot olarak değerlendirildiği bir varyasyonu genin spesifik olarak değerlendirilmesi ile homozigot olarak taşıdığı ortaya koyulmuş ve psödogenlerin karşımıza çıkardığı tanısal güçlükleri vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: CMMRDS, PMS2, PMS2CL, psödogen

S-18 Covid-19 Pandemisi Dönemindeki Polisitemi Olgularında, JAK2 V617F Mutasyon Oranının Değişimi

İrem Kalay¹

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ: Polisitemia Vera (PV) ön planda eritrositer seri olmak üzere her üç hematopoetik hücre dizisinin aşırı üretimi ile sonuçlanan edinsel bir myeloproliferatif hastalıktır. JAK2 mutasyonu PV’ da %95 oranında ,Esansiyel Trombositoz(ET) ve Primer Miyelofibrozis’ de ise yaklaşık %50-60 oranında pozitif olarak görülmektedir. Covid-19 Pandemisi nedeni ile maske kullanımının artması belli bir derece hipoksi oluşturmakta ve bu durumunda hemoglobin düzeyini arttırdığı düşünülmektedir. Bu çalışmada polikliniğimize JAK2 mutasyon analizi için başvuran polistemi olgularının mutasyon yükünün, pandemi önceki döneme göre değişimin araştırılması planlanmıştır. **METOD:** Bu çalışmaya Covid-19 pandemisi başlamadan önceki bir yıllık periyod olan Mayıs2019 - Nisan2020 tarihleri arasındaki polistemi olguları ile, pandemi sürecindeki Mayıs2020-Nisan2021 tarihleri arasındaki polikliniğimize başvuran 1167 hasta verileri retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastalarda periferik kan örneklerinden izole edilen DNA materyalleri, JAK2 geninin ekzon14 bölgesindeki V617F mutasyon analizi, GENMARK Somatic Mutation Detection Kiti ile Biorad CFX RealTime PCR platformu kullanılarak yapılmıştır. İstatiksel analiz One Sample Chi-Square Test yöntemi ile yapılmıştır. **BULGULAR:** Hastaların 788’i erkek(%67), 376’ı kadın(%33) idi. Pandemi öncesi dönemdeki bir yıllık süreçte JAK2 V617F mutasyonu için başvuran 752 hastanın 121’i pozitif, 18’i cut-off değerine çok yakın bulunmuştur. Pandemi sonrası dönemde ki 416 hastanın 47’si pozitif, 6’sı cut-off sınırlarında bulunmuştur. 1.Grupta JAK2 pozitiflik oranı %16 iken, 2.Grupta bu oran %11 olarak bulunmuştur. **SONUÇ:** Pandemi döneminde hastane erişimininde kısıtlanması ile hasta sayısının azaldığı görülmüştür. İki grup arasında, pandemi sürecinde saptanan pozitiflik oranlarının düşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p< 0,0001). Çalışma sonuçlarına göre, polistemi tanısında hemoglobin cut-off değerlerinin yükseltilmesi, idiyopatik polisitemi ile PV ayırıcı tanısında kullanılan JAK2 V617F mutasyon analizi istemini azaltarak yanlış pozitiflik oranı düşürülebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polisitemi, JAK2, Covid-19

S-19 Diamond-Blackfan Anemisini Taklit Eden Somatik 5Q Delesyonu

Hasibe Nesligül Gönen¹, Şule Ünal², Hande Melisa Acun³, Sultan Aydın Köker⁴, Pelin Özlem Şimşek Kiper⁵, Yeşim Oymak⁴, Volkan Baltacı⁶, Fatma Gümrük², Nurten Ayşe Akarsu¹, Arda Çetinkaya¹

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye

²Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye

³Biyoinformatik Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye

⁴Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir, Türkiye

⁵Çocuk Genetik Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye

⁶Mikrojen Genetik Tanı Merkezi, Ankara, Türkiye

Kazanılmış bir kemik iliği yetmezliği olan 5q delesyon sendromunun patofizyolojisinden 5q33.1 bölgesinde bulunan ve bir ribosomal küçük alt birim proteinini kodlayan RPS14 haployetmezliği sorumlu tutulmaktadır. İleri yaş MDS'lerin başlıca nedeni olan bu sendrom kazanılmış bir ribozomopatidir. Konjenital bir ribozomopati olan Diamond-Blackfan Anemisinde (DBA) ise ribozom ilişkili genlerdeki değişiklikler hastaların yaklaşık %80'inde genetik etyolojiyi oluşturmaktadır. Eritroid serinin etkilendiği konjenital bir kemik iliği yetmezliği olan klasik DBA, hayatın ilk yılında başlayan makrositik anemi ile karakterizedir ve 5q delesyon sendromunun aksine hastalar steroid tedavisine oldukça olumlu yanıt vermektedir. Bu çalışmada klasik DBA olarak izlenen ve 5q delesyonu bulunan bir olgu sunulmaktadır. İlk kez 2,5 aylıkken anemisi saptanan ve ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan etkilenmiş bireye 3 kez kan transfüzyonu yapılmıştır. Bu dönemde başlanan steroid tedavisi ardından yaklaşık 4 yaşına kadar anemisiz izlenmiş, daha sonra tedavi kesilmesine karşın anemi gelişmemiştir. Tüm ekzom dizileme analizinde hastalık sebebi olabilecek bir değişiklik saptanmazken, 8 yaşında yapılan mikrodizin analizinde RPS14 genini içeren 5q31q33 bölgesinde (142310898-154530330) %58 oranında ve 12q21q22 bölgesinde (91343573-93513096) CLLU1 genini içeren %59 oranında mozaik delesyon saptanmıştır. 11 yaşında tekrarlanan mikrodizin analizinde aynı mozaik delesyonlar benzer oranlarda görülmüştür. Aynı yaşta alınan periferik kandan ve kemik iliğinden yapılan karyotip analizinde mozaiklik oranı <%10; kültüre edilmiş ve edilmemiş periferik kandan yapılan FISH analizinde ise 5q delesyon oranı sırasıyla %13 ve %20 olarak saptanmıştır. Bireyin fibroblast ve ebeveynlerinin periferik kan örneklerinden yapılan mikrodizin analizleri normaldir. Somatik RPS14 delesyonlarının DBA'ya benzer fenotiplerle ilişkili olabileceği daha önceden bildirilmiştir (PMID:23943650). Bu çalışmada ise klasik DBA fenotipinde de etyolojinin somatik RPS14 delesyonu ile açıklanabileceği ortaya çıkmaktadır. 12q21q22 bölgesinde bulunan genler arasında CLLU1 geni, B hücreli KLL'de önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmesi ile öne çıkmaktadır (PMID:19212335). Burada sunulan olgudaki mozaik 12q delesyonunun fenotipe etkisi bilinmemekte; ancak 5q delesyonunun etkilerinden diğer hematolojik hastalıklarda örnekleri görüldüğü gibi somatik bir kurtarma sağlayabileceği düşünülmektedir (PMID:31186537). Özellikle, 5q ve 12q delesyonlarının benzer mozaiklik oranlarında bulunması bu delesyonların aynı hücreler içinde birlikte olabileceğine işaret ederek somatik kurtarma modelini desteklemektedir. Sonuç olarak, genetik etyolojisi aydınlatılamayan klasik DBA vakalarında mozaik delesyon olaylarını saptamak amacıyla mikrodizin ve kültüre edilmeyen örneklerden FISH analizi tanıda önemlidir. Bu çalışma RiboEurope konsorsiyumu çerçevesinde TÜBİTAK (319S062) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: RPS14, Diamond-Blackfan Anemisi, 5q, 12q

S-20 Diamond-Blackfan Anemisinin Ülkemizde Yaygın Bir Sebebi: Ada2 Eksikliği

Ayşe Gürel¹, Şule Ünal², Tiraje Celkan³, Zeynep Karakaş⁴, Esra Pekpak⁵, İkbâl Ok⁶, Ali Fettah⁷, Sinan Akbayram⁵, Müge Gökçe⁸, Gül Nihal Özdemir⁸, Fatma Gümrük², A. Nurten Akarsu¹, Arda Çetinkaya¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı; Hacettepe Üniversitesi Fanconi Anemisi Ve Kalıtsal Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi Ve Araştırma Merkezi

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

⁵Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

⁶Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

⁷Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

⁸Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

Diamond-Blackfan Anemisi (DBA, MIM #105650) yaşamın ilk yıllarında eritroid aplaziyle seyreden, çeşitli konjenital malformasyonların eşlik edebildiği bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Klasik DBA ribozom biyogenezinde bozukluklar sonucu genelde otozomal dominant kalıtılan bir ribozomopatidir; ancak ribozomla ilgisiz proteinleri kodlayan bazı genlerin mutasyonlarında da DBA fenotipi ortaya çıkabilmektedir. Bu duruma bir örnek olan ADA2 genindeki biallelik mutasyonlar; DBA benzeri bir hastalığa, immünolojik bulgulara veya otoinflamatuar vaskülopatiye neden olabilmektedir. Bu çalışmada, DBA öntanımlı bireyler arasında ADA2 mutasyonu saptanan 12 indeksin fenotipik özellikleri ve mutasyon dağılımı incelenmektedir. RiboEurope Türkiye arşivindeki DBA öntanısıyla kayıtlı tüm ekzom ve Sanger dizileme yapılan 61 indeksten 12'sinde anemi sebebini açıklayan biallelik ADA2 değişiklikleri saptanmıştır. Yaşamın ilk aylarında başlayan anemi (ortalama hemoglobin değeri: 3,6 g/dL), retikülositopeni, kemik iliğinde eritroid hipoplazi, yenidoğan sarılığı, hepatosplenomegali ve büyüme geriliği etkilenmiş bireylerin çoğunluğunda görülen klinik özelliklerdir. Klasik DBA'dan farklı olarak dismorfik, kraniofasiyal ve iskelet ilişkili bulgular bu bireylerde daha nadirdir. ADA2 biallelik mutasyonları indekslerden 6'sında missense, 1'inde nonsense, 3'ünde indel ve 2'sinde ekzon 7 delesyonu şeklindedir. Saptanan indel mutasyonlar daha önceden tanımlanmamışken 2 bireydeki mutasyonlar ise bileşik heterozigottur. İki etkilenmiş bireyin bulunduğu 3 aileden ikisinde değişken fenotip görülmektedir. Bu ailelerden homozigot ekzon 7 delesyonu saptanmış birinde, bir kardeşte DBA benzeri hematolojik bulgular öne çıkarken diğerinde hafif anemi yanında primer amiloidoz, nefrotik sendrom ve kardiyak hipertrofi gözlenmiştir. Diğer ailede ise, homozigot c.1072G>A (p.Gly358Arg) bulunan bir kardeş transfüzyona bağımlıyken diğeri demir replasmanı kontrol altında izlenmektedir. ADA2 genindeki biallelik mutasyonların çeşitli fenotiplere sebep olduğu bilinmekte ve bu fenotipik yelpaze DADA2 (Deficiency of ADA2) olarak adlandırılmaktadır (PMID:24552284,24552285). Bu vaka serisinde de aynı aile içinde farklı bulgularla seyreden bireylerin bulunması, belli mutasyonların belli DADA2 fenotipleriyle ilişkisi yerine, modifiye edici genetik veya epigenetik etkenlerin varlığını

desteklemektedir. DBA'nın otozomal resesif bir formuna neden olan DADA2, dünyada nadir görülmesine karşın akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde DBA'nın RPS19 mutasyonlarından sonra en sık ikinci sebebidir. Çalışmadaki ADA2 mutasyon dağılımına bakıldığında ise ekzon 7 delesyonu en sık görülen ADA2 mutasyonlarından biri olup dizileme analizleriyle saptanması zordur. Bu bulgular ışığında, ekzon 7 delesyonlarına dikkat edilmeli ve DBA şüphesi olan bireylerde ADA2 eksikliği ülkemizde öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu çalışma RiboEurope konsorsiyumu çerçevesinde TÜBİTAK (319S062) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diamond-Blackfan Anemisi, ADA2, delesyon, kemik iliği yetmezliği

S-21 Endometriyal Kanserde Fosfataz ve Tensin Homolog Geni Promoter Metilasyonunun Durumu

Keziban Korkmaz Bayram^{1*}, Arslan Bayram², Meltem Cerrah Güneş^{1,3}, Gokhan Acmaz⁴, İptisam İpek Müderris⁴, Figen Ozturk⁵, Munis Dundar¹, Cetin Saatci¹

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Detagen Genetik Tanı, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kayseri, Türkiye

⁴Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁵Erciyes Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Kanser oluşumunda birçok mekanizma vardır, ancak tümör baskılayıcı genlerin epigenetik mekanizması hala gizemini korumaktadır. *PTEN*, kanser oluşumu sırasında epigenetik mekanizmalar yoluyla metilasyon seviyelerini kontrol ederek DNA'nın susturulmasına aktif olarak rol almaktadır. Bu çalışmada *PTEN*'in promotör metilasyonu ile endometriyal kanser arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntemler: Endometriyal kanser tanı hastalarının kanserli (n=31) ve sağlıklı kontrollerin (n=19) normal endometrium dokularından elde edilen DNA'da *PTEN* promotör bölgesindeki metilasyon farkını tespit etmek için başlangıç kodunun -1237 bp ve -1206 bp yukarısındaki (upstream) bölge incelenmek için seçilmiştir. Bisülfid modifikasyonundan sonra DNA örnekleri, *PTEN* promotöründeki beş CpG adasındaki metilasyonun belirlenmesi için pirosekanslama yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bulgular: Ne hastada ne de kontrol grubunda metilasyon saptanamamıştır.

Sonuçlar: Sonuç olarak, endometriyal kanser oluşumunda ya *PTEN* promotör metilasyonu rolü yoktur ya da bu çalışmanın hedefinin ötesindeki başka bölgelerde metilasyonlar söz konusu olabilir.

Anahtar kelime: *PTEN*; epigenetik; pirosekans; CpG Adaları; Tümör.

Giriş

Küresel Kanser gözlem (The Global Cancer Observatory, GCO) raporlarına göre, korpüs uteri (ICD-10-CM Code C54) vakalarının ve ölümlerinin (**Şekil 1**) Türkiye'de 2020 yılı için 5918 ve 1589 vaka ve dünya çapında (**Şekil 2**) 417367 ve 97370 vaka olarak tahmin edilmiştir. Korpüs uteri kanserleri Türkiye'de en sık görülen beşinci, dünyada altıncı en sık görülen neoplazmdir ve kanser tanı olgular arasında mortalite açısından Türkiye'de onuncu, dünyada on üçüncü sırada yer almaktadır [1]. 1975 yılında Japonya'da 100000 nüfus başına yıllık ölüm oranı 0,4 iken bu sayı 2012'de 3,2'ye yükselmiş, toplam morbidite de 229'dan 2092'ye yükselmiştir [2], bu da korpüs uteri kanser vakalarının insidansında hızlı bir artış olduğunu göstermektedir. Endometriyal kanserde (EK) (ICD-10-CM Code C54.1) başlıca karsinogenez

mekanizmaları çevresel faktörler, östrojen seviyesi, genetik anomaliler ve epigenetik faktörler gibi farklı etkenleri içermektedir.

Omurgalılarda DNA metilasyonu, DNA metiltransferazın nükleotide metil grubu eklediği bir süreçtir [3]. Bu işlem daha çok genin 5'-CpG-3' dinükleotid bölgesinde lokalize olan sitozinlerde meydana gelmektedir ve bu durum DNA replikasyonu sırasında memelilerde korunmaktadır [4].

Fosfataz ve tensin homolog geni (*Phosphatase and tensin homolog (PTEN)*) 10q23.3 kromozomu üzerinde bulunur ve 403 amino asitlik bir ürünü kodlar. Bu ürün, hücre büyümesi ve hayatta kalmasında rol oynayan fosfoinositid 3-kinaz/AKT yolağının negatif düzenleyicisidir. Buna göre, *PTEN* susturulurken, AKT yolağının engellenmeden kalır ve hücrenin hayatta kalmasında ve çoğalmasında rol oynayan proteinlerin aktivitesini yükselir. Bu nedenle, *PTEN* promotör metilasyonu, endometriyal karsinogenezin olası nedenlerinden biridir [3, 5, 6].

DNA zinciri metilasyon modeli genellikle kalıtsaldır ve CpG'nin *de novo* metilasyonu bilinen bir fenomendir. *De novo* metilasyon, hücre gelişimi ve farklılaşması, yaşlanma ve tümör oluşumu süreçlerinde değişikliklere neden olmaktadır [3]. *PTEN*'in heterozigot inaktivasyonu, hücre sağkalımı ve proliferasyonunda önemlidir, bu nedenle alellerden birindeki değişiklik, önceki çalışmalarda tespit edildiği gibi farelerde endometriyal neoplaziye neden olabilmektedir [7].

Endometriyal Kanseri (EK) dokusunda *PTEN* ekspresyonu kaybının patojenik dizi varyantların [8] varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, mutasyon olmaksızın da ekspresyon kaybının gözlemlenmesi epigenetik mekanizmalarla (örneğin promotör metilasyonu) açıklanabilen *PTEN* fonksiyon kaybını akla getirmektedir [8].

Bu çalışmada, *PTEN* gen promotöründe yer alan beş CpG bölgesinin metilasyonu ile endometrium kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Otuz bir EK tanılı hasta ve 19 sağlıklı kadından formalinli, parafine gömülmüş (FFPE) dokular bu çalışmaya dahil edilmiştir. Deney protokolü, Kurumsal İnsan Etik Kurulu'nun incelemesine tabi tutularak deneylerin başlamasından önce onaylanmıştır (No 2011/454; Tarih: 02/04/2011). Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve yazılı onamları alınmıştır. Klinik veriler ve hasta dokuları Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi ve Erciyes Üniversitesi Patoloji Bölümü'nden elde edilmiştir.

Genomik DNA, QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak FFPE örneklerinden izole edilmiştir. Metillenmiş/metillenmemiş kontrol DNA'sı (EpiTect Plus Bisulfite Conversion Kit, Qiagen, Hilden, Almanya) dahil tüm örnekler bisülfid işlemi uygulanmıştır. *PTEN* promotör bölgesine (**Şekil 3**) özgü primerler (PyroMark PCR Kit, Qiagen, Hilden, Almanya) ile amplifiye edilmiştir. Bisülfid ile muamele edilmiş DNA'dan üretilen biyotin etiketli tek iplikli PCR ürünleri, PyroMark Q24 kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak pirosekans reaksiyonunu gerçekleştirmek için dizileme primerleri ile amplifiye edilmiştir. Kit ile sağlanan metillenmiş ve metillenmemiş DNA sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

PTEN promotör bölgesinin analiz edilen dizisi, beş CpG adacığını içermektedir (**Şekil 3**). Analiz PyroMark Q96 yazılımında (Qiagen, Hilden, Almanya) gerçekleştirilmiştir. Kontrol metillenmemiş DNA örneğinde, metillenmemiş sitozinler PyroMark Q24'te (Qiagen, Hilden,

Almanya) timin olarak gözlemlenmiştir, bu da bisülfid dönüşümünün başarılı olduğunu kanıtlamaktadır. Kullanılan yöntemin CpG bölgelerinde metilasyon saptama limiti yaklaşık %5'tir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımının değerlendirilmesinde histogram, Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası yaş karşılaştırması için bağımsız t testi kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edilir. Veri analizi, GraphPad Prism V8.0 (GraphPad Software, CA, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Kontrol grubundaki 19 sağlıklı kadının yaş ortalaması 49.74 ± 8.1 (41-64 yaş arası), EK tanılı grub için ise 54.35 ± 9.1 (41-73 yaş arası) idi. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

PTEN promotör bölgesinin metilasyonu %10 eşik değerini aşmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada incelenen *PTEN* gen promotörünün beş CpG adasında ne hastada ne de kontrol gruplarında metilasyon tespit edilememiştir. Analizin güvenilirliği, pozitif kontrolde metilasyonun saptanmasıyla doğrulanmıştır (**Şekil 4**).

TARTIŞMA

Birkaç çalışma, farklı kanser dokularında *PTEN* metilasyonunu göstermektedir. Mutter ve arkadaşlarına göre, bozulmuş *PTEN* işlevi, premalign faz endometriyal kanserlerin büyük bölümünün patogeneğinde yer almaktadır ve kansere ilerlemede rol oynamaktadır. Bu nedenle, *PTEN* ekspresyonunun kaybı veya fonksiyon değişikliği, endometriyal kanserin bir prognozudur [9].

Frisk ve arkadaşlarına göre, *PTEN* promotörü hipermetilasyonu, *PTEN* sessizleşmesine neden olabilmektedir. Önceki çalışmalar, *PTEN* promotör bölgesi hipermetilasyonunun prostat kanserinde transkripsiyonel susturma mekanizmalarından biri olduğunu öne sürmüştür [10].

PTEN mRNA veya protein ekspresyonunun kaybı, en sık endometriyal kanserde gözlenmektedir. Olguların yaklaşık %50'sinde *PTEN* geni patojenik dizi varyantları, %61'inde *PTEN* ekspresyonu kaybı, %97'sinde *PTEN* ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir [11]. Dolayısıyla endometrial adenokarsinom ve diğer tümör tiplerinde *PTEN* inaktivasyonu sadece patojenik dizi varyantları/mutasyonları ile açıklanamamaktadır. Tüm bu gözlemler, *PTEN*'in transkripsiyonel veya translasyonel ekspresyonunun diğer mekanizmalar tarafından da baskılanabildiğini göstermektedir [9].

Dvorakova ve ark. 79 endometriyal dokuda (59 endometriyal kanser ve 20 normal endometrium) *PTEN*'i de içeren 27 genin metilasyonunu incelemiştir ve *PTEN* geni için metilasyon oranının %15 eşikini geçmediğini tespit etmişlerdir. Ancak diğer bazı genlerde metilasyon farklılıkları saptamışlardır [12]. Salvesen ve ark. çalışmalarında, 138 endometriyal kanser vakasının 26'sında *PTEN*'in promotör metilasyonunun varlığını göstermişlerdir. Ayrıca, EK'de *PTEN*'in promotör metilasyonunun nispeten daha sık olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, *PTEN* geninin EK'de hipermetilasyon ile inaktive olduğu kanaatine varılmıştır (**Şekil 3**) [13].

Bennett ve ark. Cowden ve Cowden benzeri sendrom tanısı konan vakalarda *PTEN* promotör metilasyonunu araştırmıştır. Bu hastaların önemli bir kısmında, *PTEN*'in promotör

hipermetilasyonu bulunmuştur. Ancak beklenmedik bir şekilde bu hastalarda *PTEN* gen susturulması gözlemlenmemiştir. Belki de önerildiği gibi, *PTEN* promotörü hipermetilasyonu, genin ekspresyonunu kontrol edememektedir [14, 15].

Gazanfari ve ark. endometriyal kanserde *PTEN* promotör metilasyonunu araştırmıştır [16] ve daha büyük örneklem boyutunda araştırılması durumunda bir korelasyon olabileceği sonucuna varmıştır, ancak endometriyal kanser ile *PTEN* promotör metilasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($p=0,07$) bulamadıklarını belirterek çalışmalarını sonuçlandırmışlardır. Bu sonuç bizim çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Numune sayının az olması ve *PTEN* geni patojenik varyantları için dizileme yapılmamış olması bu çalışmanın ana sınırlamalarındandır. Bisülfid pirosekans, heterojen DNA metilasyon modellerinin tanımlanmasına izin vermektedir, ancak tek bir allel çözünürlüğünde bilgi verici değildir. Bu metodoloji aynı zamanda kısa DNA dizilerinin analizi için de uygundur. Yeterli bütçeyle, kanserle ilgili genler için Sanger dizilimi veya Yeni Nesil dizileme yapmak ve çalışmadan patojenik varyantları olan örnekleri çıkarmak daha net sonuçlara varmamıza yardımcı olacaktır. Ancak tüm örneklerde metilasyon olmaması, incelenen bölgenin muhtemelen EK patogenezinde önemli bir rol oynamadığını göstermektedir.

Bu çalışmada ne hastada ne de kontrol grubunda hedeflenen *PTEN* promotör bölgesinde hipermetilasyon saptanmamıştır. Bu durumda iki ihtimal söz konusu olabilir; ilki, belki de *PTEN* promotör metilasyonu, Bennet ve ark. tarafından belirtildiği gibi *PTEN* ekspresyonunu düzenlememektedir ve ikinci olasılık ise, belki de bu araştırma hedefinin ötesinde diğer promotör bölgelerindeki metilasyonlar önemlidir.

Teşekkür/ Mali destek

Bu proje, Erciyes Üniversitesi Araştırma kurulu TSY-12-4018 numaralı proje tarafından finanse edilmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Etik standartlar

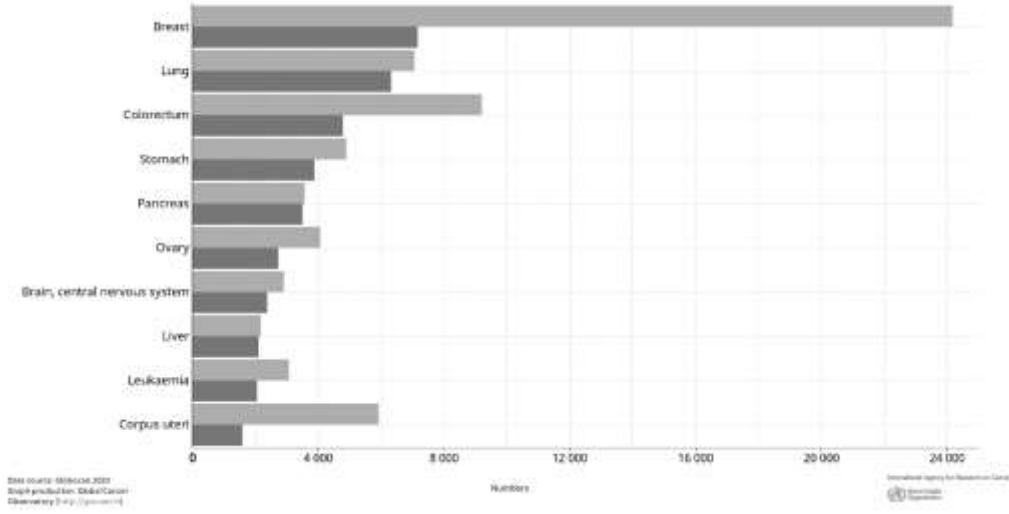
Yazarlar, bu çalışmaya katkıda bulunan tüm prosedürlerin, insan deneyleri konusundaki ilgili ulusal ve kurumsal komitelerin etik standartlarına ve 2008'de revize edildiği şekliyle 1975 Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğunu iddia etmektedirler.

Kaynaklar

1. The Global Cancer Observatory, W.H.O. Cancer Today. 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Matsuda, T., et al., Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006: based on data from 15 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(2): p. 139-47.
3. Banno, K., et al., Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014. 40(8): p. 1957-67.
4. Appanah, R., et al., An unmethylated 3' promoter-proximal region is required for efficient transcription initiation. *PLoS Genet*, 2007. 3(2): p. e27.
5. Kanamori, Y., et al., Correlation between loss of PTEN expression and Akt phosphorylation in endometrial carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2001. 7(4): p. 892-895.

6. Black, D., et al., Evaluation of germline PTEN mutations in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(1): p. 21-4.
7. Ricci, R., et al., PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diagn Mol Pathol*, 2003. 12(2): p. 71-8.
8. Akiyama-Abe, A., et al., Loss of PTEN expression is an independent predictor of favourable survival in endometrial carcinomas. *British journal of cancer*, 2013. 109(6): p. 1703-1710.
9. Mutter, G.L., et al., Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(11): p. 924-30.
10. Frisk, T., et al., Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002. 35(1): p. 74-80.
11. Abdulkareem, I.H. and M. Blair, Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10. *Niger Med J*, 2013. 54(2): p. 79-86.
12. Dvorakova, E., et al., Methylation analysis of tumor suppressor genes in endometrioid carcinoma of endometrium using MS-MLPA. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2013. 157(4): p. 298-303.
13. Salvesen, H.B., et al., PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Int J Cancer*, 2001. 91(1): p. 22-6.
14. Bennett, K.L., J. Mester, and C. Eng, Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome. *JAMA*, 2010. 304(24): p. 2724-31.
15. Jelovac, D. and B.H. Park, PTEN promoter silencing and Cowden syndrome: the role of epigenetic regulation of KILLIN. *JAMA*, 2010. 304(24): p. 2744-5.
16. Ghazanfari, T., G. Asaadi Tehrani, and P. Maziri, The Relationship between the Methylation of Promoter Regions of Tumor Suppressor Genes PTEN and APC with Endometrial Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2019. 20(8): p. 2259-2265.

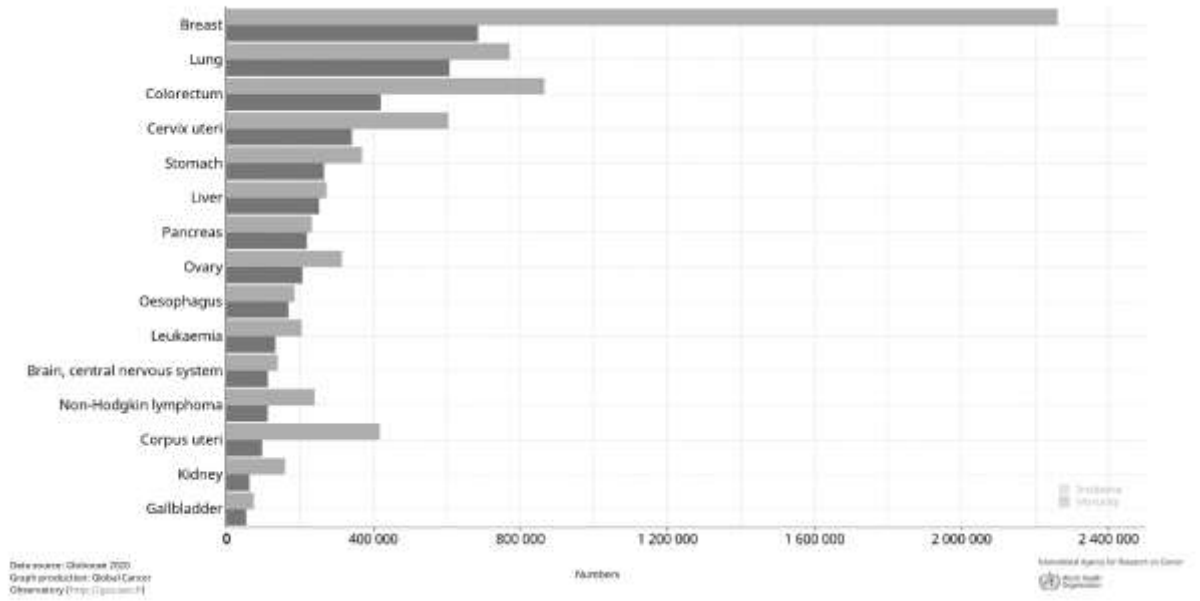
Estimated number of incidents for cancer cases and deaths in Turkey (females, all ages)



Şekil 1.

Globocan 2020'ye göre Türkiye'de kanser vakaları ve ölümlerine (kadınlar, her yaşta) ilişkin tahmini vaka sayısı.

Estimated number of incidents for cancer cases and deaths in world (females, all ages)



Şekil 2. Globocan 2020'ye göre dünyadaki (kadınlar, her yaşta) kanser vakaları ve ölümlerine ilişkin tahmini vaka sayısı.

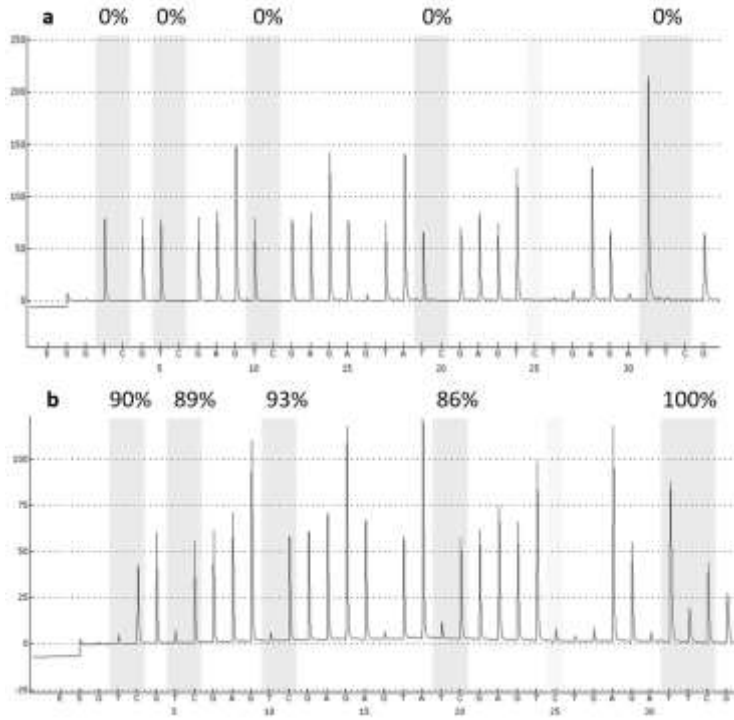
GGTAACCTCAGACTCGAGTCAGTGACACTGCTCAACGCACCCATCTCAGCTTTCATCATCAGTCCTC
CACCCCGCCCCACAACAGCCTACCCTGCCTCCGGCTGGGTTTCTGGGCAGAGGC[CG]AGGCTTA
GCT[CG]TTATCCT[CG]CCT[CG][CG]TTGCTGCAAAGCCGCAGCAAGTGCAGCTGCAGGCTGGC
GGCTGGGAACCGGCCGAGCAAGCCCCAGGCAGCTACACTGGGCATGCTCAGTAGAGCCTGCGGC
TTGGGACTCTGCGCTCGCACCCAGAGCTACCGCTCTGCCCCCTCTACCGCCCCCTGCCCTGCCCT
GCCCTCCCCTCGCCCGGCGCGGTCCCGTCCGCCTCTCGCTCGCCTCCCGCCTCCCCTCGGTCTCCG
AGGCGCCCGGGCTCCCGGCGCGGGCGGAGGGGGCGGGCAGGCCGCGGGCGGTGATGTGGCG
GGACTCTTTATGCGCTGCGGCAGGATACGCGCTCGGCGCTGGGACGCGACTGCGCTCAGTTCTCTC
CTCTCGGAAGCTGCAGCCATGATGGAAGTTTGAGAGTTGAGCCGCTGTGAGGCGAGGCCGGGCTC
AGGCGAGGGAGATGAGAGACGGCGGCGGCCGCGGCCGGAGCCCCTCTCAGCGCCTGTGAGCAGC
CGCGGGGGCAGCGCCCTCGGGAGCCGGCCGGCCTGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGTTTCTCGCC
TCCTCTTCGTCTTTTCTAACCGTGCAGCCTCTTCTCGGCTTCTCCTGAAAGGGAAGGTGGAAGCCG
TGGGCTCGGGCGGGAGCCGGCTGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCACCTCCCGCTCCTGGAGCGGG
GGGAGAAAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTGCAGCTCCAGGGAGGGGGTCTGAGTCGCCT
GTCACCATTTCCAGGGCTGGGAACGCCGGAGAGTTGGTCTCTCCCCTTCTACTGCCTCCAACACGG
CGGCGGCGGCGGCTGGCACATCCAGGGACCCGGGCCGTTTAAACCTCCCGTGCGCCGCCGCCGC
ACCCCCCGTGGCCCGGGCTCCGGAGGCCGCCGGCGGAGGCAGCCGTTTCGGAGGATTATTCGTCTTC
TCCCCATTCCGCTGCCGCCGCTGCCAGGCCTCTGGCTGCTGAGGAGAAGCAGGCCCAGTCGCTGCA
ACCATCCAGCAGCCGCCGAGCAGCCATTACCCGGCTGCGGTCCAGAGCCAAGCGGCGGCAGAGC
GAGGGGCATCAGCTACCGCCAAGTCCAGAGCCATTCCATCCTGCAGAAGAAGCCCCGCCACCAG
CAGCTTCTGCCATCTCTCTCCTTTTCTTTCAGCCACAGGCTCCCAGACATGACAGCCATCATCA
AAGAGATCGTTAGCAGAAACAAAAGGAGATATC

Şekil 3. *PTEN* (Transkript ID: ENST00000371953.3 (GRCh37.p13)) geni araştırılan 5' UTR (Ekzon 1) bölgesi: chr10:89.622.870-89.624.305.

1. En üstteki gri renkli kalın yazı tipleri – Mevcut çalışmada hedeflenen dizi; *PTEN*'in translasyon başlangıç kodonunun yukarısında olan **-1237 bp** ve **-1206 bp** arasındaki promotör bölgesi.

2. Son satır ifade edilen dizi- kalın yazı tipleri, başlangıç kodonu (ATG) ile başlar.

3. Altı çizili dizi– Salvesen ve ark. tarafından yapılan çalışmada hedeflenen bölge. (13), primerler- gri renkli.



Şekil 4. (a) endometriyal kanser teşhisi konan numunelerin ve (b) pozitif kontrol metillenmiş DNA'nın metilasyon analizinin grafik çıktısı.

S-22 Ercc6L2 Geninde Novel Varyant Saptanan Kemik İliği Yetmezliği Olgusu

Ömer Alpay¹, M.vedat Sivri¹, Can Balkan², Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹

¹Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Kemik iliği yetmezliği, hematopoez bozukluğu, büyüme gelişme geriliği ile birlikte giden, hematolojik kanserlere neden olan hayatı tehdit eden klinik bir durumdur ve birçok genetik etiyojinin ortaya çıkmasına rağmen etiyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu etiyojide yer alan genlerden biri olan ERCC6L2 geni (ERCC excision repair 6 like 2) genomik stabiliteyi ve mitokondriyal reaktif oksijen seviyesinin kontrolünü sağlayan tümör süpresör genlerden biridir ve son yıllarda kemik iliği yetmezliği ile ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Altı yaşında erkek hasta, yetersiz kilo alımı nedeniyle hastanemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Bilinen bir akrabalığı olmayan fakat aynı köyden olan ebeveynlerin bilinen bir hastalıkları yoktu. Olgunun boyu yaşına ile uygun fakat kilosu yaşının altında idi (3p). Bilinen hastalığı, kanama öyküsü ya da tekrarlayan enfeksiyonları olmayan olgunun yapılan tetkiklerinde nötropeni ve trombositopenisi saptanması nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda hiposelülerite saptandı. Kemik iliği yetmezliği düşünülen olguda, kalıtsal hematolojik hastalıklar, hematoloji paneli (hedeflenmiş dizi analizi, NGS) sonucunda ERCC6L2:c.1380_1381insA mutasyonu bulundu. ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirilen bu mutasyonun veri tabanlarının araştırılması sonucunda, daha önce bu gende 2 mutasyon tanımlandığı; ancak hastada çıkan mutasyonun daha önce tanımlanmayan, yeni bir mutasyon olduğu görüldü. Olgunu şu ana kadar transfüzyon ihtiyacı olmadı, KİT yapılmadı, tedavisiz izlemi devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: kemik iliği yetmezliği,ERCC6L2,anemi,trombositopeni,kilo eksikliği

S-23 Erişkin Akut Lösemilerde Flt3-ItD Mutasyonu Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fatma Nihal Öztürk¹, Pelin Özyavuz Çubuk¹

¹İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir ve FLT3 geni 13q12 lokusunda yer almaktadır. FLT3 mutasyonları yeni tanı almış erişkin akut myeloid lösemide (AML) hastalarının yaklaşık %30-35’inde görülmektedir. FLT internal tandem duplikasyon (ITD) mutasyonları, 3 ila 1.000 nükleotid arasında değişen büyüklükteki in-frame duplikasyonlardır ve reseptörün oto-inhibitör jukstamembran alanı içinde yer almaktadır. FLT3 jukstamembran bölgesi reseptör aktivasyonunu inhibe eder ve ITD’lerin varlığı bu inhibitör etkiyi bozarak aktivasyona neden olmaktadır. FLT3-ITD mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışmada 2021 Şubat 2021 Eylül tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesine AML ve ALL ön tanısıyla yönlendirilen hastalara ait örneklerde çalışılan FLT3-ITD mutasyon sonuçları değerlendirilmiştir. AML ve ALL ön tanısı bulunan erişkin hastalara ait örnekler İstanbul Avrupa Genetik Tanı laboratuvarında PCR-elektroforez yöntemi ile çalışılmıştır. Bu örneklerden 43’ü kemik iliği 14’ü ise periferik kan örneğinden oluşmaktadır. Laboratuvarımızda çalışma sürecinde 47’si AML ve 11’i ALL olmak üzere toplam 57 erişkin olgu FLT3-ITD mutasyonları açısından araştırılmıştır. Olguların 28’i erkek, 29’u kadın ve yaş ortalaması 49 olarak tespit edilmiştir. AML olgularının 6’sında (%10) FLT3-ITD mutasyonu saptanmıştır. FLT3 AML’de en sık mutasyona uğrayan gen olmakla birlikte hem pediatrik hem erişkin yaş gurubunda FLT3 mutasyonları AML hastalarında kötü prognoz göstergesi olarak bilinmektedir. FLT3 mutasyonlarının remisyon hızı ile bir ilişkisi olmamakla birlikte artmış relaps riski ve kısalmış sağ kalım oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir. FLT3 mutasyon oranları takipte kullanılabilen ve FLT3 mutasyonuna sahip olgularda klasik tedavinin yanı sıra FLT3 inhibitörleri de eklenebilmektedir. Bu mutasyonun erken dönemde saptanması relaps tedavisinin başarısını artırmakta ve hastanın klinik durumuna da olumlu etki edebilmektedir. AML hastalarında ilk tanı anında FLT3-ITD mutasyonunun varlığının tespiti hasta prognozunu belirlemede yardımcı olmakta ve farklı yeni tedavi yöntemlerini içeren tedavi protokollerinin oluşturulmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: AML, ALL, FLT3-ITD

S-24 Erken Yaşta Gözlenen Bir Pankreas Kanseri Olgusu Ve Chek2 Geni Ile Olan Bağlantısı

Elif Uzay¹

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi

Pankreas kanseri, ağırlıklı olarak erkeklerde ve ileri yaşlarda (40-85 yaş) görülen, agresif seyirli genelde ölümcül bir malignitedir. Tüm kanserlerin %2'sini ve kansere bağlı ölümlerin %5'ini oluşturur. Pankreas kanseri asemptomatik kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. Hastalığın erken belirtileri olmadığı ve hızla çevre organlara yayıldığı için tespit edilmesi çok zordur. Pankreas kanseri, kanserle ilişkili genlerdeki kalıtsal germline veya somatik edinilmiş mutasyonlardan kaynaklanabilir ve mutasyonlar ayrıca kanserin ilerlemesine ve metastazına neden olur. 30 yaşında kadın olgu karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu genel cerrahi kliniğinde yapılan inceleme sonucu pankreas başında kitle tespit edilmiş olup yapılan biyopsi sonucunda berrak hücreli/ lipidize sitoplazmalı pankreatik nöroendokrin tümör olarak raporlanmıştır. Sonrasında kalıtsal pankreas kanser paneline alınmış ve yapılan analiz sonucunda; CHEK2 geninde c.1556C>T (p.Thr519Met) varyant saptanmıştır. Bu çalışmamızda erken yaşta görülen pankreas kanseri ile CHEK2 genindeki varyant arasındaki bağlantıyı irdelemeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Ca, CHEK2 geni.

S-25 Esansiyel Trombositemde Calr, Jak2 Ve Mpl Gen Mutasyonlarının Retrospektif Analizi: Saptanmış Özgün Calr Mutasyonu

Onur Tokgün¹, Taner Durak¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Esansiyel Trombositemi (ET), belirgin trombositoz, trombotik ve hemorajik risk ve yapısal semptomlarla karakterize bir Kronik Philadelphia-negatif Miyeloproliferatif Neoplazmdır (MPN). ET hastaları, diğer MPN'lere (Polisitemi Vera ve Miyelofibrozis) ve/veya akut lösemiye göre hastalık evrimi açısından düşük fakat gözden kaçırılmaması gereken bir risk taşımaktadır. Geçtiğimiz on yıl içerisinde moleküler patogeneze alanında atılan adımlar nedeniyle, ET'yi moleküler açıdan daha net yorumlayabilmemiz özelinde önemli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 2005 yılında JAK2 V617F'nin keşfi ardından 2006 yılında MPL mutasyonlarının tanımlanması ve 2013 yılında da CALR mutasyonlarının gösterilmesi ile hastalık patogenezi, klinik heterojenitenin ve hastalığın teşhisinin daha kolay detaylı bir şekilde yorumlanmasına katkıda bulunuldu. Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde 2020-2021 yılları arasında esansiyel trombositoz (ET) tanısı almış 29 adet hastada retrospektif olarak CALR , JAK2 V617F ve MPL mutasyon dağılımı ile sıklıkları araştırılmıştır. ET tanısı almış, 29 hastada JAK2 mutasyon durumu hem allel spesifik PCR (V617F) hem de sekans analizi (ekzon 12) ile; CALR ekzon 9 mutasyon durumu Sanger dizileme ile; MPL mutasyon durumu ise real-time PCR ile analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda JAK2V617F mutasyonu sıklığı %37,93 (11/29), CALR mutasyon sıklığı %24,13 (7/29) bulunurken MPL mutasyonu hiçbir hastada saptanmamıştır. CALR mutasyonları analiz edildiğinde tip 1 (52bp del) mutasyonu %57,14 (4/7) oranında gözlenirken tip 2 (5bp Ins), 13bpdel+6bp Ins ve 32bp del mutasyonları %14,29' ar oranında saptanmıştır. Saptanan CALR mutasyonları online veritabanlarında analiz edildiğinde saptadığımız 32bp del (p.Asp392Glyfs*Ter3) mutasyonunun özgün bir mutasyon olduğu görülmüştür. Literatürde gerçekleştirilmiş olan araştırmalar incelendiğinde çalışmamızda saptanmış olan mutasyon oranlarının halihazırda belirtilen aralıklar içerisinde olduğu görülmüştür. Saptadığımız mutasyon sıklıkları çevresel ve bölgesel farklılıklar ile açıklanabilir seviyededir. Literatürde son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar CALR mutasyon durumu ve mutasyon çeşidine bağlı olarak farklı hücresel yolların aktive olduğu ve bu durumun da sonucu olarak hastaların farklı klinik fenotiplere sahip olabileceklerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, gerçekleştirdiğimiz çalışmada saptadığımız özgün mutasyon gibi yeni tanımlanacak mutasyonlar ile hastalığın tanı ve seyrinin daha net yorumlanması gibi önemli etkilere sahip olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Trombositemi, CALR, JAK2, MPL

S-26 Familial Adenomatöz Polipozis’De Genetik Test Ve Danışmanın Önemi: Bir Aile Örneği

Sule Altın¹, Timur Tuncalı¹

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

Familial adenomatöz polipozis (FAP), otozomal dominant polipozis sendromudur. Tedavi edilmezse, hastaların kolon ve rektumunda yüzlerce hatta binlerce polip gelişir. Polip gelişimi genellikle erken ergenlik döneminde olur. FAP tedavi edilmez ise kırk yaşına kadar neredeyse %100 oranında kolorektal kanser riski ile sonuçlanır. Kolektomi, kolorektal kanser gelişme riskini azaltmak için önerilir. FAP ayrıca gastrik, duodenal, desmoid tümörler ve hepatoblastoma dahil olmak üzere diğer malignitelerle de ilişkilidir ve hastalar gelişebilecek diğer maligniteler açısından da takipte olurlar. FAP, WNT sinyal yolağının APC regülatörü (APC) genindeki germline mutasyonlar nedeniyle oluşur. APC, bir tümör baskılayıcı genidir. Normal APC proteini, kolonik epitel hücrelerinde apoptozise neden olur. APC mutasyonları apoptozisi önler ve hücrelerin kontrolsüz büyümesine izin vererek adenomların gelişmesine yol açar. FAP hastalarında APC geninin bir alelinde değişiklik bulunur; diğer APC alelinde işlev kaybına neden olan bir mutasyon geliştiğinde mukoza epitel hücrelerinin büyümesi normal olarak kontrol edilemez ve polip gelişir. Risk altındaki aile üyelerinin belirlenmesi için genetik testlerin kullanılması, FAP’lı bireylerin erken tanı almasını sağlarken, patojenik varyant saptanmayan risk altındaki aile üyelerinde maliyetli tarama prosedürlerine olan ihtiyacı azaltır. Bu nedenle genetik danışmanlık ve risk altındaki bireylere genetik test yapılması çok önemlidir. Bu sunumda, FAP tanısı alan bir hastanın genetik danışmanlık sonrası ailenin diğer üyelerini bilgilendirmesi ve bir ailenin üç kuşak bireylerinin genetik danışmanlık alması, risk altındaki bireylerin belirlenmesi, test öncesi ve test sonrası yönetimi paylaşılacaktır. Babası kolon kanserinden ex olan 35 yaşında bir erkek hastaya FAP tanısı ile yapılan APC gen dizi analizinde c.1495C>T, pArg499Ter (NM_000038.6) değişikliği heterozigot saptandı. Bu değişiklik daha önce FAP hastalarında tanımlanan nonsense bir değişik olduğu için hastalık sebebi kabul edilerek ailenin risk altındaki bireylerinin değerlendirilmesi ve bu bireylerin mutasyon analizi yaptırılmaları önerildi. Ailenin bulunduğu toplum sağlığı merkezi hekimlerinin de bilgilendirilmesi ile risk altında olduğu belirlenen 32 birey taranarak 11 bireyde patojenik varyant saptandı. Böylece mutasyon saptanan bireylerde gerekli kanser taramaları ve/veya operasyonlar planlanması sağlandı. Genetik testler, klinik olarak teşhis konmuş bir bireyde APC geninde patojenik bir varyant bulunduğunda, risk altındaki aile üyelerinin genetik durumunu netleştirmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Familial adenomatöz polipozis, FAP, genetik danışma, APC

S-27 Fanconi Aplastik Anemi: 787 Deb Testi Analizinin Değerlendirilmesi

Ömer Faruk Karaçorlu¹, Begüm Vardar²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi T.c. Sağlık Bakanlığı İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

²İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Avrupa Yakası Sultangazi Haseki Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Postnatal Sitogenetik Departmanı

AMAÇ:Bu çalışmada, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Postnatal Sitogenetik Laboratuvarında Ağustos 2016-Ekim 2021 tarihleri arasında çalışılan 787 diepoksibütan (DEB) testi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **DERLEME:**Fanconi anemisi (FA) ve eşlik eden anomalileri aydınlatılmak için DEB maruziyeti sonrası kromozom kırıklarının tespitinden yararlanılmaktadır. FA hücrelerinde spontan kromozomal kırıklar olduğu gibi FA'dan etkilenmiş bireylerin DEB ile yapılan kültürlerinde kromozom kırığı gözlenen hücrelerin yüzdesinin %10'dan %100'e kadar değişebileceği bildirilmektedir. Sitogenetik laboratuvarımızda DEB testinde hasta ve kontrolü için sırasıyla ekim, kültür, harvest, yıkama, yayma, yaşlandırma, bantlama(boyama) aşamaları uygulandı. Lenfosit hücrelerin çoğalmasına yönelik yapılan uyarıcı içeren hücre kültürü sırasında hücreler DNA çapraz bağlayıcı özelliğe sahip DEB maddesi kullanılarak belirli bir süre inkübe edildi. Hem hastaya ait spontan ve DEB ile uyarılmış kültürden, hem de yaş ve cinsiyeti benzer olarak yapılan kontrol çalışmasındaki numuneden 50'şer metafaz incelenerek kırık bakımından skorlandı. Test sonucu pozitif olan ve olmayan grupların; cinsiyet ve endikasyon kategorik değişkenlerine göre karşılaştırılmasında ki-kare testi, tanı yaşı sürekli değişkenine göre karşılaştırılmasında non-parametrik bir test olan MannWhitneyU Testi kullanıldı. Bağımsız değişken olarak test sonucu(pozitif olan ve olmayanlar) değişkeni alınarak, iki değişkenli analizlerde anlamlı çıkan bağımsız değişkenler ile binary lojistik regresyon analizi yapıldı. **BULGULAR:**787 DEB testi analizi raporundan edilen verilerin frekansları endikasyon, yaş, cinsiyet, ve sonucuna göre değerlendirildi. Endikasyonu bilinenler arasında en sık başvuru nedeninin 412(%80,2) ile FA olduğu tespit edildi. Araştırmaya dâhil edilen hastaların %50,2'si kadın olup, tüm hastaların tanı yaşı ortalaması 11,18 idi. Pozitif DEB testi oranı 66(%8,4) olarak hesaplandı. Cinsiyet ile test sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmadı($p>0,05$).FA endikasyonu olan hastalarda pozitif sonuç görülme sıklığı (%14,6) diğer hastalara (%5,9) göre istatistiksel olarak daha fazlaydı($p<0,05$). Pozitif sonucu olan hastaların tanı yaşı ortancası (6,5(3-10)), diğer sonucu alan hastalarinkine göre (9(3-15)) istatistiksel anlamlı olarak daha az bulundu($p<0,05$).İkili lojistik regresyon analizi sonuçlarında ise FA endikasyonu olan hastalarda diğer endikasyonu olan hastalara göre pozitif test sonucu 2,73 kat daha fazla görüldü($p<0,05$). **SONUÇ:**FA pansitopeni, konjenital anomaliler ve neoplazi ile tanımlanan bir hastalıktır. Klinik fenotip oldukça değişken olması nedeniyle,tanı olguda pansitopeni gözlenene kadar gecikebilmektedir. Çalışmamızda FA endikasyonu ve erken tanı yaşı ile pozitif DEB testi arasında anlamlı ilişkiler saptanmış olması DEB testinin ayırıcı tanıda erken yaşta kullanımının önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aplastik anemi, diepoksibütan testi, Fanconi anemi, Kromozomal kırık, sitogenetik.

S-28 Fankoni Anemisi Hastalarında Moleküler Genetik Analiz Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Engin Atlı¹, Damla Eker¹, Fulya Düşenkalkan¹, Canan Albayrak², Davut Albayrak², Hakan Gürkan¹

¹Trakya Üniversitesi

²19 Mayıs Üniversitesi

Fanconi anemisi (FA), özellikle ürogenital bölgede ve ayrıca baş ve boyunda kansere yatkınlık yaratan konjenital malformasyonlarla, erken başlangıçlı progresif kemik iliği yetmezliği ve genomik instabilite nedeniyle malignitelere yüksek duyarlılık gösteren, klinik ve genetik olarak heterojen, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. FA, FANC genlerinde hastalığa neden olan mutasyonlardan kaynaklanır. FANC genleri, diğer proteinlerle birlikte DNA hasarı onarımı yolunda hareket eden bir grup proteini kodlar. Şimdiye kadar 22 FANC geni tanımlanmıştır, bunların arasında hiper-değişken genler olarak bilinen FANCA mutasyonlarının FA hastalarının en yaygın genetik nedenleri olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, genetik testler FA için karmaşıktır, çünkü gelişimi ile ilişkili genlerin bazılarında sıklıkla büyük delesyonlar, duplikasyonlar da bulunmaktadır. MLPA, FANC genlerindeki intragenik delesyonların saptanmasına izin verir ve FANCA geninde olduğu gibi, mutasyona uğramış aleller arasındaki büyük intragenik delesyonların oranı yüksek olduğunda hastaların ilk taraması için önerilir. Yeni nesil dizileme (NGS) tekniğinin ortaya çıkmasıyla, FA ile ilişkili yeni genlerin tanımlanması sağlanmıştır ve klinik teşhisin kolay olmadığı farklı hastalıklarda yer alan birkaç genin analizine de izin vermektedir. Çalışmamız Temmuz 2019- Temmuz 2021 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na refere edilen FA tanılı 28 hastanın BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, UBE2T, XRCC2 genlerini içeren QIAseq Targeted NGS Fankoni paneli(Qiagen) ve P031/P032/P113 MLPA Fankoni test analizi sonuçlarını kapsamaktadır. Hastaların yaş aralığı 3-28 ve cinsiyet dağılımları 13 kız 15 erkek şeklindeydi. 2 hastada NGS Kütüphanesi elde edilemedi. Bu hastalardan birinde yapılan aile çalışması sonucunda anne ve babasında heterozigot FANCA geni ekzon 11 delesyonu saptandı. Bu sonuca göre index vakanın laboratuvar çalışması planlandı. NGS paneli tamamlanan 26 hastadan 12'si 'Normal' olarak değerlendirildi (%46). MLPA testi uygulanan 8 hastadan 5'i 'Normal' olarak değerlendirildi. 9 hastada FANCA geni patojenik varyasyonları tespit edildi. 1 hastada homozigot FANCF geni patojenik varyasyonu saptandı. 6 hastada saptanan BRCA2, FANCC, FANCD2, FANCG, SLX4 ve UBE2T gen varyasyonları VUS olarak değerlendirildi. Sonuçlarımıza göre NGS ve MLPA testleri FA hastalarında tanıya %35 oranında katkı sağlamıştır. Fankoni anemisinde moleküler genetik testlerin (NGS, MLPA vb.), tanıya ve hasta prognozuna katkı sağladığı belirtilen diğer çalışmalarla sonuçlarımızın uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fankoni anemisi, moleküler genetik, NGS, MLPA

S-29 Flcn Geninde Novel Varyant Saptanan Birt-Hogg-Dubé Olgusu

Fevziye Burcu Topçu¹, Aslı Ece Solmaz¹, Emin Karaca¹, Burak Durmaz¹, Ayça Aykut¹,
Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Birt-Hogg-Dubé (BHD) Sendromu ilk defa 1977 yılında tanımlanmış, otozomal dominant kalıtılan bir genodermatozdur. Hastalarda artmış renal hücreli kanser (RCC) riskinin yanı sıra kıl foliküllerinin benign tümörleri ve akciğer parankiminde sıklıkla spontan pnömotoraksa yol açan büllöz lezyonlar görülmektedir. BHD sendromundan 17. kromozomun p kolunda bulunan ve tümör supresör olan folikülün geninde (FLCN) meydana gelen germline mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Burada sunulan olgu, 43 yaşında kadın, 2011 yılında (33 yaşında) RCC tanısı sonrası 4 kere spontan pnömotoraks geçirmesi ve çekilen pulmoner bilgisayarlı tomografisinde çok sayıda büllöz lezyon saptanması üzerine Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'na yönlendirildi. Anne ve babası arasında akraba evliliği olmayan hastanın, ailesinde benzer fenotipe sahip başka bir olgu olmadığı görüldü. Poliklinik değerlendirmesinde göğüs ve boyunda birden çok fibroepitelyal lezyon izlenmiş olup hastadaki diğer bulgular da göz önünde bulundurularak BDH Sendromu ön tanısı ile yeni nesil dizi analizi ile herediter kanser paneli çalışıldı. Hastada FLCN geninde daha önce veri tabanlarında tanımlanmayan ve ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilen heterozigot c.208G>T (p.Glu70Ter) varyantı tespit edildi. Genetik danışma verilerek olası maligniteler açısından tarama programına alındı. Nadir görülen bir sendrom olması ve yeni bir mutasyon saptanması nedeniyle bu hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Birt-Hogg-Dubé, FLCN,RCC,Folikülün

S-30 Gen İfade Düzeylerine Göre Üçlü Negatif Meme Kanserinde İlaçlara Dirençlilik Duyarlılık Tahmini

Bengisu Karaköse¹, Berk Gürdamar¹, Uğur Sezerman¹
¹Acıbadem Maa Üniversitesi

Üçlü negatif meme kanseri, progesteron ve östrojen reseptörlerinin ifadesindeki azalma ve HER-2'nin yokluğu ile belirlenir. Diğer meme kanserlerinden daha kısa sürede gelişir ve sağ kalım süresi daha kısadır. Lokal ileri evre olanlarında ameliyat öncesi neoadjuvan terapi kullanılır. Neoadjuvan tedavi uygulanan tümörlerin yalnızca %30-60'ında tam yanıt alınabilmekte ve sağ kalım süresi uzamaktadır. Bu çalışmada, lokal ileri TNBC hastalarından alınan biyopsi örneklerindeki gen ifade miktarları kullanılarak neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren ve vermeyen tümörlerdeki transkriptomik farklılıkları, ifadesi farklılık gösteren genler ve etkilenen yollar seviyesinde saptamak ve ilaç dirençlilik modelleri geliştirmek amaçlanmıştır. Projede lokal ileri TNBC hastalarından alınan 17 biyopsi örneği ve 52 ilaca karşı dirençlilik ve duyarlılık bilgisi kullanılmıştır. "R" bilgisayar programı üzerinde DESeq2 aracı kullanılarak ilaçlara dirençlilikte farklı gen ifadesi analizi yapılmıştır. Padj değeri en küçük 10 gen kullanılarak düzenli lojistik-regresyon tekniklerinden elastiknet modelleri kurulmuştur. Modellerde yapılan tahminlerin doğruluğu, duyarlılığı ve özgüllüğü test verileriyle hesaplanmıştır. Yine farklı ifade edilen genler kullanılarak çok-görevli öğrenme analizi yapılmıştır. Farklı ifade edilen genlerin hangi yollarda bulunduğu pathfindR aracıyla belirlenmiştir. Oluşturulan modeller ile test verisi tahmin edilmiş ve 0.80 oranında doğru tahmin yapıldığı görülmüştür. Çoklu öğrenme analizi ile kurulan modelde ise tahminlerin doğruluğu 0.69 olarak bulunmuştur. En çok ifade artışı görülen genler HSP1A, IL1A, PRKCB, FCAR, PLA2G4E ve en çok ifade azalışı görülen genler TUBB, CALML3, CACNA1S, MICB, COL1A1 olarak bulundu. En fazla ilaçta etkilenen yollar ise Östrojen, MAPK ve Ras sinyal yolları ve Antigen Processing-Presentation yollarıydı. Bu farklı görülen genler ve yolların literatürde de farklı kanserlerin ilaç direnci mekanizmalarında önemli bulunduğunu gördük. Meme ve prostat kanserleri ilaç direncinde rol oynayan HSP1A, kanser kök hücresi pozitif fenotip ile güçlü bir korelasyonu olan IL1A, TNBC'nin kemoterapiye dirençli olan luminal alt tipinde ifade artışı görülen östrojen sinyal yolağı, meme kanserine sahip farelerde ilaç direncinde rol oynayan MAPK sinyal yolağı bunlara örnektir. Bulduğumuz sonuçlar literatürü desteklemektedir. Literatürde daha önce meme kanserinde HER2 ekspresyonunun elastiknet modeliyle analiz edildiği görülmüştür ancak TNBC'nin ilaçlara dirençlilik durumlarının elastiknet modeliyle analiz edildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle yaptığımız çalışma öncü olma özelliği taşımaktadır. Biz bu çalışmada klinik verilere omik verilerin entegrasyonu ile kişiye özel tanı ve tedavi yöntemlerinin tıpta daha fazla yer bulmasını hedefliyoruz.

Anahtar Kelimeler: Üçlü Negatif Meme Kanseri, İlaçlara Dirençlilik, İlaçlara Duyarlılık, İlaç Direnci Tahmini, Transkriptomik, Farklı İfade Edilen Genler, Yolak Zenginleştirme Analizi

S-31 Genişletilmiş Gen Panelleri Moleküler Tanıya Beklenenin Ötesinde Katkı Sunabilir Mi?

Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

¹Ktü Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç Yeni nesil dizi analizi teknolojisinin son yıllarda kullanımının yaygınlaşmasıyla genetik heterojenitesi olan hastalıklarda hastaların genişletilmiş gen panelleri, klinik ekzom dizileme (CES) ve tüm ekzom dizileme (WES) yöntemleri ile değerlendirildiği bilinmektedir. Bu çalışmada CES ile etyolojide birden fazla genin sorumlu olduğu gösterilen iki olgunun sunulması amaçlanmıştır. Yöntem CES ile moleküler etyolojisi saptanan iki olgu klinik değerlendirme ve aile ağacı analizi ile birlikte değerlendirilmiştir. Bulgular Olgu 1: 24 yaş kız hasta Medikal Onkoloji kliniği tarafından erken yaş meme kanseri (tanı yaşı: 24) ve ailede kanser öyküsü olması sebebiyle BRCA1 ve BRCA2 gen analizi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirildi. Hastanın meme kanseri öyküsü dışında ek olarak çocukluk döneminden beri ataksi, dizartri, epilepsi, servikal distoni sebebiyle takip edildiği öğrenildi. Olgunun ebeveynleri arasında birinci kuzen evliliği mevcuttu ve bir teyzesi, bir halası ve babaannesinde meme kanseri (tanı yaşları 38, 37 ve 60), bir teyzesinde mide kanseri (tanı yaşı: 45) öyküsü vardı. Olgu CES analizi ile değerlendirildi ve ATM geninde (NM_000051.4) homozigot novel c.77_83dupAAGTTGA (p.K29fs*2) varyasyonu ve CHEK2 geninde (NM_001005735.2) heterozigot c.921+2T>A varyasyonu saptandı. Her iki varyasyon ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmekteydi. Olgu 2: 8 yaş kız hasta Çocuk Nöroloji kliniği tarafından ataksi, dizartri ve serebellar atrofi sebebiyle ataksi etyolojisine yönelik genetik değerlendirme için yönlendirildi. Aile öyküsünde ebeveynler arası akrabalık yoktu ve annesinin 34 yaşında meme kanseri tanısı aldığı öğrenildi. Olgu ataksi moleküler etyolojisine yönelik CES analizi ile değerlendirildi ve ATM geninde (NM_000051.4) literatürde daha önce bildirilmiş heterozigot c.7865C>T (p.A2622V) ve heterozigot c.6701T>C (p.L2234P) varyasyonları saptandı. Her iki varyasyon sırasıyla ACMG kriterlerine göre patojenik ve VUS olarak değerlendirilmekteydi. Ayrıca indeks olguda ACMG 73 gen listesinde yer alan BRCA2 geninde (NM_000059.4) daha önce meme kanseri ile ilişkilendirilmiş heterozigot c.6685G>T (p.E2229*) varyasyonu sekonder bulgu olarak tespit edildi. Segregasyon analizinde bu varyasyonun 34 yaşında meme kanseri tanısı alan anneden kalıtıldığı gösterildi. Tartışma Olguların CES analizi ile değerlendirilmesi sayesinde olgu 1’de erken yaş meme kanseri öyküsünün ATM ve CHEK2 genleri ile ilişkili olduğu ve olgu 2’nin annesinde erken yaşta saptanan meme kanserinin BRCA2 ve ATM genleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Moleküler etyolojinin aydınlatılması ve genişletilmiş segregasyon analizi her iki aileye uygun genetik danışma verilme olanağı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: ATM, CHEK2, BRCA2, ataksi telenjiyektazi

S-32 Hbb Geninde Çok Nadir Bir Hemoglobin Varyanti Hb Villejuif Ve C.135Delc [Codon44 (-C)] Birlikteliği

Emine İpek Ceylan¹, Hadi Geylan², Ömer Faruk Karaçorlu³, Hüseyin Onay⁴, Ferda Özkınay⁵

¹Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Van, Türkiye

²Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Van, Türkiye

³İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Hemoglobinopatiler, β -Talasemi ve hemoglobin varyantlarını içeren, ülkemizde en sık gözlenen otozomal resesif tek gen hastalığıdır. β -Talasemi, hemoglobinin β -globin zincir sentezinin olmaması ($\beta 0$) veya azalması ($\beta +$) ile ortaya çıkar ve $\beta 0$ talasemide ağır klinik tablo, $\beta +$ talasemide ise ortadan hafife değişen klinik tablo gözlenebilir. Hemoglobin varyantları ise hemoglobin yapısındaki globin zincirlerinin yapısal varyantlarıdır ve klinik tablo değişkendir. Bu çalışma HBB geninde gözlenen çok nadir bir hemoglobin varyantı olan Hb Villejuif ve c.135delC [Codon44 (-C)] varyantının birlikteliğinin fenotip bulgularına ve literatür yetersizliği nedeniyle genetik danışmada yaşanan zorluklara dikkat çekilmesi amacıyla sunulmuştur. Talasemi taşıyıcılığı ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen 41 yaş erkek ve 27 yaş kadın olguda 5 haftalık gebelik mevcuttu. Erkek olguda yapılan tam kan sayımı ve Hb elektroforez sonuçları; Hb 13.4 g/dl, MCV 68 fL, RBC 6.39 106 UI, HbA2 %5.2 iken kadın olguda tam kan sayımı normal sınırlarda ancak HbA2 %3.9 bulunmuştu. Her iki eşten yapılan HBB gen dizi analizi sonucunda erkek olguda heterozigot c.135delC [Codon44 (-C)], kadın olguda heterozigot c.371C>T (p.T124I) (Hb Villejuif-p.T123I) varyantları saptandı. c.135delC [Codon44 (-C)] varyantı $\beta 0$ talasemi ile ilişkilidir. Çok nadir bir varyant olan Hb Villejuif varyantının heterozigot olgularda belirgin klinik tabloya yol açmadığı bildirilmiş olmasına rağmen, homozigot ya da birleşik heterozigot genotipin sebep olduğu fenotip hakkında literatürde bilgi mevcut değildi. Ancak daha önce talasemi kliniği ile ilişkilendirilmediği ve Hb Villejuif stabil bir Hb varyantı oluşturması nedeniyle bu iki varyant birlikteliğinin hafif-orta klinik ile ilişkili olacağı düşünülerek prenatal tanı önerilmedi. Ailenin bu gebelikten doğan bebeklerinde yapılan HBB gen dizi analizi sonucunda c.135delC [Codon44 (-C)] ve c.371C>T (p.T124I)(Hb Villejuif) varyantları birleşik heterozigot olarak saptandı. Hastanın 10 aylıkken yapılan fizik muayenesi normaldi. Tam kan sayımı ve Hb elektroforez sonucunda; Hb 11.7 g/dl, MCV 58 fL, RBC 6.08 106 UI ve HbA2 %4.3 bulundu. Bu olgu sunumu ile literatürde homozigot veya birleşik heterozigot genotipi bildirilmemiş c.371C>T (p.T124I)(Hb Villejuif) varyantının, c.135delC [Codon44 (-C)] varyantı ile birlikteliğinin genotip-fenotip ilişkisi açısından literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Ayrıca hemoglobinopatilerin prenatal tanısında karşılaşılabilecek güçlüklerle dikkat çekilmek istenilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hb Villejuif, Hemoglobinopati, Talasemi

S-33 Herediter Kanser Sendromlu Olgularda Panel Testler Ile Elde Edilen Varyantların Değerlendirilmesi

Kübra Metli¹, Emine Göktaş², Ayşe Gül Zamani², Mehmet Artaç², Mahmut Selman Yıldırım²

¹Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Amaç: Herediter kanser sendromları (HKS) kalıtılmış patojenik etkili varyantların bazı kanserler için yatkınlık oluşturduğu durumları ifade etmektedir. Tüm kanser olgularının yaklaşık %5-10'u HKS'lerinden oluşmaktadır. Kalıtsal meme ve over kanseri, Familial Adenomatöz Polipozis, Lynch, Li-Fraumeni, Cowden, Von Hippel-Lindau (VHL), Multiple endokrin neoplazi (MEN) sık karşılaşılan herediter kanser sendromlarıdır. Erken yaşta kanser görülmesi, senkron veya metakron çeşitli tümörlerin ortaya çıkması, çift organlarda bilateral tutulum gözlenmesi, erkek meme kanseri ve aile öyküsünde etkilenmiş aile bireylerinin bulunması HKS'lerinde beklenen bulgulardır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, 2017-2021 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvurmuş ve HKS endikasyonuna uygun 78 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara periferik kan örnekleri alınarak yeni nesil dizileme yöntemleri ile 35 herediter kanser geni içeren panel testi ve BRCA1 ve BRCA2 MLPA analizleri yapılmıştır. **Bulgular:** Olguların tanı yaşı 22-60 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 40±10 idi. Vakaların %62'si (49) meme kanseri nedeniyle başvurmuş olup 1 hastamızda erkek meme kanseri mevcut idi. Hastalarımızın %14'ü (11) kolorektal, %10'u (8) over, %5'i (4) pankreas, %1'i (1) primer peritoneal kanser, %1'i (1) VHL, %1'i (1) MEN, %5'i (4)'ü ise multiple kanser tanısı almıştı. Analizler sonucunda hastaların %47'sinde patojenik veya muhtemel patojenik varyant, %38'inde klinik önemi bilinmeyen varyant saptanmış olup; 12 hastada ise varyant saptanmamıştır. Ek olarak endikasyonu uygun hastalara BRCA1-2 genlerinin MLPA ile delesyon duplikasyon analizi yapılmış ve 1 hastada delesyon saptanmıştır. Patojenik etkili varyantların %45'i (17) BRCA1-2, %10'u (4) MUTYH, %8'i (3) CHEK2, %8'i (3) APC, %5'i (2) ATM, %5'i (2) MLH1, %5'i (2) NBN, %2'si (1) P53, %2'si (1) MEN1, %2'si (1) BRIP1 ve %2'si (1) VHL genlerinde tespit edilmiştir. **Sonuç:** Kanser en sık ölüm nedenlerinden biridir. Herediter kanser vakalarının tespit edilmesi, tespit edilen varyantların sınıflandırılması; tarama programları ile risk altındaki bireylere erken tanı ve tedavi ile kür şansı verebilmesinin yanında hedefe yönelik tedaviler ile sitotoksik kemoterapiye alternatif tedavi seçenekleri sunmaktadır. Çalışmamız ülkemiz için herediter kanser epidemiyolojisi, tespit edilen yeni varyantlar ve varyant sınıflandırmaları ile literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: BRCA, P53, ATM, MLH1, MUTYH, NGS, MLPA, Meme kanseri

S-34 Herediter Meme Ve/veya Over Kanserli Hastalarda Brca1 Ve Brca2 Gen Mutasyonlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Fahrettin Duymuş¹, Deniz Esin¹, Zeynal Sütürk¹, Tülün Çora¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

BRCA1 ve BRCA2, herediter meme ve/veya over kanseriyle güçlü bağlantıları olan kansere yatkınlık genleridir. Çoğu meme ve over kanseri sporadik olmasına rağmen, meme kanserinin yaklaşık yüzde 6'sı ve over kanseri vakalarının yüzde 20'sine bu genlerdeki patojenik varyantlar neden olur. Bu nedenle, kişisel veya aile öyküsünde meme, yumurtalık, prostat veya pankreas kanseri olan belirli bireyler, kendilerinin ve aile üyelerinin bu ve ilişkili kanserler için risklerini belirlemek için kalıtsal risk değerlendirmesinden yararlanabilir. Kliniğimizde herediter meme ve/veya over kanseri tanısı ön tanısıyla değerlendirilen ve NCCN klavuzundaki BRCA1/BRCA2 gen analizi kriterlerini karşılayan hastalarımızın demografik verilerini ve mutasyon tiplerini değerlendirdik. Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın BRCA 1/2 dizi analizinde saptanan değişimler ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmış ve 11 tanesinde BRCA1 geninde 6 tanesinde BRCA2 geninde Patojenik/Olası patojenik/VUS bir mutasyona rastlanmıştır. BRCA 1/2'de saptanan bu değişimlerin 12 tanesi missense 2 tanesi nonsense 2 tanesi frameshift ve 1 tanesinde in-frame değişimlerdir. Saptanan tüm varyantlar daha önce literatürde bildirilmiştir. BRCA1 'de değişim saptanan hastaların yaş ortalaması 45 BRCA 2 de değişim saptanan hastaların yaş ortalaması 42 olup yaş aralığı 27 ile 59 arasında değişmektedir. BRCA 1/2'de değişim saptanan hastaların meme kanserli olguların hepsinde histopatolojik olarak invaziv duktal karsinom saptanmıştır. Over kanseri tanısı alan BRCA mutasyonu alan hastaların ise histopatolojik tanısı over seröz karsinomu ile uyumludur. Dünya genelinde en sık bildirilen BRCA 1/2 mutasyonlarına bizim örneklemimizde rastlanmamıştır. Bunun sebebi etnik köken ve bölgesel farklılıklar ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen olgu sayısı arttırıldığında, toplumumuza özgü mutasyon sıklıklarında da farklılıklar görülebilir. BRCA 1/2 genlerinde en yaygın görülen mutasyon tipleri; çerçeve kaymasına neden olan küçük delesyon ve insersiyonlar, missense mutasyonlar ve splice bölgesi mutasyonlarıdır. Bizim olgularımızda missense mutasyonları sık görülmüştür. Hasta sayısı az olması nedeniyle bu veri gerçeği yansıtmayabilir. Çalışmamızda BRCA 1/ 2 de değişim saptanan meme ve/veya over kanserli olguların görülme yüzdesi, yaş ortalamaları ve histopatolojileri ise literatür ile uyumludur. Çalışmamızdaki bazı sonuçlar literatürle uyumlu iken bazıları ise literatürle örtüşmemektedir. Örneklem büyüklüğümüz görece küçüktür daha büyük örneklemler ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: BRCA, MEME KANSERİ, GENETİK TEST

S-35 Hipoplastik Aneminin Nadir Bir Formu; Ghosal Hematodiyafizer Displazi

Hamza Polat¹, Bilgen Bilge Geçkinli², Esra Arslan Ateş², Ceren Alavanda², Şenol Demir¹,
Esra Dirim Tekin², Zeynep Münteha Başer², Arneh Arman²
^{1,2}Marmara Üniversitesi

Ghosal hematodiyafizer displazi, uzun kemiklerin metadiyafizyal displazisi ve kemik iliğinin fibrozisi veya sklerozuna bağlı inefektif hematopoez ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur. Endoplazmik retikulum membran proteini olan Tromboksan A Sentaz 1 enzimini kodlayan TBXAS1 genindeki mutasyonlar bu sendroma neden olmaktadır. Hastalarda görülen anemi ve kan tranfüzyonu ihtiyacı kortikosteroidler ile etkili şekilde tedavi edilebildiğinden diğer sklerozan kemik hastalıklarından ayırt edilmesi önemlidir. TBXAS1 geninde homozigot mutasyon saptanarak Ghosal Hematodiyafizer Displazi tanısı konulan hastanın klinik bulgularının genetik analiz sonuçları eşliğinde sunulması amaçlanmıştır. Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası genomda kodlama yapan tüm gen bölgeleri Clinical Exome Sequencing (CES) kiti Agilent SureSelect V5 kullanılarak İllumina NextSeq Platformunda dizilenmiştir. Elde edilen veriler Sophia DDM veri analizi platformu aracılığı ile analiz edilmiştir. Saptanan mutasyon Sanger dizi analizi konfirme edilmiş ve aile bireylerinden segregasyon yapılmıştır. Tarafımıza yönlendirilen bir yaşında erkek hasta insidental saptanan hemoglobin ve trombosit düşüklüğü nedeniyle takibe alındı. Eritrosit replasman ihtiyacının olması üzerine kemik iliği aspirasyonu yapılan hastada normosellüler kemik iliği, normoblastik eritroid matürasyon, kesintisiz rölatif azalmış myelopoez ve nadir megakaryosit varlığı gözlemlendi. Periferik yaymada ise anizositoz, hipokromi, poikilositoz, polikromazi, yer yer şistozit ve gözyaşı hücreleri izlendi. Bu bulgulara eşlik eden displazi ve malign hücreler saptanmadı. Hastanın fizik muayenesi ve görüntülemelerinde hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanmadı. Hastada hemolitik aneminin eşlik edebileceği Atipik Hemolitik Üremik Sendrom, Konjenital Trombositopenik Purpura ve Proksimal Noktürnal Hemoglobinüri ön tanıları düşünüldü. Hastanın Tıbbi Genetik poliklinik değerlendirmesinde hemolitik anemiye eşlik eden kemik grafilerinde epifizyal diyafizyer düzensizlikler, kortikal hiperostozis ve mild mental retardasyon izlendi. Tanıya yönelik Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile klinik ekzom dizileme planlandı. Klinik ekzom dizilemede hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiş genlerden kliniği açıklayabilecek bir varyasyon saptanmamış, TBXAS1 geninde homozigot c.1238 G>A p.(Arg413Gln) varyasyonu saptanmıştır. Literatürde steroid tedavisi sonrası aneminin gerilediği bildirildiğinden hastaya tedavi başlanmış olumlu yanıt alınmıştır. Ortak bulgularla seyreden farklı grup hastalıkların tanısında masif paralel dizileme teknolojileri hızlı tanı koymayı sağlamakta ve tedavi açısından yol gösterici olmaktadır. Bu çalışma TBXAS1 geninde saptanan novel varyasyon ile literatüre katkı sağlaması ve bir çok moleküler mekanizmayla ilişkili olabilecek hastalıklarda masif paralel dizilemenin önemini vurgulamak amacıyla sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ghosal hematodiyafizer displazi, Hipoplastik anemi, TBXAS1

S-36 Homo Sapiens Tümör Süpressör Genler Ve Proto-Onkogenler Arasında Kodon Adaptasyon İndeks Ve Trna Adaptasyon İndeks Analizi Ile Translasyon Etkinlik Düzeyleri Karşılaştırılması

Büşra Göksel Tulgar¹, Deniz Esin¹, Fahrettin Duymuş¹, Zeynal Sütçü¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

Gen ekspresyonunu ölçmek için şu anda protein yerine mRNA'yı saptamak teknik olarak daha kolaydır. Bu nedenle, yaygın translasyonel kontrol mekanizmalarının göstergelerine rağmen birçok çalışma gen ekspresyonu için mRNA ekspresyonunu kullanır. Translasyonu modellemek için, ribozom profili oluşturma, tRNA adaptasyon indeksleri (tAI) ve kodon adaptasyon indeksi (CAI) gibi diğer kodon yanlılığı ölçümleri kullanılmıştır. CAI, kodon dizisine dayalı olarak bir genin ekspresyon seviyesini tahmin etmenin nicel bir yoludur. Bu metodoloji ile, yüksek oranda eksprese edildiği bilinen bir dizi gen, kodon kullanımlarına göre karakterize edilir. CAI değerleri 0 ile 1 arasında değişir ve daha yüksek değerler en bol bulunan kodonların daha yüksek bir oranını gösterir. tAI ise kodlama dizileri ile organizmanın tRNA havuzu arasındaki ortak adaptasyonu temsil eder. Bu indeks, tRNA moleküllerinin kodlama dizilerine ve genomik kopya numaralarına dayanmaktadır. Bu çalışmamızda insan hücrelerinde, önceden belirlediğimiz on dört adet tümör süpressör (TS) ve on dört adet proto-onkogenin (PO), CAI ve tCAI analizi ile translasyon etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. The National Center for Biotechnology Information (NCBI), gen veritabanından daha önce belirlenmiş olan homo sapiens türüne ait, on dört adet TS gen ve on dört adet PO genin mRNA dizileri alındı. GenScript Rare Codon Analysis Tool (<https://www.genscript.com/tools/rare-codon-analysis>) kullanılarak CAI (codon adaptation index) (0.8-1.0), GC-Content (30%-70%) ve Codon Frequency and Distribution (CFD) (<30%) değerleri analiz edildi. Visual Gene Developer (http://www.visualgenedeveloper.net/Func_GeneAna.html) kullanılarak aynı genlerin tAI değerleri analiz edildi. Ribozomal proteinler ve transkripsiyon ve translasyon faktörleri dahil olmak üzere yüksek oranda eksprese edilen genler, yüksek CAI'ye sahip olma eğilimindedir. Translasyon etkinliğini ölçmek ve hücrel protein seviyelerini tahmin etmek, yüksek verimli ekspresyon inceleme tekniklerini doğrulamak ve DNA aşılarını optimize etmek gibi çeşitli biyolojik araştırmalarda CAI, tAI değerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırmamızda belirlenmiş olan on dört adet TS genin, on iki tanesinde CAI değerinin 0,8 in altında olduğu ve on dört adet PO genin, sadece dört tanesinin CAI değerinin 0,8 in altında olduğu görülmüştür. TS genlerin CAI ortalaması 0,73; GC-Content ortalaması 48,99; CFD ortalaması 3,46 olarak hesaplanmıştır. PO genlerin CAI ortalaması 0,80; GC-Content ortalaması 58,42; CFD ortalaması 2,15 olarak hesaplanmıştır. TS genlerinin tAI ortalaması 0,35 iken; PO genlerinin tAI ortalaması 0,36 idi. tAI değerlerinde TS ve PO gen grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Araştırmamıza göre, insan TS genlerinin, PO genlere kıyasla ekspresyon seviyelerinin ve translasyon etkinliklerinin daha yüksek olduğu görüldü. Gen aktivite düzeyleri değerlendirilirken, genlerin translasyon etkinlikleri göz ardı edilmemelidir. Aynı şekilde gen grupları değerlendirmeleri yapılırken bu genlerin transkripsiyonel ve translasyonel verimliliği de diğer veriler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kodon Adaptasyon İndeksi, Translasyon Etkinliği, tRNA Adaptasyon İndeksi

S-37 İdh İlişkili Onko-Genetik Ve Metabolik Hastalıklar

Elif Yılmaz Gülec¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

İzositrat dehidrogenaz geni (IDH), mitokondri olan tüm dokularda krebs döngüsünde rol alan aynı adlı enzimi kodlayan önemli bir gendir. Hücresel enerji metabolizmasının önemli bir parçası olan bu genin iki izoformunun IDH1 ve IDH2 'nin patojenik varyantlarının çeşitli malinitelerin patogeneğinde rol oynadığı ayrıca encondromatozlarla giden iskelet displazilerinin bazıları ve encondromatoz ve metabolik sendrom birlikteliği ile giden son yıllarda yeni tanımlanmış bir iskelet displazisi ve bir metabolik hastalığa da neden olduğu tespit edilmiştir. Özellikle IDH1 R132 lokusu ve buna IDH2 'de karşılık gelen R172 lokusunun yanlış anlamlı varyantları ile IDH2'de R140 lokusunun yanlış anlamlı varyantları farklı patolojilerde karşımıza çıkmaktadır. Bu üç lokus varyantları da akut myeloblastik lösemi ve myelodisplastik sendrom gibi myeloproliferatif hastalıklarda tespit edilmekle beraber, IDH1 R132 ve IDH2 R172 lokuslarının varyantları gliom ve glioblastomların bir kısmında tespit edilmektedir. Ollier ve Mafucci encondromatozlu hastaların tümör dokularından yapılan bir çalışmada ise dokuların yaklaşık %70-80'inde IDH1 R132 (R132C ve R132H) ve IDH2 R172S varyantları tespit edilmiştir. Son yıllarda tanımlanmış özellikle tübüler kemiklerin metafizlerinde yaygın encondromatozlarla giden ve ayrıca idrarda D2 hidroksiglutarik asit'in artmış atılımının eşlik ettiği Metaphyseal Chondromatosis with D2 Hydroxyglutaric Aciduria (MC-HGA) sendromlu hastaların bazılarının kan örneklerinde mozaik durumda IDH1 R132H ve R132S varyantları tespit edilmiştir. Yalnızca D2-hidroksiglutarik asidüri ile giden ve nörometabolik sendromun eşlik ettiği ve encondromatoz görülmeyen diğer bir fenotipte ise hastalarda kanda ve fibroblastlarda ve hastaların ebeveynlerinde mozaik durumda IDH2 R140Q varyantı tespit edilmiştir. Bizim bir hastamızda ise yalnızca yaygın metafizyel encondromatozlar yapan fakat D2- hidroksiglutarik asidüri görülmeyen bir fenotipe kanda mozaik R132H varyantının eşlik ettiği tespit edildi. Sonuç olarak aynı genin farklı izoformlarının, farklı varyantlarının değişik doku tiplerinde farklı fenotiplere neden olduğu gözleniyor. Somatik mutasyonlar ve postzigotik mutasyonların yol açtığı mozaik sendromları arasında bir geçiş spektrumu teşkil eden IDH ilişkili onko-genetik ve metabolik hastalıklar ileri araştırmaları hak ediyor.

Anahtar Kelimeler: IDH1; IDH2; Encondromatoz; Ollier; Mafucci; Gliom; Glioblastom; MC-HGA

S-38 Ighv Somatik Hipermutasyon Durumunun Tespitinde Ngs Uygulamaları: Ön Rapor

Özge Özer Kaya¹, Cengiz Ceylan²

¹Tepecik Eah Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

²Tepecik Eah Hematoloji

Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkin yaş erkek popülasyonunda en sık görülen lösemi türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Monoklonal B hücrelerinin kanda ve kemik iliğinde çoğalmasıyla karakterize bu hastalıkta birçok sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler belirteç prognoz tahmininde kullanılmaktadır. IGH geninin değişken (IGHV) bölgesinde meydana gelen ve sağlıklı hücrelerde de yüksek affiniteli antikor oluşumunu sağlayan bir mekanizma olan somatik hipermutasyon varlığının gösterilmesi KLL olgularında iyi prognostik bir belirteç olarak bilinmektedir. "The European Research Initiative on CLL (ERIC)" tarafından 2007 yılında yayınlanan öneriler ile IGHV mutasyon durumunun belirlenmesinde analitik zorluklar ya da vaka sınıflandırması gibi konulara açıklık getirilmiştir. Devamında güncellenen öneriler ile yeni nesil sekans (NGS) yönteminin mutasyon durumu tespitinde kullanılabilirliği de ortaya konmuştur. Çalışmamızda KLL tanılı 21 bireye ait IGHV somatik hipermutasyon çalışmasının sonuçları verilmiştir. NGS çalışması için "Leader" primerler kullanılarak amplifikasyon ve kütüphane hazırlığı sonrası, analiz yazılımı ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda 19 örneğe ait veriler analize uygun olarak değerlendirilmiş ve bunların 6 tanesinde somatik hipermutasyon varlığı gösterilmiştir. Bu sunumda amacımız test değerlendirme aşamalarının derlenmesi ve sonuç verme oranının artırılmasına yönelik seçeneklerin tartışılmasıdır. Bu veriler ön çalışma olarak seçilmiş olup daha büyük hasta grubuyla sonuçların klinik özellikler ve diğer genetik belirteçler ile birlikte değerlendirilmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: IGHV, somatik hipermutasyon,

S-39 Ikzf1 Mutasyonlu B-All Hastasında Gelişen Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazi

Burcu Aslan Candır¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu², Merih Kızıl Çakar², Mehmet Sinan Dal², Fevzi Altuntaş², **Ersin Bozan**², Haktan Bağış Erdem²
¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
²Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğindeki T ve B lenfoblastlardan kaynaklanan bir akut lösemi türüdür. Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi (BPDCN), en sık olarak kemik iliği tutulumu ve lösemik yayılımı olan veya olmayan kutanöz lezyonlar olarak ortaya çıkan, Tip 2 dendritik hücreler köken alan, klinik olarak agresif bir hematolojik malignitedir. Hastaların yaklaşık %10-20 sinde myeloid malignite öyküsü bulunmaktadır. Ancak B-ALL ile BPDCN birlikteliği nadirdir. Burada, İKZF1 mutasyonu pozitif olan Ph-like B-ALL tanılı bir hastada gelişen BPDCN olgusu sunulmaktadır. VAKA SUNUMU 59 yaşında kadın hastaya, 11q23 MLL yeniden düzenlenme ve İKZF1 (ikarus zinc finger 1) delesyonun eşlik ettiği Ph-like B-ALL tanısı kondu. HyperCVAD 1A ve 1B protokolü sonrası remisyon elde edildi. HLA tam uyumlu erkek kardeşinden FLU-ATG-TBI+CY hazırlama rejimi ile allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) yapıldı. AKHN sonrası +70.gününde hastanın sağ kolunda 1 cm çaplı nodüler lezyon gelişti, yapılan biyopsi “Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi” olarak rapor edildi. Nakil sonrası +82. gününde ise kemik iliği B-ALL nüksü gelişti. TARTIŞMA: Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi (BPDCN), çoğunlukla kutanöz lezyonlar olarak ortaya çıkan, myeloid kökenli Tip 2 dendritik hücreler köken alan, klinik olarak agresif bir hematolojik malignitedir. Hematolojik myeloid malignite ile ilişkisi net olmamakla birlikte sıklığı artmaktadır. BPDCN vakalarının çoğunda anormal karyotip bildirilmiştir, spesifik olmamakla birlikte, karyotip analizinde 5q, 12p, 13q, 6q, 15q ve 9 delesyonu gibi çoğunlukla genetik materyal kaybı görülmektedir. Silinen diğer bölgeler arasında 13q13.1-q14.3 (RB1), 12p13.2-p13.1 (CDKN1B), 13q11-q12 (LATS2) ve 7p12.2 (İKZF1) bulunur. İKZF1, lenfoid gelişiminde kritik bir rol oynar ve değişiklikleri, ALL’li yetişkinler arasında prevalans artmakta ve kötü prognoz göstergesidir. Bildiğimiz kadarı ile, hastamız İKZF1 mutasyonu ve 11. kromozomal değişikliklerin eşlik ettiği Ph-like B ALL ve BPDCN birlikteliğinin gösterildiği ilk olgudur. Genetik yolaklardaki değişikliklerin bu iki farklı hastalığa yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, BPDCN ve ALL farklı hücre klonlarından gelişen iki farklı hastalık olup aynı hastada görülmesi oldukça nadir bir olaydır. Özellikle bu tarz hasta ve hastalıkların klinikopatolojik ve genetik açıdan tetkik edilmeleri önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İKZF1, B-ALL, BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ

S-40 Kalıtsal Kanser Sendromlarında Multigen Panel Test Analizlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Lamiya Aliyeva¹, Hanifenur Mancılar², Hilal Keskin Karakoyun², Ahmet Yeşilyurt²

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Labgen Laboratuvarı

Kalıtsal kanser sendromu, bir veya daha fazla gendeki kalıtsal mutasyonların neden olduğu, genellikle genç yaşta başlayan belirli kanser türlerine genetik bir yatkınlıktır ve tüm malignitelerin % 5-10'unu oluşturmaktadır. Şimdiye kadar 200'den fazla kalıtsal kanser sendromu tanımlanmıştır. Kalıtsal kanser sendromlarından, Kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromu (HBOC), Lynch sendromu (LS), Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), MUTYH ilişkili Polipozis (MAP) önemli bir kısmından sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada Şubat 2017- Ekim 2021 tarihleri arasında kanser tanısı ya da aile öyküsü ile başvuran 2294 olgunun genetik altyapısını araştırmak ve taranan kanserle ilişkili genlerde belirlenen patojenik ve muhtemel patojenik varyasyonların sunulması amaçlanmıştır. Hastaların kanından izole edilen DNA'dan ATM, ABRAXAS1, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53 ve XRCC2 genlerinin tüm ekzonları amplikon olarak çoğaltılıp, QIAseq Targeted DNA Hereditary Panel (Qiagen, Almanya) kiti kullanılarak yeni nesil dizileme yöntemiyle (MiSeq, Illumina) tüm gen dizi analizi yapılmıştır. Verilerin biyoinformatik analizi QCI Analyze Universal (Versiyon: 7.1.20210428) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve raporlandırılmıştır. Ayrıca BRCA1 ve BRCA2 genlerinde kopya sayısı değişiklikleri (CNV) de incelenmiştir. Analizde referans genom olarak GRCh37/hg19 kullanılmıştır. Varyantların filtrelemesi ve değerlendirilmesinde HGMD®, ClinVar, BRCAExchange, OMIM®, ddSNP (v151), gnomAD (v2.1.1) veri tabanları, MutatonTaster, SIFT, PolyPhen-2, REVEL gibi in silico tahmin araçları kullanılmıştır. gnomAD veri tabanında minör allel frekansı %1'in altında olan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır. Tespit edilen varyantlar ACMG Varyant Sınıflama Kılavuzuna göre sınıflandırılmıştır. Yapılan analizde 284 olguda 21 gende 301 patojenik/muhtemel patojenik varyasyon tespit edilmiş, 5 gende varyasyon görülmemiştir. Varyasyon tespit edilen olgular sıklıkla genç yaş meme ve over kanseri, prostat, kolon, pankreas ve ailede sık kanser öyküsü olanlardır. En sık varyant görülen genler 87/301 BRCA2, 67/301 BRCA1, 33/301 CHEK2, 21/301 MUTYH, 20/301 ATM, 20/301 PALB2, 10/301 TP53 genidir. Çalışmamızın sonucunda, patojenik/muhtemel patojenik varyasyonların tespit edilmesi kalıtsal kanser sendromunun kalıtsallığının açıklanmasına, medikal ve cerrahi tedavinin bireysel olarak yönetilmesine, aynı zamanda yüksek risk altındaki diğer aile üyelerinin de aynı varyant açısından araştırılmasına katkı sağlamaktadır. Olgulara test öncesi ve tekrar test sonrası ayrıntılı genetik danışmanlık verilmiş olup ilgili birimlere yönlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal kanser sendromu, multigen paneli, yeni nesil dizileme, genetik danışma

S-41 Kalıtsal Kolorektal Kanserlerde Değişken Ekspresivite ile Karakterize Rekürren Mutyh Mutasyonu

Naz Güleray Lafcı¹, Ceren Damla Durmaz¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Adenomatöz polipozis sendromları, gastrointestinal sistemde artmış polip sayısı ile karakterize kolorektal kanser (KRK) gelişimine yatkınlık yaratan hastalıklardır. MUTYH geninin bialelik mutasyonları ile ilişkili polipozis sendromu (MAP), kalıtsal KRK'lerin %1'inden azını oluşturmakla birlikte “Atenüe Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP)” ve “Lynch Sendromu” başta olmak üzere diğer kalıtsal KRK sendromları ile örtüşen klinik bulguları olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada; farklı klinik bulgularla başvurarak genetik analizleri sonucunda MUTYH'de aynı mutasyon saptanan üç ayrı hasta sunulmaktadır. Birinci hastanın aile öyküsünde çok sayıda KRK'ye ve polipozise sahip birey olması nedeniyle hastaya 53 yaşında kolonoskopi yapılarak adenomatöz polipozis saptanmış ve profilaktik total kolektomi (TK) gerçekleştirilmiştir. Ebeveynleri arasında akrabalık bulunan ikinci hasta, 46 yaşında karında kitle şikayeti ile başvurmuş ve incelemeler sonucunda sağ kolon kaynaklı metastatik müsinöz adenokarsinom tanısı almıştır. Hastanın kolonoskopisinde polip saptanmamıştır. Üçüncü hastada, adenomatöz polipozis zemininde gelişmiş rektosigmoid karsinom nedeniyle 41 yaşında TK yapılmıştır. Hastalarda gerçekleştirilen herediter kanser paneli sonucunda; her üç hastada da MUTYH'de c.884C>T (p.Pro295Leu) mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır. MUTYH, hücreleri guanin oksidasyonunun mutajen etkilerinden koruyan baz eksizyon tamiri için gerekli DNA glikozilaz enzimini kodlamaktadır. Hastalarımızda saptanan mutasyona spesifik yapılan in-vitro fonksiyon çalışmalarında ilgili aminoasit değişiminin hem DNA bağlanmasını hem de baz eksizyon glikozilaz aktivitesini bozduğu gösterilmiştir. Literatürde MAP hastalarının çoğunluğunda p.Tyr179Cys ve p.Gly396Asp hotspot mutasyonları tanımlanmıştır. Ek olarak farklı etnik gruplarda, bir takım diğer mutasyonlar için de kurucu etkiden bahsedilmiştir. Türkiye'nin farklı illerinden köken alan üç hastada aynı değişikliğin bulunması sonucunda saptanan mutasyonun Türk toplumunda kurucu etki ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İlgili mutasyonun literatürde çoğunlukla Türk ailelerde homozigot durumda bildirilmesi de bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Literatürde MAP hastalarının klinik prezentasyonlarında değişken ekspresivite bildirilmiştir. Hastaların çoğunluğunda AFAP zemininde, 1/3'ünde ise Lynch sendromu benzeri polipozis olmadan KRK gelişmektedir. Sunulan hastalarda aynı mutasyon saptanmakla birlikte ilk hastada 50'li yaşlara kadar invaziv karsinom gelişmemiş olması ve ikinci hastada erken yaşta polipozis olmadan metastatik KRK görülmesi hastaların klinik tablolarının farklılık gösterebileceğine örnektir. Adenomatöz polipozis sendromları içerisinde en sık FAP görülmekle birlikte ülkemiz gibi akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda ayırıcı tanıda MAP da düşünülmelidir. Özellikle, oligopolipozis varlığında ve resesif kalıtım gösteren pedigrilerde test seçiminde MUTYH'nin içerisinde yer aldığı kapsamlı paneller önceliklendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: MUTYH ilişkili Polipozis, MAP, Kurucu Etki, Değişken Ekspresivite

S-42 Kalıtsal Meme Ve Yumurtalık Kanseri Sendromlu Kadınlarda Yeni Nesil Dizileme İle Brca Ve Non-Brca Varyantların Saptanması

Hamide Betül Gerik Çelebi¹, **Hilmi Bolat**²

¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Meme kanseri Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılı verilerine göre en sık tanı alan kadın kanseridir. Çoğunlukla sporadik olmakla birlikte %5-10 oranında genetik yatkınlık zemininde ortaya çıkar. Meme kanseri ve/ veya over (yumurtalık) kanseri tanısıyla başvuran hastalardaki genetik yatkınlığı araştırdığımız bu çalışmamızda amacımız BRCA ve non-BRCA genlerinde saptadığımız varyantları sunmak ve Türk popülasyonuna özgü mutasyonları belirlemektir. **Gereç ve Yöntemler:** 01.01.2019-01.08.2021 tarihleri arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran Hereditör Meme ve/ veya Over Kanseri moleküler genetik çalışma kriterlerini karşılayan 120 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Öncelikle sırasıyla BRCA1 ve BRCA2 geni dizi analizi çalışıldı. BRCA1/2 tüm gen dizi analizi yöntemiyle mutasyon tespit edilmeyen hastalardan BRCA1 ve BRCA2 geni delesyon dublikasyon analizi ve/ veya kansere yatkınlıkla ilişkilendirilen çoklu gen paneli çalışıldı. **Bulgular:** Bu çalışmada 20 hastada BRCA1 ve BRCA2 genlerinde, 20 hastada ise ATM, CHEK2, RAD50, RAD51D, STK11, MSH6, SDHA, RB1, POLD1, SMAD4, CDH1 ve CDKN22'yi içeren non-BRCA genlerinde mutasyon tespit edildi. **Tartışma ve Sonuç:** Hereditör Meme ve/ veya Over Kanseri ile ilişkili moleküler genetik yatkınlığın değerlendirildiği çalışmamızda BRCA ve non-BRCA genlerinde %33,33 pozitif varyant saptandı. Bu çalışma ile BRCA2 geninde iki; ATM, RAD50, RAD51D, STK11 ve POLD1 genlerinde birer varyant olmak üzere toplam yedi yeni varyant literatüre sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: BRCA1 geni, BRCA2 geni, meme kanseri, over kanseri, genetik yatkınlık

S-43 Karyotip Analizi 46,xy,der(21)T(1;21)(Q11-12;p11-13) Saptanan Mds Tanılı Olgu

Cağlar Arısoy¹, Emin Karaca¹, Fatma Keklik Karadağ², Burak Durmaz¹, Güray Saydam²,
Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Myelodisplastik Sendrom (MDS) daha çok ileri yaştaki hastalarda görülen çeşitli sitogenetik bulgular ile seyreden bir hematolojik malignitedir. MDS hastalarının tanı ve prognozunda kromozom analizi büyük önem taşımaktadır ve MDS hastalarının yaklaşık %50'sinde kromozomal anormallikler saptanmaktadır. Bu anomalilerin büyük çoğunluğunu kromozom 5, 7 ve 8 ile ilgilidir. Zaman içerisinde hastalardaki blast sayısındaki artışla akut myeloid lösemiye (AML) dönüşmesi kötü bir prognozun habercisidir. Bu dönüşüm sırasında bazı sitogenetik bulgular öne çıkmaktadır. Burada sunulan olgu yetmiş beş yaşında erkek hasta halsizlik yakınması ile Hematoloji Bilim Dalı'na başvurmuştur. Burada anemi, trombositopeni ve blast artışı tespit edilmiştir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile trizomi 8 saptanarak MDS tanısı almıştır (Şekil 1). Daha sonra AML transformasyonu gelişen olgunun yapılan karyotip analizinde 46,XY,der(21)t(1;21)(q11-12;p11-13)[14]/46,XY[7] (Şekil 2) saptanmıştır. Literatürde çok nadir bir olgu olması, tedaviye etkisi ve prognoz açısından değerlendirmesi amacıyla olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik Sendrom, Akut Myeloid Lösemi

S-44 Kml Hastalarında İmatinib Direnci İle İlişkili Genomik Değişim Görülen İki Nadir Vaka Sunumu

Hanife Saat¹, Ayşegül Öztürk Kaymak², Nefise Kandemir¹, İsmihan Alp³

¹Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eah

²Düzen Laboratuvarları

³Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Merkez Genetik Laboratuvarı

Bir tirozin kinaz inhibitörü olarak İmatinib’in, Kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde kullanıma başlanmasıyla çok önemli bir gelişme yaşanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri, KML hastalarında anormal bir aktivasyon sonucu kontrolsüz myeloproliferasyona sebep olan BCR-ABL kinazın ATP bağlayan bölgesini bloke etmektedirler. Söz konusu bölge ile ilişkili bir mutasyon ilaç etkisini azaltmaktadır. İlaça karşı gelişen direnç tedavide önemli bir sorundur. Abl kinaz domain mutasyonu İmatinib tedavisine yanıt vermeyen hastalarda bakılmalıdır. İmatinib tedavisi alan fakat tedaviye direnç tespit edilen iki ayrı olgu tarafımıza ABL1 gen mutasyon analizi için yönlendirildi. 1. Olgumuzda c.730A>G p. M244V ve c.749G>A p.G250E genomik değişimleri saptanmış olup, söz konusu değişimler patojenik olarak raporlanmıştır. Hastada tespit edilen bu çift mutasyon literatürde oldukça nadir görülmekte olup, hastanın İmatinib tedavisine göstermiş olduğu direnci açıklamaktadır. 2. olgumuzda ise İmatinib tedavisi altında takip edilen hasta tedaviye yanıtının azalmış olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş olup, ABL1 gen mutasyon analizi normal tespit edildi. Belirgin bir tedaviye direnç görülen hastadan yeni bir periferik kan örneği alınmış ve RNA eldesi yapılarak, Myeloid füzyon paneli çalışılmıştır. Analizlerinde herhangi bir füzyon tespit edilmedi fakat IKZF1 geni 3 ile 5. Ekzonlar arasında ekzon atlama (exon skipping) gözlenmiştir. Söz konusu gendeki ekzon delesyonları ve mutasyonları, NCCN (National Comprehensive Cancer Network)’de Bcr-Abl1 bağımsız mutasyonlarda, KML’de hastalık progresyonu ile ilişkili olarak önemli kabul edilmektedir. Tedavi direnci gelişen hastalarda ABL1 geninde mutasyon görülmemiş ise, BCR-ABL1 bağımsız mutasyonlar açısından, direnç ile ilişkilendirilmiş diğer genler de oluşabilecek nokta mutasyon veya delesyonların araştırılmasını önermekteyiz. Bu iki olgumuz, İmatinib direnci ile ilişkili literatürde nadir görülen genomik değişimlere sahip olmaları nedeniyle, katkı sağlaması açısından bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmatinib Direnci, ABL1 gen mutasyonu, IKZF1 gen delesyonu

S-45 Kolon Kanserinde Mir-221 Potansiyel Biyomarker Potansiyeli Olabilir

Aydın Demiray¹, Atike Gökçen Demiray¹

¹Pamukkale Üniversitesi

Kolon kanserleri indisindansı akciğer ve memeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Risk faktörleri arasında obezite, beslenme ve sigara yer almaktadır. miRNA’lar ökaryotik gen düzenlenmesinde yer alan onkogenik olduğu gibi tümör baskılayıcı rolleride olabilen 19-21 nükleotitlik kodlanmayan RNA’lardır. Hücre içinde yer alan miRNA’lar ekzositoz veya egzozomal olarak ekstraselüler ortamlarda da yer alabilmektedir. Serum seviyesinde varlığı birçok hastalık için potansiyel biyomarker olabilme potansiyelini de taşımaktadır. Çalışmamızda 55 kolon kanseri tanılı hasta ve 55 kontrol grubu alınmıştır. Elde edilen serumlardan miRNA easy kiti miRNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Ardından cDNA çevrimi (abm) ve mastermix (abm) kullanılarak 20 tane aday miRNA ekspresyon seviyeleri analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak ROC curve analiz ile cut-off değeri bulunarak t testi uygulanmıştır. Kolon kanserli hastaların, kontrol grubuna göre serum miRNA ekspresyon seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Hasta demografik özellikleri ile karşılaştırdığımızda sigara içen hasta ve sağlıklı gruptaki serum miR-221 ifadesi yüksek bulunmuştur. miR-221 kolorektal kanserlerde TP53 baskıladığı rapor edilmiştir. Kolon kanseri karsinogenez sürecinde adenom sonrası karsinom oluşumda p53 değişimleri rapor edilmiştir. Bu neden ile sigara kullanan kişilerde artmış miR-221 ifadesi kolon kanseri biyobelirteci olma potansiyeli vardır.

Anahtar Kelimeler: kolon kanseri, miRNA, biyobelirteç

S-46 KOLOREKTAL KANSER VE ÜLSERATİF KOLİTTE TELOMERAZ AKTİVİTESİ

Tuğba AKIN DUMAN¹, Mahmut Selman YILDIRIM², Hüseyin ATASEVEN³, Murat ÇAKIR⁴, Ayşe Gül ZAMANI²

1-İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Tıbbi Genetik Kliniği, İSTANBUL

2-Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD,KONYA

3-Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, KONYA

4-Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, KONYA

ÖZET

Telomeraz enzimi, kanserin temel özelliklerinden biri olan sınırsız hücre bölünmesi için önemli bir rol oynar. Son veriler, telomeraz aktivitesi ile tümör malignitesi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca bazı premalign dokularda telomerazın aktif olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda kolorektal kanser dokularında, ülseratif kolit lezyonlarında ve bunlara komşu normal görünümlü kolon mukoza örneklerinde telomeraz aktivitesini kantitatif şekilde değerlendirmeye imkan veren TRAPeze yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar, kolorektal kanser örneklerinde telomeraz aktivitesinin komşu normal mukozadan daha yüksek olduğunu göstermiş, ancak ülseratif kolit inflame doku ile komşu normal mukoza arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Telomeraz aktivite tayini KRK için tanı ve tedavi için olası bir hedef gibi görünmekle birlikte ÜK hastalarında KRK gelişimini değerlendirmek için yararlı bir marker gibi görünmemektedir. Bu konuda yapılacak kapsamlı ek çalışmaların sürecin aydınlatılmasında katkı sağlayacağı umulmaktadır.

Kolorektal kanser, Ülseratif kolit, Telomera

GİRİŞ

İnflamatuar bağırsak hastalıklarından(İBH) birisi olan ülseratif kolit(ÜK) ; rektumu da içine alan, genellikle kolon proksimali boyunca uzanan, kronik, tekrarlayıcı bir durumdur. (1). Batı toplumunda İBH prevalansı 120–200/100.000 sıklıktadır ve hem insidansı hem de prevalansı giderek artmaktadır(2). ÜK, kolorektal kanser(KRK) gelişimi açısından risk artışına neden olan bir durumdur. Bu hastaların KRK gelişimi için riskleri normal popülasyona göre 2.4 kat artmıştır(3).

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen üçüncü ve hem erkek hem de kadınlarda maligniteler içinde ölüme neden olan ikinci kanserdir. Türkiye' de benzer şekilde hem erkek hem de kadınlarda 3.sırada yer almaktadır(4). Kolon kanser gelişimi; onkogen aktivasyonu, tümör supresör genlerin inaktivasyonu ve kontrolsüz mitojenik uyarıcıları kapsayan çok aşamalı birtakım genetik ve epigenetik olayların birikimi sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bu süreçte telomeraz aktivasyonu tümör progresyon kaskadında önemli bir rol oynamaktadır (5).

Lineer kromozomal DNA'nın uç kısmında yer alan telomerler, replikasyon sırasında DNA molekülünün son kısmının tamamlanmasında rol almaktadır (6). Telomerler bölünen hücrelerde, uç replikasyon probleminden dolayı giderek kısalmaktadır. Hücre bölünmesinin sürdürülebilmesi için kısalan kısımların yeniden uzatılması gerekmektedir. Bu uzatılma işlemi ters transkriptaz aktivitesine sahip bir enzim olan telomeraz tarafından gerçekleştirilmektedir. Telomer uzunluğu germ hücrelerinde korunurken, çoğu somatik hücre bölünme esnasındaki telomer kaybını önleyecek yeterli telomeraz aktivitesine sahip değildir (7). Kanser hücrelerinin %90'ından fazlasında ve bazı premalign dokularda ise telomerazın aktive olduğu gözlenmiştir (8,9).

Çalışmamızda normal kolon mukozası, ülseratif kolitli ve kolorektal kanserli hastalardan alınan dokular arasındaki telomeraz aktivitesi karşılaştırılarak ülseratif kolitli hastalardaki premalign olduğu bilinen inflame lezyonlarda telomeraz aktivitesi açısından bir benzerlik olup olmadığının saptanması ve premalign lezyonların kansere dönüşmesinin hücresel düzeydeki önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

MATERYAL METHOD

2015-2016 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Gastroenteroloji kliniklerine başvuran 28 KRK hastası, 27 ÜK tanılı hastadan ameliyat ya da endoskopi sırasında tümörlü doku ve inflame kolon dokusu örnekleri ile aynı hastaların 44'ünden komşu normal kolon mukoza örneği alınmıştır. Kolorektal kanser ve inflame doku örnekleri patolojik olarak konfirme edilmiştir. Nonspesifik kolit tanısı alan ya da neoadjuvan tedavi alan KRK hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma yerel etik komitemiz tarafından onaylanmış(2015/269) ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Telomeraz aktivitesi TRAPeZe® Kit RT Telomerase Detection Kit (Millipore S7710) kullanılarak telomerik tekrar amplifikasyon protokolü ile değerlendirilmiş ve elde edilen tüm veriler SPSS 21.0 paket programı ile analiz edilmiştir. 3 grup arasındaki telomeraz aktivitesi Kruskal Wallis testi ile sonrasındaki ikili karşıtırmalar ise student t testi kullanılarak yapılmıştır. Bütün test sonuçlarında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Doku Örneklerinde Telomeraz Aktivitesinin Saptanması

28 kolorektal kanser, 27 ülseratif kolit, 44 normal doku olmak üzere toplam 99 örnekte telomeraz aktivitesi değerlendirilmiş ve yapılan istatistiksel analiz sonucunda 3 grup arasında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p=0,026$). Sonrasında yapılan ikili analizlerde bu farkın tümörlü doku ve normal doku arasında olduğu tespit edilmiştir.

Kolorektal Kanser Hastalarında Telomeraz Aktivasyonu

Bu çalışmaya 11'i (%39,3) kadın, 17'si (%60,7) erkek olmak üzere 28 KRK tanısı konmuş 28 birey dahil edilmiştir. 27 hastadan birisi kanserli birisi normal olmak üzere 2şer örnek , 1 hastadan ise yalnızca kanserli doku örneği alınmıştır. 27'si (%96) kolorektal kanserlerde gözlenen majör histolojik tip olan adenokanser iken yalnızca 1 olgu (%4) müsinöz adenokanser idi. 28 kanserli dokunun 3'ünde telomeraz ölçümü gerçekleştirilemezken 27 normal dokunun hepsinde ölçüm gerçekleştirilmiştir. KRK dokusu ile normal doku arasındaki telomeraz aktivitesi karşılaştırıldığında kanserli dokudaki telomeraz aktivitesi komşu normal mukozaya

göre yüksek bulunmuştur ($p=0,044$). Kolon tümörleri yerleşim yerlerine göre kendi içinde değerlendirildiğinde telomeraz aktivitesi sol kolon tümörlerinde sağ kolon tümörlerine göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). Rektum tümörleri ile kolon tümörleri karşılaştırıldığında ise ; rektal tümörlerin telomeraz aktivitesi kolon tümörlerine göre yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p=0,44$).

Ülseratif Kolit Olgularında Telomeraz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

10'u (%37) kadın ve 17 'si (%63) erkek olmak üzere 27 ÜK olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. 17 hastadan, bir adet inflame kolon mukoza dokusu ve bir adet de normal görünümlü komşu mukoza olmak üzere ikişer adet örnek alınmıştır. Kalan 10 hastadan ise pankolit olmaları nedeniyle normal doku alınamamıştır. Tüm dokularda telomeraz ölçümü gerçekleştirilmiştir.. ÜK dokusundaki telomeraz aktivitesi komşu normal mukozaya göre daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,113$). ÜK olguları içerisindeki 10 pankolit dokusu diğer ÜK olguları ve komşu normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 2).

Kolorektal Kanser ve Ülseratif Kolit Olgularında Telomeraz Aktivitesinin Karşılaştırılması

KRK dokusu ile ÜK olgularının inflame dokuları arasındaki telomeraz aktivitesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,065$).

TARTIŞMA

Gelişen tedavi seçenekleri, artmış farkındalık ve erken tanıya rağmen hala kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden birisi olan KRK , çeşitli genetik ve epigenetik olayları kapsayan çok basamaklı bir süreçten kaynaklanan farklı moleküler yollara ve biyolojik süreçlere sahip bir hastalık kompleksidir (10).

KRK insidansını ve buna bağlı ölümleri azaltmak için erken tanı oldukça önemlidir. Ayrıca, yeni prediktif ve prognostik belirteçlerin tanımlanması, kanserin olası sonuçlarını daha doğru değerlendirmeyi, tedavi yanıtını ve tedavi etkinliğini artırmayı mümkün kılmaktadır(11). Telomeraz aktivitesi, KRK dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünde araştırılmış ve incelenen kanser hücrelerinin %90'ında telomerazın aktif olduğu bulunmuştur. Bu nedenle telomeraz aktivitesinin tespiti, kanserin erken tespitinde faydalı olabilir ve tedavi için yeni bir hedef olabilir (12).

Literatürde pekçok malign tümör tipinde farklı yöntemler kullanılarak telomeraz aktivitesi araştırılmıştır. Telomeraz aktivitesini saptamak için geliştirilen ilk yöntem tekrarların PCR ile çoğaltılması esasına dayanan TRAP yöntemidir. Daha sonra geliştirilen çeşitli modifikasyonlarla yöntemin klinik uygulamalarda daha hassas ve güvenilir olması amaçlanmıştır. Çalışmamızda telomeraz aktivitesinin kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sunan TRAPeze yöntemini kullanarak KRK dokusu ile komşu normal mukoza karşılaştırıldığında telomeraz aktivasyonu ya da hTERT ifadesinin KRK' lı dokuda komşu normal mukozaya göre daha yüksek olduğunun gösterildiği önceki çalışmalarla (5,12,13) uyumlu şekilde kanserli dokudaki telomeraz aktivitesi komşu normal mukozaya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,044$)(Tablo1). Literatür incelendiğinde kanserli olmayan

normal dokudaki telomeraz aktivitesine ilişkin bulgular tartışmalıdır. Birdizi çalışmada kanserli hücrelerde yüksek telomeraz aktivitesi ifade edilirken normal somatik hücrelerde telomeraz aktivasyonu neredeyse hiç gözlenmemektedir. Öte yandan diğer çalışmalarda normal insan hücrelerinde telomerazın her zaman mevcut olduğunu ve hücresele proliferasyonun bir belirteci olarak düşünölebileceği ifade edilmektedir. İnsan kolon dokusuyla ilgili durum da tartışmalıdır (5). Çalışmamızda normal mukozada telomeraz aktivitesinin saptandığı diğer çalışmalarla (5,14) uyumlu şekilde komşu normal mukozada da telomeraz aktivitesi olduğunu saptadık.

Sağ ve sol kolon tümörleri farklı embriyolojik kökenlerinden ötürü farklı ama birbirleriyle ilişkili tümör gruplarıdır. Sağ ve sol kolon yerleşimli tümörlerde morfolojik ve moleküler özellikler olması karsinogenez sürecinde farklı genetik yollara işaret edebilmektedir. Sonuç olarak KRK'ların proksimal, distal kolon ve rektum kanserleri şeklinde ayrılabilceği ileri sürölmektedir (5,15). Sağ ve sol kolon yerleşimli tümörler ile kolon ve rektum tümörleri arasındaki telomeraz aktivitesi karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edilmiştir(5,16). ‘Bu bilgiler ışığında çalışmamızda KRK’ lar sol kolon yerleşimli, sağ kolon yerleşimli ve rektal tümörler karşılaştırıldığında; sol kolon tümörlerindeki telomeraz aktivitesinin sağ kolon yerleşimli olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($p=0,03$) . Rektum tümörleri ile kolon tümörleri karşılaştırıldığında ise fark gözlenmemiştir($p=0,44$)(Tablo1).

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklardan birisi olan ÜK kolon mukozası ve submukoza dokusunu tutan, rektumu da içine alacak şekilde proksimale doğru ilerleyen relaps ve remisyonlarla seyreden kolonun iltihabi hastalığıdır (1,17). Son birkaç yıldır dünya çapında ÜK varlığı artma eğilimindedir. Ülkemizde ise ÜK insidansı 2,6/100000 ve prevalansı 79 /1000 olarak bildirilmiştir (18,19) .

Kanserin yanı sıra bazı premalign dokularda da telomerazın aktive olduğu bilinmektedir. Telomeraz aktivite testlerinin premalign hastalığı olduğu bilinen yüksek riskli hastaların taranmasında kullanılması beklenmektedir (9). Literatürde oral lökoplaki, sirotik karaciğer dokusu, kolorektal tübüler adenom gibi farklı premalign lezyonlarda telomeraz aktivitesinin araştırıldığı çalışmaların yanı sıra kolit olgularında telomeraz aktivasyonunun araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (13,20,21). Ancak bu çalışmaların çoğunda az sayıda ÜK olgusu yer almaktadır ve telomeraz aktivitesi nicel değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 27 ÜK hastasından elde edilen inflame kolon dokusu ile komşu normal kolon mukozası karşılaştırıldığında iki doku arasında fark bulunamamıştır($p=0,113$)(Tablo2). Çekuma kadar tüm kolonun tutulduğu pankolit olgularının KRK gelişimi açısından en yüksek riske sahip hasta grubu olduğu bilinmektedir (22). Çalışmamızda yer alan 10 pankolitten elde edilen inflame dokulardaki telomeraz aktivitesi ; hem diğer ÜK olguları hem de bu olgulardan elde edilen normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo2). Bu sonuç bize ÜK'de inflamasyonun yaygınlığının telomeraz aktivitesini değiştirmediğini düşöndürtmektedir.

Telomeraz temelli kanser tedavisi için farklı terapötik yaklaşımlar geliştirilmiştir ve bunlar araştırma aşamasındadır. Kısa telomerlerin uzatılmasına yönelik tedavilerden bazıları başarılı şekilde faz 1 klinik araştırma seviyesine ulaşmıştır. Bir diğer yaklaşım ise tümör hücrelerinde artmış olan telomeraz fonksiyonunun yok edilmesini amaçlamaktadır. Bunun için doğal ve küçük telomeraz inhibitörü ilaçlar, immünoterapötik yaklaşımlar, oligonökleotid inhibitörleri ve telomeraz gen terapisi yararlı tedavi stratejilerindedir

Bu sonuçlar doğrultusunda telomeraz aktivite tayini ÜK hastalarında KKK gelişimini değerlendirmek açısından kullanışlı bir marker gibi görünmemektedir. KKK ‘da ise telomerazın hem tanı hem de tedavi için kullanışlı bir marker olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak ek çalışmaların sürecin aydınlatılmasında faydalı olacağı umulmaktadır.

REFERANSLAR

- 1-Kaya M, Ekin N. Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi. Güncel Gastroenteroloji.Haziran 2012; 16/2.
- 2- Chou JW, Lai HC, Chang CH, Cheng KS, Feng CL, Chen TW. Epidemiology and Clinical Outcomes of Inflammatory Bowel Disease: A Hospital-Based Study in Central Taiwan. Gastroenterol Res Pract. 2019 Jun 13;2019:4175923.
- 3-Sameshima S, Koketsu S, Takeshita E, Kubota Y, Okuyama T, Saito K,et all. Surgical resections of ulcerative colitis associated with dysplasia or carcinoma. World J Surg Oncol. 2015 Feb 21;13:70.
- 4- <https://gco.iarc.fr/>. The Global Cancer Observatory (GCO)
- 5-Ayiomamitis GD, Notas G, Zaravinos A, Zizi-Sermpetzoglou A, Georgiadou M, Sfakianaki O, et al. Differences in telomerase activity between colon and rectal cancer. Can J Surg. 2014 Jun;57(3):199-208.
- 6-Miroğlu YY, Dıraman E, Eren Z. Telomer ve Telomeraz. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi2011; 4 (2):41-48.
- 7-Bailey SM, Murnane JP. Telomeres, chromosome instability and cancer. Nucleic Acids Res. 2006 May 8;34(8):2408-17.
- 8-Cong YS, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. Microbiol Mol Biol Rev. 2002 Sep;66(3):407-25
- 9-Chen CH, Chen RJ. Prevalence of Telomerase Activity in Human Cancer. J Formos Med Assoc. 2011 May;110(5):275-89.
- 10-Bertorelle R, Rampazzo E, Pucciarelli S, Nitti D, De Rossi A. Telomeres, telomerase and colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 Feb 28;20(8):1940-50.
- 11-Fernández-Marcelo T, Sánchez-Pernaute A, Pascua I, De Juan C, Head J, Torres García AJ, et al. Clinical Relevance of Telomere Status and Telomerase Activity in Colorectal Cancer. PLoS One. 2016 Feb 25;11(2):e0149626
- 12-Tatsumoto N, Hiyama E, Murakami Y, Imamura Y, Shay JW, Matsuura Y,et al. High telomerase activity is an independent prognostic indicator of poor outcome in colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2000 Jul;6(7):2696-701

- 13 -Engelhardt M, Drullinsky P, Guillem J, Moore MA. Telomerase and telomere length in the development and progression of premalignant lesions to colorectal cancer. Clin Cancer Res. 1997 Nov;3(11):1931-41.
- 14-Usselman B, Newbold M, Morris AG, Nwokolo CU. Deficiency of colonic telomerase in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1106-12.
- 15-Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sørensen FB, Laurberg S, Laiho P, Aaltonen LA, et al. Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid.Gut. 2005 Mar;54(3):374-84.
- 16 -Garcia-Aranda C, de Juan C, Diaz-Lopez A, Sanchez-Pernaute A, Torres AJ, Diaz-Rubio E, et al. Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma. Cancer. 2006 Feb 1; 106(3) :541-51.
- 17-Üzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif Kolitin Klasik Tedavisine Genel Bakış ve Anti-TNF Ajanların Rolü. Güncel Gastroenteroloji. Mart 2009;13/1.
- 18-Göktürk S, Karaca Ç. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2012;5(3):11-6
- 19-Kalkan Ç, Törüner M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler. Güncel Gastroenteroloji. Aralık 2013; 17/4
- 20-Chang LY, Lin SC, Chang CS, Wong YK, Hu YC, Chang KW. Telomerase activity and in situ telomerase RNA expression in oral carcinogenesis. J Oral Pathol Med. 1999 Oct;28(9):389-96.
- 21-Yoshida K, Sugino T, Goodison S, Warren BF, D Nolan D, Wadsworth S, et al. Detection of telomerase activity in exfoliated cancer cells in colonic luminal washings and its related clinical implications. British Journal of Cancer (1997) 75(4), 548-553
- 22-Sapmaz F, Başyigit S, Kalkan İH. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kolorektal Kanser Götetimi ve Kemoprevensiyon. Güncel Gastroenteroloji . Mart 2016, 20/1.
- 23- Jäger K, Walter M. Therapeutic Targeting of Telomerase.Genes (Basel).2016 Jul 21;7(7).

Tablo1.Kolorektal kanser olgularının ortalama Cp değerleri

	SAYI(%)	ORTALAMA Cp DEğERİ	P
Tümör dokusu	25(%48)	30,34±6,18	0,044
Normal doku	27(%52)	33,76±5,7	
Rektal tm	12(%48)	29,3±6,0	0,44
Kolon tm	13(%52)	31,3±6,4	
Sağ kolon tm	5(%38)	35,9±3,6	0,03
Sol kolon tm	8(%62)	28,4±6,2	

Tm:Tümör , Sol kolon tm: sigmoid , inen kolon, splenik fleksura yerleşimli tümörler , Sağ kolon tm :çekum, çıkan kolon ,sağ hepatik fleksura yerleşimli tümörler

Tablo2.Ülseratif kolit olgularının ortalama Cp değerleri

	SAYI(%)	ORTALAMA Cp DEğERİ	P
ÜK dokusu	27 (%61)	33,15±4,46	0,113
Normal doku	17(% 39)	35,37±4,37	
Pankolit dokusu	10(%27)	33,62±3,81	0,687
Diğer ÜK dokuları	17(%73)	32,88±4,90	

ÜK:ülseratif kolit

S-47 Ailesel Adenomatöz Polipozis Sendromu Bulunan Olgular Ve Apc Geninde İki Mutasyon

Elif Uzun¹, Hilmi Bolat², Abdullah Büyük³

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi

²Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Elazığ Medical Park Hastanesi

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), tümör baskılayıcı adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki germline patojenik varyantların neden olduğu otozomal dominant kalıtsal prekanseröz bir durumdur. FAP'ın yaklaşık 1/8,300 insidansı vardır, her iki cinsiyette eşit olarak ortaya çıkar ve kolorektal kanser vakalarının %1'inden azını oluşturur. FAP'lı hastalarda genellikle 20'li yaşlarında çoklu gastrointestinal adenomatöz polipler gelişir ve tedavi edilmezse vakalarda kanser meydana gelebilir. 2019 temmuz- 2021 temmuz tarihleri arasında bize başvuran olgulardan yapılan APC tüm gen dizi analizi sonucunda 2 olguda APC geninde mutasyon saptandı. İlk olguda APC geninde heterozigot c.643C>T (p.Gln215Ter) mutasyonu saptanırken ikinci olguda APC geninde heterozigot c.3183_3187delACAAA (p.Gln1062Terfs) mutasyonu saptanmıştır. Mutasyon saptanmayan 9 olgunun ulaşılabilen ikisine APC geninde MLPA yöntemi ile delesyon-duplikasyon analizi yapılmıştır ve normal olarak raporlanmıştır. Bu çalışmamız ile FAP tanısı almış olgulardaki en sık genetik neden olan APC genindeki mutasyonu saptamayı hedefledik. FAP'lı tedavi edilmeyen bireyler 50 yaşına kadar kolon kanseri geliştirir. FAP'lı bireyler bir tarama-tedavi programına girdiğinde bu risk önemli ölçüde azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: APC geni, FAP, AİLESEL ADENAMATÖZ POLİPOZİS

S-48 Kronik Miyeloid Lösemide Crispr/cas9 Aracılı Yeni Nesil Gen Tedavisi

Makbule Nihan Somuncu¹, Mahmut Selman Yıldırım¹, Cihan Aydın², Ayşe Gül Zamani¹,
Esra Albayrak³, Halil Kavaklı⁴

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ab

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi Moleküler
Biyoloji Ve Genetik Bölümü

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakt Kök Hücre Araştırma Ve Uygulama
Merkezi

⁴Koç Üniversitesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik Böl

Amaç:Kanser, moleküler etyopatogeneze sahip, genomda meydana gelen mutasyonlar ile karakterize hücresele seviyede genetik bir hastalıktır. Kronik miyeloid lösemi (KML), genetik temeli gösterilen ilk neoplazmdır. Etyopatoloji, hematopoetik progenitör kök hücrede meydana gelen tek bir mutasyon ile karakterizedir. Bu moleküler mekanizma; 9 ve 22. kromozomlar arasında resiprokal translokasyon sonucu oluşan, BCR/ABL1 kimerik onkogenine dayanmaktadır. Yeni oluşan füzyon gen, aşırı ve düzensiz tirozin kinaz aktivitesi ile BCR/ABL1p210 onkoproteinini kodlar ve sonuçta KML fenotipine neden olur. Araştırmamızda, KML etyopatogenezinin sorumlusu olan, BCR/ABL1p210 füzyonuna yönelik yeni nesil gen tedavisi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, son keşfedilen genom düzenleme aracı CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and CRISPR associated Cas9) teknolojisi ile KML hücrelerine genetik manipülasyon yapılarak, BCR/ABL1 onkogenini susturmak, kimerik protein üretimini baskılamak hedeflenmiştir. Gereç ve Yöntem:Yapılan bu araştırma, çok basamaklı çalışma yöntemleri ve analiz aşamalarından oluşmaktadır. Bu doğrultuda, CRISPR/Cas9 genom düzenleme aracının hedefi; KML orjinli K562 hücre hattıdır. K562 hücrelerinin uzun süreli kültür optimizasyonu sağlanmış, sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik karakterizasyonu yapılmıştır. Genetik manipülasyonun hedefi BCR/ABL1 kimerik onkogenin kırık füzyon noktaları tesbit edilmiştir. CRISPR/Cas9 sistemi için sgRNA (single guide RNA) sekanslarının plazmid genoma klonlanması ve bakteriyel transformasyon aşamaları gerçekleştirilmiştir. K562 hücre hattında genom düzenleme, lipofektamin ve elektroporasyon vektörel sistemleri kullanılarak farklı transfeksiyon protokollerinde gerçekleştirilmiştir. BCR/ABL1 füzyon geni üzerinde transfeksiyon ve CRISPR/Cas9 etkinliği; invert mikroskop GFP(green fluorescent protein) sinyal paterni, flow sitometrik hücre saflaştırması (FACS), RT-qPCR ekspresyon analizi, sanger dizi tekniklerinde analiz edilmiştir. Bulgular:BCR/ABL1 füzyon geninin translokasyona giren intronik dizileri tesbit edildi. Bu sekansları hedefleyen CRISPR/Cas9 ürünleri plazmid genomlarına klonlandı ve bakteriyel kültürü yapıldı. Uzun süreli kültür koşullarının CRISPR/Cas9 manipülasyonu öncesi BCR/ABL1p210 ekspresyon seviyesini önemli miktarda arttırdığı tesbit edildi. Manipülasyon sonrası, BCR/ABL1 p210 ekspresyon miktarının, önemli ölçüde düştüğü belirlendi. Moleküler takip grafiğinde, 2 log seviyesinde azalma kaydedildi. CRISPR/Cas9'un BCR/ABL1p210 füzyon gen ifadesini 10-100 kat arası indirgediği tesbit edildi. Sonuç: Çalışmamız sonucunda, blastik faz KML hastasından üretilen K562 hücre hattında, CRISPR/Cas9 genom düzenleme aracı ile overdoz BCR/ABL1p210 transkript miktarı indirgenerek, CRISPR/Cas9'un knock down etkisi ortaya kondu. Bu yeni nesil gen tedavi stratejisinin füzyon genlerde, intronik sekanslarda da etkili olabildiği, fiziksel ve kimyasal vektörler aracılığı ile BCR/ABL1 kimerik gen ifadesini regüle edebildiği tesbit edildi.

Anahtar Kelimeler: BCR/ABL1p210, CRISPR/Cas9, KML

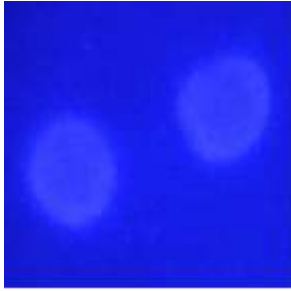
SONUÇ

CRISPR öncesi BCR/ABL1 transkript kantitasyonu (%IS) **17622.9303**

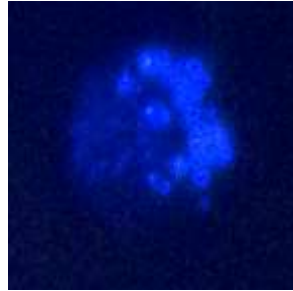
CRISPR sonrası BCR/ABL1 transkript kantitasyonu (%IS) **51.7697**

Sonuç IS (%) (Uluslararası Skala)	Log Azalma
51.7697	0.2859
17622.9303	-2.2461

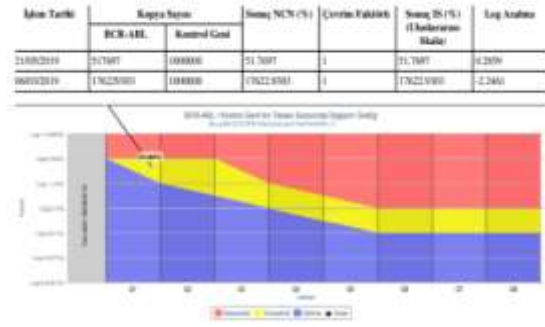
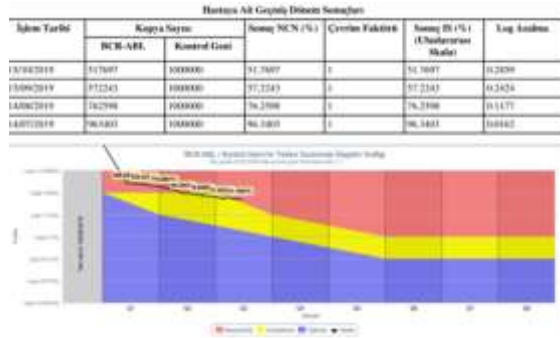
****her log %10 ise %100 veya 100 kat düşüş**



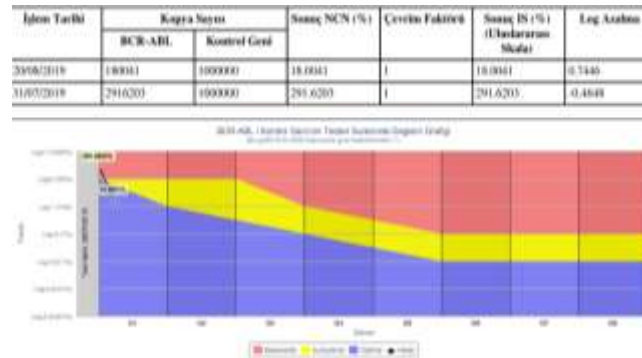
CRISPRÖNCESİ
K562 HÜCRELERİ



CRISPR SONRASI K562 HÜCRELERİ



CRISPR/Cas9 manipülasyonunun BCR/ABL1^{p210} füzyon geni üzerine etkisi için farklı kültürler ve CRISPR/CAS9 ürünlerinin moleküler takibi



K562 hücre hattı BCR/ABL^{P210} füzyon geni için CRISPR/Cas9 manipülasyon öncesi ve sonrası füzyon gen ifadesi moleküler takibi

S-49 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularının Kişiselleştirilmiş Moleküler Tanısında Likit Biyopsilerin Klinik Uygulamadaki Önemi

Ozlem Sezer¹, Ahmet Baran², Zehra Er², Hamide Saygılı¹, Mehmet Burak Mutlu³

¹Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

²Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

³Detagen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Tanı anında evre IV hastalığı olanlar için 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %2 dir. Hedefe yönelik tedavi, spesifik genetik değişiklikleri olan ileri evre KHDAK'li hastalarda sağkalım üzerine çok etkilidir. Çalışmamızda, hastanemiz Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezine (GHDM) Tıbbi Onkoloji bölümü tarafından yönlendirilen KHDAK olgularının kişiselleştirilmiş moleküler tanısında, likit biyopsilerin klinik uygulamadaki sonuçlarını, faydalarını ve hedefe yönelik tedavideki terapötik, diagnostik veya prognostik etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Materyal ve metot: 01.04.2021-01.10.2021 tarihleri arasında 25 KHDAK olgusunda likid biyopsi (LB) (Archer® Reveal ctDNA™ 28 Kiti) ile kritik gen mutasyonlarının (AKT1, ALK, AR, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ESR1, FGFR1, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, NTRK1, NTRK3, PDGFRA, PIK3CA, RET, ROS1, SMAD4, TP53) sonuçları retrospektif olarak değerlendirilerek hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve klinik kullanımdaki etkileri irdelenmiştir. Bulgular: Toplam 25 KHDAK olgusunun; 15'i erkek (37-84y), 10'u kadın (58-80y) idi. Olguların yaş ortalaması 64.7 ± 12.7 (37-84 yaş) idi. Olguların %40 ı kadındı. 13 olgu (%52) metastatik KHDAK, 10 olgu (%40) yeni tanı, 2 olgu nüks (%8) KHDAK idi. 7/25 (%28) hastada EGFR geninde, 1/25 (%4) olguda ise KRAS geninde TIER1 varyant saptandı. EGFR (NM_005228.4): T790M (2), T790M/ L858R (1), L861Q (1), E746_A750del (ekzon 19 delesyonu) (2), L858R (1), KRAS (NM_004985.4) da G12C (1) saptandı. T790M mutasyonu olan metastatik KHDAK olan 3 olguda Osimertinib, EGFR L858R/KRAS G12C mutasyonu olan yeni tanı KHDAK olan 1 olguda Sotorasib, L861Q mutasyonu olan 1 olguda Afatinib, E746_A750del (ekzon 19 delesyonu) olan yeni tanı ve metastatik KHDAK 2 olguda afatinib tedavisi uygulandı. Sonuç: LB, geleneksel biyopsinin tekrarlama koşullarının uygun olmadığı veya yetersiz olduğunda, tedavi sonrası nüks olduğunda, tedaviye yanıt alınamıyorsa uygulanmaktadır. İleri evre KHDAK'de tümörün moleküler profili, genomik sürücülerinin tanımlanması, sağkalım üzerine önemli rol oynamakta ve bireysel klinik yönetimi değiştirebilmektedir. KHDAK de etkilenen yolaklardaki mutasyonların bulunması, uygun tedavi protokollerin oluşmasını sağlayarak, tıbbi onkoloji uzmanları ve tıbbi genetik uzmanları arasındaki multidisiplinler işbirliği ile en başarılı hasta yönetimini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, LİKİD BİYOPSİ

S-50 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Somatik Varyantların Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Momen Kanjee¹, Ziya Bulduk¹, Kübra Adanur Sağlam¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹
¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Akciğer kanseri dünyada kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ise tüm yeni akciğer kanseri tanılarının yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır. Bu çalışmada amacımız, merkezimize başvuran akciğer kanseri tanısı almış hastalarda yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile bakılan lung panel testi sonuçlarını sunmak ve tespit edilen varyantların dağılımını göstermektir. **Gereç-Yöntem:** 01 Ekim 2020 ile 01 Ekim 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi'ne (ATAGEN) başvuran KHDAK tanılı hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. 106 hastaya ait örneklerin 63'ü formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) ve 43'ü likit biyopsiydi. NGS Qiagen GeneReader sistemi ile 19 gen içeren QIAact Lung DNA UMI Panel çalışılmıştır. Bu panel AKT1, ALK, BRAF, DDR2, EGFR, ERBB2/HER2, ESR1, FGFR1, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, NTRK1, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RICTOR, ROS1 genlerinden oluşan bir paneldir. Varyant çağırma ve varyant analizi Qiagen Clinical Insight arayüzü ile yapılmıştır. Raporlanabilir aralıktaki varyantlar, AMP/ASCO/CAP kılavuzuna (tier 1-4 sistemi) ve American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Hastaların 82'si (%77,4) erkek, 24'ü (%22,6) kadın, ortalama yaş ise 60,7 idi (23-84). 43 hastada (%40,6) patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. 32 hastada tek varyant, 11 hastada iki veya daha fazla varyant saptanmıştır. 63 hastada herhangi bir varyant saptanmamıştır. Toplam 56 varyantın 33'ü SNV, 19'u CNV, kalan 4'ü ise indel olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen varyantlar sıklık sırasına göre KRAS, EGFR, MET, BRAF, ERBB2, NRAS ve FGFR1 genlerindeydi. **Sonuç:** NGS panel testi kullanarak birçok hedef mutasyona aynı anda ve kısa sürede bakılabilmektedir. Hastalarda bulunan varyantlar teşhis ve prognoz açısından bilgi sağlayabilmekte, olası bir tedavi rejimini veya hedefe yönelik tedaviyi belirleyebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, KHDAK, NGS, Panel test

**S-51 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad
Likit Biyopsi Verilerinin Değerlendirilmesi**

Lale Yılmaz Çelik¹, Gülsüm Kayhan¹, Mehmet Ali Ergün¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Akciğer kanseri, tüm dünyada kanserle ilişkili ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Genom hedefli tedaviler ile başta akciğer adenokarsinomları olmak üzere, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) tedavisi ve yönetiminde büyük yol katedilmiştir. EGFR mutasyonu taşıyan ileri evre KHDAK'ler için EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR-TKI) kullanılması önerilmektedir. EGFR-TKI terapisi ne kadar erken başlanırsa etkinliği o kadar yüksek olacaktır. Yaygın kullanılan bir yöntem olan likit biyopsi yaklaşımı, tümör dokusu biyopsilerine göre minimal invaziv olması sayesinde tümör gelişiminin seri olarak izlenmesi avantajını sağlamaktadır. Metot: KHDAK tanılı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen 101 ctDNA'da yeni nesil dizileme yöntemi ile likit biyopsi paneli (28 gen), kemoterapi sonrası takip ve tedavi için yönlendirilen KHDAK tanılı hastaların kan örneklerinden elde edilen 43 ctDNA örneğinde droplet-based digital PCR (ddPCR) ile EGFR T790M mutasyonu çalışılmıştır. Sonuç: Yüzbir likit biyopsi örneğinden 34'ünde EGFR mutasyonu (%33), 20'sinde ERBB2 mutasyonu (%19), 19'unda KRAS mutasyonu (%18), 9'unda MAP2K1 mutasyonu (%8), 5'inde IDH2 mutasyonu (%4) ve 2'sinde CTNNB1 mutasyonu (%1) saptanmıştır. 16 örnekte EGFR ve ERBB2 mutasyonları (%15) birliktelik göstermiştir. ddPCR ile EGFR T790M mutasyonu çalışılan 43 örneğin 6'sında (%13) T790M pozitifliği saptanmıştır. Tartışma: Çalışmamızda geniş likit biyopsi paneli çalışılan 101 örneğin %33'ünde EGFR mutasyonu tanımlanmıştır. En sık saptanan mutasyonlar; EGFR geni c.2361G>A (%24), Ekzon 19 delesyonları (%4), c.2573T>G (%1) mutasyonlarıdır. Özellikle T790M mutasyonu, ekzon 19 delesyonları veya c.2573T>G mutasyonu olmak üzere EGFR mutasyonu olan ileri evre KHDAK'ler için EGFR-TKI kullanılması ile prognozda dramatik bir iyileşme gözlenmektedir. Örneklerin %18'inde KRAS mutasyonu saptanmış olup, KRAS mutasyonu taşıyan KHDAK'ler EGFR-TKI'lerine dirençlidir. Son dönemde KRAS G12C mutasyonlarında Sotorasib ajanı kullanıma girmiştir. Çalışmada 5 örnekte G12C mutasyonu saptanmıştır. EGFR-TKI'lere karşı en yaygın direnç mekanizması, EGFR ekzon 20'de T790M mutasyonudur. Bu çalışmada ddPCR yöntemi ile %13 oranında T790M mutasyonu saptanmıştır. Literatürdeki oranlar %17-60 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada T790M analizinde kullanılan ddPCR yöntemi; aynı anda çok sayıda örneğin çalışılabilirliği olması, hızlı sonuç vermesi ve düşük maliyetli olması nedeni ile likit biyopsi için tercih edilen bir yöntemdir. Sonuç olarak, periferik kandan elde edilen ctDNA'dan moleküler yöntemler ile kanser hücrelerinin genomik profilinin belirlenmesini sağlayan likit biyopsi yaklaşımı KHDAK hastalarının tedavisi ve takibinde önemli bir role sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Likit biyopsi, EGFR, T790M, ddPCR, NGS, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

S-52 Lrba Eksikliği Ve Bernard Soulier Sendromunun Eş Zamanlı Saptandığı Nadir Bir Olgu

Bahtiyar Şahinoğlu¹, Ayşe Ceyda Ören²

¹Gaziantep Dr Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Kliniği

Giriş: LRBA (LPS-responsive beige-like anchor) eksikliği klinik ve immünolojik olarak değişken bulgularla ortaya çıkan LRBA genindeki biallelik patojenik değişikliklere bağlı oluşan bir immün yetmezliktir. Bernard Soulier Sendromu (BSS) ise makrotrombositopeni, uzamış kanama zamanı ve trombosit fonksiyon testinde ristosetin ile aglütinasyon olmaması ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtılmakta olup GP1BA, GP1BB ve GP9 genlerindeki değişiklikler hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. LRBA eksikliği ve BSS birlikteliğinin ilk kez gösterildiği bir hasta olması nedeniyle bu vakayı sunmayı amaçladık. Olgu: Dış merkezde bir yaşındayken hastada trombositopeni ve splenomegali saptanmış, izlemde bulgularının devam etmesi üzerine ALPS (otoimmün lenfoproliferatif sendrom) düşünülerek hastaya steroid tedavisi başlanmış. Bu tedavi altında trombositopenisi düzelmeyen ve splenomegalisi artan hasta çocuk hematoloji bölümüne üç yaşındayken yönlendirilmiş. Hastanın başvurusunda aralıklı burun kanaması, çabuk morarması ve tekrarlayan kulak enfeksiyonu öyküsü olduğu öğrenilmiş. Muayenesinde büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali (HSM) ve servikal lenfadenopati (LAP) saptanmış. Tam kan sayımında ise anemi ve trombositopenisi olan hastanın periferik yaymasında makrotrombositlerin ikili üçlü küme yaptığı görülmüş. Kanama zamanı da uzun olan hastanın trombosit fonksiyon testinde ristosetin yanıtı olmadığı için BSS tanısı konulmuş. HSM ve LAP açısından yapılan kemik iliği, viral incelemeler ve metabolik taramalarında herhangi bir patoloji saptanmamış, immünolojik açıdan ise IgM düzeyi düşük saptanmış. ALPS için bilinen genleri içeren ve yeni nesil dizi analizi yöntemiyle yapılan immün yetmezlik panelinde herhangi bir patojenik değişiklik saptanmamış olan hasta tarafımıza yönlendirildi. Anne ve babası birinci derece kuzen evliliği yapmış olan hastada tüm ekzon dizi analizi ile yapılan incelemede LRBA geninde c.6592del p.(Ser2198Leufs*3) frameshift değişikliği homozigot tespit edildi. Anne ve babanın da bu değişiklik için heterozigot olduğu gösterildi. LRBA geninde saptanan varyant ile ilişkili literatürde fenotip-genotip çalışması bulunamamıştır, ancak bu gendeki frameshift varyantların patojenik olması nedeniyle hastanın kliniğini açıkladığı düşünülmüştür. Ayrıca BSS düşünülen hastada GP9 geninde homozigot patojenik varyant da eş zamanlı gösterilerek BSS tanısı da doğrulanmıştır. Sonuç: Özellikle ülkemizdeki gibi akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda, şüphe edilen hastalık ile klinik bulguların tam uyuşmaması durumunda eşlik edebilecek bir başka hastalık daha olabileceği düşünülmelidir. Bu durumda sadece ön görülen hastalık ile ilgili değil daha çok geni kapsayan tetkiklerin yapılması ile daha kısa sürede doğru tanıya götürecektir.

Anahtar Kelimeler: trombositopeni, çocuk, immün yetmezlik

S-53 Lynch Sendromu Öntanisi İle Değerlendirilen Hastalarda Klinik Ve Genetik Özellikler

Esra Dirimtekin¹, Esra Arslan Ateş¹, Ceren Alavanda², Hamza Polat², Şenol Demir¹, Zeynep Münteha Başer¹, Ahmet İlter Güney²

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

GİRİŞ: Lynch Sendromu (LS) DNA tamir genlerinde(MLH1,MSH2,MSH6,PMS2) görülen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant bir hastalıktır. Lynch sendromlu bireyler göreceli olarak genç yaşta kanser gelişimine yatkındır ve multipl senkron ve metakron malignite gelişme riski altındadırlar. Fenotip olarak Lynch sendromlu hastalar sağ taraf yerleşimli kolorektal kanser oluşumuna meyillidirler. Bu hastalarda ayrıca endometriyum, mide, over, hepatobiliyer, üriner, pankreas, ince barsak ve santral sinir sistemi maligniteleri de görülebilir. **AMAÇ:** Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na refere edilerek, Lynch sendromu ön tanısıyla araştırılan hastaların klinik bulgularının genetik analiz sonuçları eşliğinde sunulması amaçlanmıştır. **YÖNTEM:** Detaylı anamnez, pedigr, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen indeks olgulardan alınan periferik kandan DNA izolasyonu yapılmış ve MSH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genleri Multiplicom HNPCC Mastr Plus kiti kullanılarak İllumina Miseq platformunda dizilenmiştir. Elde edilen veriler Sophia DDM aracılığı ile analiz edilmiş, filtreleme sonrası kalan varyasyonlar ClinVar ve HGMD veri tabanlarında taranmış, tanımlı olmayan varyasyonlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. İndeks olguda klinikten sorumlu olduğu düşünülen mutasyon Sanger yöntemi ile doğrulanmış ve segregasyon analizi yapılmıştır. **BULGULAR:** Çalışmaya 2016-2021 tarihleri arasında 54 (%52) kolon, 35 (%34) endometrium, 6 (%5.8) meme, 6 (%5.8) mide, bir cilt kanseri nedeniyle tarafımıza yönlendirilen toplam 102 olgu dahil edildi. Olguların 68'i kadın 34'ü erkek olup, tanı yaşları 27 ile 85 arasında değişmekteydi. Olguların 9'unda ikincil bir kanser öyküsü mevcuttu. Çalışmaya aldığımız 102 olgunun 28'inde 12'si MSH2, 9'u MLH1, 4'ü PMS2, 3'ü MSH6 geninde olmak üzere 26 farklı patojenik varyasyon saptandı. Bu patojenik varyasyonlardan 12'si novel varyasyondur. Klinik önemi belirsiz varyant (VUS) 13 olguda saptandı. Patojenik varyasyonu olan olguların %68'i kolon, %25'i endometrium, %7'si mide kanseri olan olgulardı. Meme kanseri olup çalışmamıza dahil ettiğimiz hiç bir olguda MMR genlerinde patojenik varyasyon saptanmadı. **TARTIŞMA:** Bu çalışmada LS ile ilişkili olabilecek kanser olgularının %27'sinde germline genetik defekt ortaya koyulmuş ve hastaların takipleri planlanmıştır. Ayrıca presemptomatik mutasyon taşıyıcısı olan aile bireylerine genetik danışma verilerek tarama, takip ve profilaksi açısından olgular yönlendirilmiştir. Bu çalışma LS'unda genotip-fenotip ilişkisini değerlendirmek ve 12 novel varyasyon ile literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lynch,herediter kanser,HNPCC, MMR, mutasyon

S-54 Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Germline Multigen Panel Sonuçları

Avşe Savaş¹, Yusuf Bahap¹, Hasan Hüseyin Kazan¹, Gülsüm Kayhan¹, M.ali Ergün¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.b.d

Giriş: Meme kanseri, tüm yeni kanser vakalarının %11,6'sını oluşturan oldukça sık görülen bir hastalıktır. Tüm meme kanseri hastalarının %5-10'unda herediter yatkınlık bulunmaktadır. Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisindeki gelişmeler, en yaygın meme kanseri yatkınlık genleri olan BRCA1 ve BRCA2 dışında farklı genlerin keşfedilmesini sağlamıştır. Kalıtsal meme kanseri ile ilgili çalışmalar, sadece kansere yatkınlığın belirlenmesine değil, aynı zamanda meme kanserinin mevcut tedavisini, bir sonraki kanserin önlenmesini ve akrabalar için koruyucu önlemlerin alınmasına da katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada meme kanserli hastalarda germline multigen panel sonuçları sunulmaktadır. Metot: Genetik hastalıklar tanı merkezimize ailesel meme kanseri şüphesi ile yönlendirilen 19-77 yaşları arasında meme kanseri tanılı 431 hastada NGS yöntemi ile 27 genden oluşan herediter kanser paneli çalışıldı. Sonuç: Analiz edilen 431 hastanın 58'sinde (%13,5), toplam 60 patojen/olası patojen varyant saptandı. Hastaların 15'inde (%3,5) BRCA2'de, 8'inde (%1,9) BRCA1'de, 7'sinde (%1,6) CHEK2'de, 7'sinde (%1,6) PALB2'de, 5'inde ATM'de (%1,1), 3'ünde MUTYH'de (%0,7), 3'ünde (%0,7) RAD50'de, 3'ünde (%0,7) NBN'de, 2'sinde (% 0,5) BARD1'de, 2'sinde (% 0,5) MRE11'de, 1'inde (% 0,2) BRIP1'de, 1'inde (% 0,2) TP53'te şeklinde tespit edildi. Hastaların 36'sında (%8,4) klinik önemi bilinmeyen varyantlar saptandı. Tartışma: Bu çalışmadaki hastaların %13,5'inde nedensel gen saptanmışken %86,4'ünde nedensel sonuç bulunamamıştır. Genetik yatkınlık endikasyonu aranmaksızın, 8085 meme kanserli hastada yapılan bir MGP çalışmasında % 9,2 oranında patojen/olası patojen varyant saptanmıştır. Kalıtsal meme kanserlerinin en yaygın nedeni BRCA1/2 mutasyonlarıdır. Literatürdeki çalışmalarda tüm mutasyonlar arasında % 25-30 oranında belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların %5'inde BRCA1/2 mutasyonu saptanmıştır. Saptanan patojen varyantların %38,9'unu oluşturmaktadır. BRCA1/2 dışındaki diğer yüksek penetran genler (PALB2, PTEN, CDH1, TP53) dahil edildiğinde ise çalışmamızda oran %52,2'ye yükselmektedir. Patojen varyantların % 47,8 i orta düzeyde penetran genlerde saptanmıştır. Orta düzeyde panetran gen mutasyonları, genel olarak %2-5 aralığında saptanırken, %19 olarak bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada ise %5,3 oranında tanımlanmıştır. Çalışmalar arasındaki farklara çalışılan toplumların farklı olması, MGP'de yer alan gen miktarı veya hasta seçiminde farklı öncelikler kullanılması neden olarak gösterilebilir. MGP'nin kullanılması, kanser yatkınlığına sahip bireylerin hızlı bir şekilde tanımlanmasını, mutasyona göre risk değerlendirilmesi yapılarak hasta takip stratejisinin (izlem veya profilaktik cerrahi) seçimine yardımcı olmaktadır. Son yıllarda kanserle ilişkili germline patojenik varyantların tanımlanması, yeni terapötik hedeflerin oluşmasına olanak sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, multigen panel, herediter

S-55 Meme Kanserindeki Kromozom 17 Anösomileri

Gülçin Günden¹, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Meme kanserinde 17. kromozom kayıp ve kazançlarının, hastalık patogeneziyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Belirtilen kromozomun tümör süpressör (TS), DNA tamir mekanizmasıyla ilişkili genler ve onkogenler açısından zengin olması meme kanseri ile ilişkisini gösterir niteliktedir. Özellikle bu genlerden TP53, BRCA, TOP2A ve ERBB2 genlerinde meydana gelen sayısal ve yapısal değişimlerin meme kanseri gelişimine direkt katkısı olduğu ifade edilmektedir. Bu verilerden yola çıkarak biz de; HER2 amplifikasyonu (ampHER2) (+) ve (-) meme kanseri olgularında 17. kromozom kayıpları (m17) ile metastatik dokular arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Materyal-yöntem: 2020-2021 yılları arasında Tıbbi Genetik AD.'da FISH yöntemi ile HER2/TOP2A/CEN17 TC prob kullanılarak 252 meme kanseri olgusunda 17. kromozom anösomisi değerlendirildi. Sonuçlar: Hastaların 232/252'si (%92 başarı oranı) FISH yöntemiyle değerlendirilebilmiştir. Olguların 136/232'si (%58.62) ampHER2 (+) saptanırken; bu hastaların 59'unda (%43.38) monozomi 17 (m17) saptanmıştır. Ayrıca 3 hasta da ise farklı klonlarda hem m17 hem de ampHER2 (+) tespit edilmiştir. Yine ampHER2 (-) hastaların (96/232, %41.38) 39'unda da (%40.6) m17 saptanmıştır. HER2 amplifikasyonu pozitif, m17 olan hastaların 33'ü invaziv duktal karsinom (İDK), 9'u invaziv, 14'ünün metastatik ve 3'ünün non-invaziv/metastatik olduğu; amp (-) Her2 m17 saptanan hastaların ise 21'inin İDK, 3'ünün invaziv, 10'unun metastatik, 5'inin non-invaziv/metastatik olduğu gözlenmiştir. Ayrıca farklı klonlarda ampHER2 (+) ve m17 saptanan 3 olgunun 2'sinin metastatik ve 1'inin İDK olduğu saptanmıştır. Tartışma Çalışmamızda, ampHER2 (+) m17 hastaların %23.72'sinin, ampHER2 (-) m17 hastalarının %25.64'ünün metastatik olduğu gözlenmiştir. Literatürde ampHER2 (+) hastalarında, m17'nin nadir gözlendiği, özellikle nodal metastaza sebep olduğu ve transtuzumaba yanıtızsızlıkla ilişkili olarak kötü prognostik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada hiperplazi ve malign lezyonlarda görülen m17'nin, klinik olarak meme kanseriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çünkü m17 olan hastalarda TP53 ve BRCA gibi TS gen kayıplarının meydana gelmesi bahsedilen senaryoyu açıklar niteliktedir. Fakat literatürde ampHER2 (-) ve (+) olgularda, m17-metastaz ilişkisine yönelik çok fazla veri olmadığı gözlenmektedir. Kanser mekanizmasında önemli rolleri olduğu bilinen TS ve onkogenlerin lokalize olduğu kromozom 17'nin kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasında, immünohistokimyasal yöntemlerin yeterli olmadığı ve FISH yöntemiyle desteklenmesi gerektiği literatürde bildirilmiştir. Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumluluk göstermekte olup, 17. kromozom kayıplarının da hastalık progresyonuna önemli katkısının olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Kromozom 17, FISH

S-56 Meme Ve Jinekolojik Kanser Hastalarının Genetik Test Sonuçları Ve Pedigri Analizleri: Tek Merkez Deneyimi

Muhsin Elmas¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.d

Kadın vücudunda görülen kanser türleri olarak tanımlanabilen Meme ve jinekolojik kanserler, temelde kadın üreme organları ile ilişkilidir. Günümüzde en sık görülen jinekolojik kanser türleri, Meme, rahim, yumurtalık ve rahim ağzı kanserleridir. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik anabilim dalına 2017-2020 yılları arasında kendisinde veya birinci derece yakınında meme veya jinekolojik kanser teşhisi olması nedeniyle başvurmuş olan toplam 40 hastanın genetik test sonuçları(BRCA1, BRCA2 ya da 6 geni kapsayan kanser paneli) ile bu hastaların en az 3 kuşağı içeren aile ağacı analizleri ve tümöre ait patolojik ve radyolojik verileri sunulacaktır. Hastaların periferik kanlarından 6 geni içeren (BRCA1, BRCA2, CDH1, PTEN, STK11 ve TP53) Meme ve over kanseri paneli testi çalışılmıştır. Bölümümüze başvuran meme ve jinekolojik kanser hastalarının düzenli klinik kayıtları retrospektif olarak tarandı. Kanser patolojik tipi, varsa Ultrason, MR, BT gibi görüntüleme verileri toplandı. Hastaların sosyodemografik verileri (Yaş, cinsiyet, meslek, doğurma öyküsü, emzirme öyküsü) sorgulandı. Ayrıca hastaların özgeçmişlerinde 1)ameliyat 2)Nöbet 3) Kronik hastalıkları olup olmadığı vb hikayeleri sorgulandı. Hastaların Soygeçmişlerinde en az 3 kuşağı içeren aile ağacı analizi yapıldı. Ayrıca ailede 1) aynı kanser türünden başka birey varlığı 2) Ailede Farklı kanser türünden başka birey varlığı 3) Ailede kanser dışında genetik bir hastalığın olup olmadığı sorgulandı. Hastalarda Pedigri analizinde hangi kalıtımla hangi gende mutasyon saptandığı, tümörün hangi histopatolojik tipe ait olduğu ve metastaz yapıp yapmadığı gibi sonuçları vaka vaka toplanıp tek merkez deneyimi olarak sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanserler, Meme kanseri, Aile ağacı, Kalıtım kalıbı

S-57 Miyelodisplastik Sendrom Ön Tanılı Olgularda Sitogenetik Ve Moleküler Analizlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Tecrübesi

Cisem Mail¹, Ebru Göncü¹, Damla Eker¹, Ceyhan Ünlü¹, Hakan Gürkan¹

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad.

Miyelodisplastik Sendrom (MDS), hematopoietik kök hücre ve progenitör hücrelerden köken alan, etkisiz hematopoez, displazi ve akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme potansiyeli ile karakterize klonal bir hastalıktır. Miyeloid malignite grubunun altında yer alır. Periferik kanda sitopeni ve dishematopoez ile karakterize edilir. Direk etiyolojisi bilinmemektedir. İnsidansı yılda 100.000 de 4.5 olarak bildirilmektedir. Hastaların %10-15’inde başka bir hastalığa bağlı kemoterapi ve/veya radyoterapiye ikincil olarak gelişir. Ağırlıklı olarak ileri yaştaki hastalarda rastlanır, çocuklarda ve genç erişkinlerde nadir olarak gözlenir. Hastalığın tanı, risk sınıflandırılması ve tedavi seçiminde konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerin önemi bilinmektedir. Günümüzde kullanılan en önemli teknolojilerden biri olan yeni nesil DNA dizileme (NGS) teknolojileri ile MDS patogenezinde sorumlu birçok genin, klasik yöntemler ile saptanamayan varyantlarının yüksek doğrulukta ve uygun maliyetli olarak analiz olanağı sağlamaktadır. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’ne 2018-2021 yılları arasında MDS ön tanısı ile Hematoloji polikliniğinden yönlendirilen 30 olgunun konvansiyonel sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik sonuçlarının derlemesidir. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 6 ile 86 yaş aralığında olup, hastaların cinsiyet dağılımları eşit oranda tespit edilmiştir (15E/15K). Çalışmada 30 olgudan elde edilen kemik iliği biyopsisi örneği kullanılmıştır. MDS FISH panel sonucunda 30 olguda yapısal ya da sayısal anomaliye işaret eden bir sinyal paterni gözlenmemiştir. 30 olgudan yapılan kromozom analizi sonucunda; 21 olguda sayısal ve yapısal kromozom anomali saptanmamıştır, 7 olguda üreme gerçekleşmemiştir. Kültür başarısızlığı %23 olarak belirlenmiştir. 2 olguda kromozom anomali saptanmıştır (%8). 6 olguda MDS-RS ön tanısı doğrultusunda JAK2 V617F, CALR exon 9, MPL W515L/K ilgili gen bölgeleri analiz edilmiş, varyasyon saptanmamıştır. 30 olgu RT-PCR yöntemi ile inversiyon 16, t(8;21) ve t(15;17) açısından negatif olarak değerlendirilmiştir. 30 olgu miyeloid malignitelerle ilişkili 142 genin yer aldığı QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen) kullanılarak olası patojenik varyantların tespiti amacı ile değerlendirildi. 6 olguda patojenik varyant, 8 olguda VUS ve 16 olguda patojenik bir varyasyon saptanmamıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda konvansiyonel sitogenetik ve FISH analizi normal olan olgularda, NGS panel çalışması sonucu MDS ile ilişkilendirilen varyant oranı %20 olarak belirlenmiştir. Mevcut sonuçlarımız konvansiyonel sitogenetiğe paralel olarak planlanan NGS yaklaşımının, MDS şüphesi olan olgularda tanısal ve prognostik katkısı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik Sendrom, Yeni Nesil DNA dizileme, Konvansiyonel Sitogenetik

**S-58 Miyelodisplastik Sendromda Kromozomal Yeniden Düzenlemelerin Tespiti:
Standart Karyotip Ve Fish Yöntemleri Arasında Karşılaştırma**

Duygu Arıcan¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Erhan Parıltay¹, Aslı Ece Solmaz¹, Fatma Keklik Karadağ², Güray Saydam², Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

AMAÇ: Miyelodisplastik sendrom (MDS) infektif hematopoez ile sonuçlanan klonal bir kemik iliği neoplazisidir. Çoğunlukla erkeklerde ve ileri yaşlarda ortaya çıkar. İnsidansı yaşla birlikte artar. Klinik bulgular sitopenilere bağlıdır ve en sık anemi görülür. MDS hastalarının 1/3'ünde akut miyeloid lösemiye (AML) dönüş riski mevcuttur. De novo AML'ye kıyasla kötü gidiş ve kemoterapotiklere dirençle ilişkilidir. AML dönüşüm riski ve kötü prognoz riski olan hastaları önceden belirleyebilmek tedavi stratejisi açısından oldukça önemlidir. MDS hastalarını risk grubuna göre kategorileştirmek için çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Skorlama sistemlerinde genellikle kullanılan parametreler sitopeni varlığı, kemik iliği blast yüzdesi ve sitogenetik bulgulardır. En sık görülen sitogenetik değişiklikler 5. kromozomun uzun kol delesyonları, trizomi 8, monozomi 7 ya da kromozom 7 uzun kol kayıpları, kromozom 20'nin uzun kol delesyonları, kromozom Y kayıplarıdır. Sitogenetik profillemeye International Prognostic Symptom Score (IPSS) ve Revised (R)-IPSS sistemleri için temel parametredir. IPSS'ye göre izole del(5q),del(20q), normal karyotip ve Y kaybı iyi prognozla; 7.kromozom anomalileri ve kompleks karyotip ise kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü MDS hastalarında öncelikle standart karyotip analizini önermektedir. Eğer karyotip sonuçlar yeterli değilse FISH/CMA analizleri ile devam edilmesini belirtmektedir. Karyotip analizinin normal saptandığı (yaklaşık hastaların yarısı) grupta moleküler sitogenetik çalışmalar prognostik açıdan oldukça değerlidir. Çalışmamızda, MDS tanısıyla merkezimize yönlendirilen hastalar sitogenetik ve moleküler sitogenetik sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **YÖNTEM:** Ocak 2016 – Ekim 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı'na MDS ön tanısı ile başvuran 857 hasta alınmıştır. **BULGULAR:** Çalışmadaki hasta grubu içerisinde 96 hastada sitogenetik anomali saptanmıştır. Moleküler sitogenetik olarak da 85 hastada anomali gözlenmiştir. 53 hastanın sitogenetik analizinde saptanan değişiklikler FISH analizinde saptanmamıştır. Sitogenetik analizi normal, FISH çalışmasında anomali saptanan hasta sayısı ise 9'dur. **SONUÇ:** MDS'de kromozomal anomalilerin saptanması tanı, sınıflama ve prognoz açısından önemlidir. FISH, MDS'de sadece bilinen anomalileri saptayabildiğinden klasik sitogenetik yöntemlerin yerini alamaz fakat hedeflenen bölge belli ise sitogenetik yöntemlere göre kromozomal aberasyon belirleme oranı daha yüksektir. Karyotip normal saptanan MDS hasta grubunda FISH analizi sonucunda risk grubu kategorisinin değişebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle her iki yöntem birbirini destekleyecek şekilde uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: MDS, Sitogenetik, Karyotip, FISH, Prognoz

S-59 MİYELODİSPLASTİK SENDROMLU OLGULARDA TET-2 GEN MUTASYON ANALİZİ

Dicle İskender¹ Emel Gürkan²

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoji ve Hematopoitik kök hücre nakli merkezi, Demetevler, Ankara

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Hematoloji Kliniği, Seyhan, Adana

Giriş

MDS, hematopoitik kök hücrelerin etkilendiği klonal, edinsel bir hastalıktır (1). MDS her yaşta gelişebilse de genellikle ileri yaş hastalığıdır. Ortanca tanı yaşı 65-70 yıldır (2). MDS'li hastaların %80'den fazlası 60 yaşın üzerindedir. Pluripotent kök hücrelerin neoplastik transformasyonu ile sonuçlanan bir dizi genetik değişikliğin MDS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (3, 4). Literatürde MDS ile ilgili çok sayıda mutasyon ve kromozomal aberasyon tanımlanmıştır (5). Bu mutasyonların ve kromozomal aberasyonların toplam sayısı prognostik öneme sahiptir (6, 7). TET2 geni, TET1 ve TET3 genleri ile birlikte Fe²⁺ ve alfa-ketoglutarata bağımlı deoksijenaz olan TET ailesindedir (8, 9). TET2 geni 5-metilsiyanozinin (5mC) 5-hidroksimetilsiyanozine (5hmC) ve 5-formilsitosinin (5fC) 5-karboksisitosine (5caC) oksidasyonunda rol oynar (10-12). Ancak MDS olgularında TET-2 mutasyonlarının varlığının prognoza etkisi halen bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde MDS olgularında TET-2 mutasyonlarının sıklığını belirlemek ve bu mutasyonların prognostik göstergelerle ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve metodlar

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışmada kliniğimizde ilk kez teşhis edilen ve halen kliniğimizde takip ve tedavisi devam eden 19 MDS olgusu seçildi. Bu hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve katılmak isteyenlerden onamları alındı. Mutasyon analizi için EDTA'lı tüpe 5 ml kan alındı. En az 1 aydır kan transfüzyonu yapılmamış hastalardan örnekler alındı. Tüm kanlar toplandıktan sonra DNA izolasyon aşamasına geçildi. DNA izolasyonu ile elde edilen DNA'dan ; • KRAS geni kodon 12 ve 13 mutasyonları için PCR ve mini dizileme • TET2 geninin tüm ekzonları ve CBL geninin ekzon 8 ve ekzon 9'u için PCR ve DNA dizi analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analiz için SPSS programı (SPSS v. 15.0, demo, Illinois, ABD) kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Parametrik veriler için ortalama (standart sapma) değerleri kullanıldı.

Sonuçlar

Toplam 19 MDS olgusu çalışmaya dahil edildi. En genç olguya 20 yaşında, en yaşlı olguya 85 yaşında MDS tanısı konuldu. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 68 idi . Hastaların FISH ve K-RAS Geni Kodon 12 ve 13 mutasyon analizi ve CBL Geni Ekzon 8 ve Ekzon 9 mutasyon analizi sonuçları değerlendirildi. FISH analizinde 2 vakada del 7q 2 vakada monozomi 8, 4 vakada del 5(q) tespit edildi. Hiçbir hastada K-RAS ve CBL genlerinin ekzonlarında mutasyon saptanmadı. Çalışma hastalarının TET-2 mutasyon sonuçları Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo1. MDS olgularında TET-2 geninde saptanan mutasyonlar.

Olgu	Mutasyon
2	11.ekzonda heterozigot c.5284A>G (p.Ile1762Val) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5977C>T (p.Arg1993Trp) missense mutasyonu
3	3. Ekzonda heterozigot c.1064G>A (p.Gly355Asp) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5284A>G (p.Ile1762Val) missense mutasyonu
4	3. Ekzonda heterozigot c.86C>G (p.Pro29Arg) missense mutasyonu
5	3. Ekzonda heterozigot c.1064G>A (p.Gly355Asp) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5284A>G (p.Ile1762Val) missense mutasyonu
7	3. Ekzonda heterozigot c.86C>G (p.Pro29Arg) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5162T>G (p.Leu1721Trp) missense mutasyonu
9	11.ekzonda heterozigot c.5284A>G (p.Ile1762Val) missense mutasyonu
10	3. Ekzonda heterozigot c.1088C>T (p.Pro363Leu) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5162T>G (p.Leu1721Trp) missense mutasyonu
11	3. Ekzonda heterozigot c.100C>T (p.Leu34Phe) missense mutasyonu 3. Ekzonda heterozigot c.652G>A (p.Val218Met) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5162T>G (p.Leu1721Trp) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5333A>G (p.His1778Arg) missense mutasyonu
12	3. Ekzonda heterozigot c.1876_77delCA frameshift mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5284A>G (p.Ile1762Val) missense mutasyonu
13	11.ekzonda c.4840delC frameshift mutasyonu (p.1615Met*) 11.ekzonda heterozigot c.5162T>G (p.Leu1721Trp) missense mutasyonu
14	3. Ekzonda heterozigot c.652G>A (p.Val218Met) missense mutasyonu
15	11.ekzonda heterozigot c.5103G>A (p.Met1701Ile) missense mutasyonu 11.ekzonda heterozigot c.5284A>G (p.Ile1762Val) missense mutasyonu
16	11.ekzonda heterozigot c.5162T>G (p.Leu1721Trp) missense mutasyonu
19	3. Ekzonda heterozigot c.86C>G (p.Pro29Arg) missense mutasyon

Tartışma

Bu çalışma kapsamında incelenen 19 olgunun 14'ünde TET-2 genine ait çeşitli bölgelerde mutasyon saptanmıştır. Olguların 4'ünde bir mutasyon ve 10 olguda birden fazla ekzonda mutasyon saptanmıştır (96-105). MDS'lu 4 olguda nadir frekanslı veya daha önce tanımlanmamış mutasyonlar saptanmıştır. Olgu 11 ve 13'te 3. Ekzonda ve Olgu 15'te ekzon 11'de saptanan mutasyonların allel frekansları sırasıyla % 1,5 ve % 0,4 olarak bildirilmiştir. Olgu 12 ve 13'te literatürde daha önce tanımlanmamış frameshift mutasyonu saptanmıştır. Özetle çalışmamızda TET-2 mutasyonu saptanan 14 olgudan 4'ünde (% 21) nadir allel frekanslı olan TET-2 gen mutasyonu saptanmıştır.

Günümüzde TET-2 geninde yaklaşık 240 farklı mutasyon bildirilmiştir (13). Bu konudaki ilk klinik çalışmalardan biri 2009 yılında yayınlanmıştır (14). Bu çalışmada araştırmacılar, MDS teşhisi konan 102 vakanın %26'sında TET-2 geninde mutasyon buldular. Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 96 MDS vakasının %22'sinde TET-2 mutasyonu tespit edilmiştir (15). Wang et al. 153 MDS olgusunda TET-2 mutasyon sıklığını araştırmış ve mutasyon sıklığını %23 olarak bildirmiştir (16). Diğer çalışmalarda mutasyon oranı %20 olarak bulunmuştur (17, 18). Benzer daha büyük çok merkezli bir çalışmada Almanya ve İngiltere'den 355 MDS vakası incelendi. TET-2 mutasyonu hastaların %12'sinde saptanmış ve TET-2 mutasyonunun hastalarda iyi prognoz ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (19). Çalışmamızda olgularımızda mutasyon oranı %21 olarak bulundu. MDS olgularımızda mutasyon oranı literatürde bildirilen oranlara benzerdir.

2009 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar MDS olgularında TET-2 gen mutasyonunun bağımsız iyi bir prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir (15). Mutasyonları olan ve olmayan hastalarda WHO sınıflandırması, karyotip ve kemik iliği blast yüzdesinde fark olmamasına rağmen, bu hastalarda daha uzun sağkalım ve daha az lösemik transformasyon vardı. Bu bulgulara dayanarak, yazarlar TET-2 mutasyonunun iyi prognozun bağımsız bir öngörücüsü olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde, Wang ve ark. TET-2 gen mutasyonunun eşlik ettiği MDS olgularında daha düşük AML transformasyon oranı ve daha uzun sağkalım bildirmiştir (16). Ancak 2010'da yayınlanan daha büyük bir seride, yazarlar böyle bir ilişki tespit etmediler. Toplam 320 MDS olgusunun incelendiği bu çalışmada TET2 mutasyonları ile WHO alt tipleri, IPSS skoru, sitogenetik durum veya AML transformasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (18). Olgularımızda iki hasta dışında tüm hastaların IPSS kategorisi düşük veya orta-1 olması ve AML dönüşümü olan sadece 2 olgu olması nedeniyle TET-2'nin prognozla ilişkisini araştırmak mümkün olmamıştır.

Bu çalışmada TET-2 geninde saptanan tüm mutasyonlar heterozigottu. Bazı hastalarda klinik olarak anlamlı olması muhtemel olan birden fazla TET-2 mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Hastalarımızın sayısı ve çalışmanın tasarımı nedeniyle bu çalışmada TET-2 ile MDS'deki prognostik göstergeler arasındaki ilişki araştırılamamıştır. Ancak çalışmamız konu ile ilgili olarak Türk toplumunda yapılmış ilk çalışmadır. Sonuç olarak, MDS vakalarının %21'inde protein yapısını ve fonksiyonunu etkilemesi muhtemel olan TET-2 gen mutasyonu tespit edilmiştir. MDS vakalarında TET-2 mutasyonunun prognostik göstergeler ve AML transformasyonu ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR:

1. Rothstein G: Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. JAGS 003; 51(suppl), 522-526.
2. Gilliland G. D. and Dunbar E C: Myelodysplastic syndromes. In:Blood. Principles and Practice of Hematology. Ed:Handin I R et al, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; pp355-377.
3. Pisani D F, Rainaldi A: Management of high-risk myelodysplastic syndromes. Clinical reviews in Oncology/Hematology 2001; 40; 215-228.
4. Lindvall C, Nordenskjöld M et al: Molecular cytogenetic oa acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes with multiple chromosome rearrangement. Haematologica 2001; 86: 1158-1164.
5. Itzykson R, Kosmider O, Fenaux P. Somatic mutations and epigenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. Best Pract Res ClinHaematol. 2013 Dec;26(4):355-364.
6. Bejar R, Abdel-Wahab O. The importance of suCBLonal genetic events in MDS. Blood. 2013 Nov 21;122(22):3550-1.
7. Karmon Y, Manaster J, Chezars J:Immunophenotypic characterization of myelopoiesis in early and late myelodysplastic syndromes: Use of CD44 as an aid in early diagnosis. Cytometry(Clin Cytometry) 2002; 50;225-230.
- 8.Greenberg PL, Attar E, et al; National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. J Natl ComprCancNetw. 2011 Jan;9(1):30-56.
9. Ko M, Rao A. TET2: epigenetic safeguard for HSC. Blood. 2011 Oct 27;118(17):4501-3.
10. Tahiliani M, Koh KP, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. Science. 2009;324(5929):930-935.
11. Ito S, Shen L, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. Science. 2011;333(6047):1300-1303.

12. O. Kosmider, V. Gelsi-Boyer, et al; TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia, *Haematologica* 94 (2009) 1676–1681.
13. Mohr F, Döhner K, Buske C, Rawat VP. TET genes: new players in DNA demethylation and important determinants for stemness. *ExpHematol*. 2011Mar;39(3):272-81.
14. Langemeijer SM, Kuiper RP, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):838-42.
15. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al; Groupe Francophone des Myélodysplasies. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood*. 2009 Oct 8;114(15):3285-91.
16. Wang J, Ai X, et al. TET2, ASXL1 and EZH2 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2013 Mar;37(3):305-11.
17. Thoennissen NH, Krug UO, et al. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia chromosome–negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;115(14):2882-2890.
18. Delhommeau F, Dupont S, et al. TET2 is a novel tumor suppressor gene inactivated in myeloproliferative neoplasms: identification of a pre-JAK2 V617F event. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112(11):Abstract lba-3.
19. Mercher T, Quivoron C, Couronné L, Bastard C, Vainchenker W, Bernard OA. TET2, a tumor suppressor in hematological disorders. *BiochimBiophysActa*. 2012 Apr;1825(2):173-7.

S-60 Miyeloid Maligniteli Hastalarda Mecom Gen Yeniden Düzenlenmeleri

Tuna Eren Esen¹, Ebru Tunçez¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Miyeloid maligniteler, farklı hücre farklılaşması, proliferasyon paternleri olan ve farklı klinik seyir gösteren heterojen hematolojik bir hastalık grubudur. Miyeloid malignitelerin patogeneğinde kromozomal yeniden düzenlenmeler önemli rol oynar. Bu düzenlenmeler genellikle kırılma noktalarının etrafındaki gen konformasyonunu değiştirerek füzyon genleri oluşmasına veya mevcut gen ekspresyonunda değişikliğe neden olur. Hücre proliferasyonu ve hematopoietik kök hücrelerin korunmasında önemli rol oynayan kromozom 3q26.2 bölgesindeki MECOM geninin yeniden düzenlenmeleri de protoonkogen olan MECOM’un aşırı ekspresyona yol açar. Bu nadir sitogenetik anomali miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının yaklaşık %1-2’sinde gözlenir ve hastalığın sınıflandırmasında, prognoz tayininde ve tedavi planlamasında önemlidir. Bu çalışmada, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı’nda Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemiyle MECOM gen yeniden düzenlenmesi saptanmış üç olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgu-1: MDS-RAEB1 tanısıyla takipte olan 32 yaşındaki kadın hastanın sekiz kür azasitidin tedavisi sonrasında derin anemi bulgusu olması üzerine yapılan kontrol kemik iliği (Kİ) biyopsisinde 46,XX,inv(3)(q21;q26.2)[9]/46,XX[1] kromozom kuruluşu tespit edilmiştir. MECOM-FISH analizinde nuc ish(GOLIM4/EGFEM1P,MECOM,LRRC34)x2(GOLIM4/EGFEM1P con MECOM sep LRRC34x1)[117/137] saptanmıştır. NGS-Miyeloid Panel analizinde ise SF3B1 c.2098A>G (p.K700E) ve TET2 c.3437delC(p.P1146fs*6) varyantları bulunmuştur. Bu bulgular üzerine hastaya allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Ancak transplantasyondan beş ay sonra nüks etmiştir. Olgu-2: Yan ağrısı ve anemi bulguları olan 72 yaşındaki erkek hastaya yapılan Kİ biyopsisi sonucunda iyi diferansiye liposarkom metastazıyla uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Sitogenetik analizinde 46,XY,del(7)(q22)[8]/46,XY,inv(3)(q21;q26.2),del(7)(q22)[4]/46,XY,inv(3)(q21;q26.2)[1], FISH analizlerinde ise nuc ish(GOLIM4/EGFEM1P,MECOM,LRRC34)x2(GOLIM4/EGFEM1P con MECOM sep LRRC34x1)[75/100] ve nuc ish(RELN/ORC5, TES)x1[150/200] saptanmıştır. Liposarkom için uygulanan üç kür İfosfamid/Mesna/Adriyamisin (İMA) protokülü sonrası yapılan Kİ biyopsisinin AML ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Olgu-3: Bir yıldır bisitopeniyle takipli 73 yaşındaki erkek hastaya yapılan Kİ biyopsisiyle MDS-RAEB1 tanısı konulmuş olup sitogenetik analizinde 46,XY[20] karyotipi saptanmıştır. FISH analizinde ise nuc ish(MECOM,TERC)x2(MECOM sep TERCx1)[51/318] tespit edilmiştir. Dört kür azasitidin tedavisi sonrası yapılan MECOM-FISH analizinin normal olduğu gözlenmiştir. MECOM yeniden düzenlenmesi tespit ettiğimiz olguların klinik verilerini incelediğimizde, literatürde belirtildiği gibi olgularımızda da agresif seyir, tedaviye direnç ve kötü prognoz olduğu görülmüştür. Ayrıca, Olgu-1 ve Olgu-2’de sitogenetik analiz ile inv(3)(q21q26) tespit edilebilirken, Olgu-3’de normal karyotip olması sebebiyle kriptik bir yeniden düzenlenme olduğu düşünülmüştür. Oldukça heterojen olan MECOM yeniden düzenlenmeleri genellikle kompleks bir karyotip içinde kriptiktir ve konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle saptanamayabileceğinden, tespitinde FISH yöntemleri daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: AML, MDS, MECOM, 3q26, inv(3)

S-61 Miyeloid Neoplazmlarda Somatik Mutasyonların Yeni Nesil Dizileme Teknolojisi İle Tespiti Ve Hasta Yönetimine Katkısı

Esra Habiloğlu¹, Gülsüm Özet², Dilek Kaçar³, Büşranur Çavdarlı¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

³Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği

Giriş: Yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing; NGS) teknolojilerinin kullanımının artması, miyeloid neoplazi hastalarında “actionable” ve “driver” olarak adlandırılan biyobelirteç gen mutasyonlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu gen mutasyonları, myeloid hastalıklar için diagnostik, prognostik, terapötik hedeflere yönelik belirteçler olup konvansiyonel-sitogenetik ve moleküler anormalliklerle birlikte bireyselleştirilmiş hasta yönetimine katkı sağlar. Materyal/Metod: Myeloid neoplazi tanısıyla yönlendirilen 78 (kadın/erkek: 37/41) hastanın ve bu hastalardan 2’sinin takibi sırasında alınan toplamda 80 materyal (kemik iliği/periferik kan: 58/22), panel içeriğinde tanı, prognoz, tedavi hedefi ve yanıtı ile ilişkili genlerin (ASXL1,CALR,CBL,CEBPA,CSF3R, DNMT3A,EZH2,FLT3,IDH1,IDH2,JAK2,KIT,KRAS, MPL,NPM1,NRAS,RUNX1,SETBP1,SF3B1,SH2B3/LNK,SRSF2,TET2,TP53,U2AF1, ZRSR2) hedef bölgelerinin bulunduğu NGS paneli ile çalışılmıştır. Varyasyonların değerlendirilmesinde AMP-ASCO-CAP 2017 (PMID: 27993330) kılavuzu önerileri ve COSMIC, Mycancergenome, Clinicaltrials, OnkoKB, ClinVar, HGMD, dbSNP, 1000g, ESP6500, ExAC, veri tabanları ile FDA / CFDA(Food and Drug Administration) önerileri dikkate alınmıştır. Sonuç: Hastaların 44’ü AML, 8’i MDS, 16’sı MPN, 7’si MDS/MPN, 3’ü sınıflandırılmayan myeloid bozuklukla ilişkiliydi. Hastaların % 51 (40/78)' inde ön tanı ilişkisine göre; AML'de %63 (28/44), MDS'de % 62 (5/8), MPN'de % 25 (4/16), MDS/MPN'de % 42 (3/7), diğer myeloid bozukluklarda % 0 (0/3) olarak en az bir patojenik değişiklik tespit edildi. Toplam patojenik varyant sayısı 83 olup en sık mutasyon görülen genler FLT3, NRAS ASXL1,KRAS, RUNX1 ve NPM1 idi. Bu değişikliklerin % 74 (62/83) kadarı tanı/prognoz , % 25 (21/83) kadarı tanı/tedavi/prognoz ile ilişkiliydi. AML tanılı bir hastanın takibinde tanı ve prognoz ile ilişkili olan KIT N822K varyantını kaybettiği, MDS tanılı bir hastanın ise mevcut olan SF3B1 K700E ve TET2 P1146fs*6 varyantlarının SF3B1 K700E ve RUNX1p.L98fs*24 olarak klonal değişim gösterdiği görülmüştür. Allel frekansı %50 den yüksek saptanan varyantlarda, germline ilişkili mutasyon açısından hastalara remisyonda kan örneği ya da kültüre edilmiş fibroblast örneğinden tekrar test yapılması önerilmiş; sonuca göre aile taraması ve genetik danışma verilmesi planlanmıştır. Tartışma: Bu çalışma ile NGS panellerinin kullanımını myeloid neoplazmlarının tanı, tedavi ve prognozunda kullanılabilecek biyobelirteçlerin tespiti hedeflenmektedir. Kötü prognoz gösteren hastaların takibinde panelin tekrarlanması, prognozu belirleme, tedavi yanıtını ve rezidüel hastalığın izlenmesinde avantajlar sağlamaktadır. NGS yaklaşımıyla yapılan gen paneli testi, hasta yönetimini kişiselleştirmek için myeloid hastalıklarla ilişkili "actionable” gen mutasyonlarının hassas ve doğru bir şekilde saptanmasına olanak tanımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyeloid Neoplazi, Somatik Mutasyon, Yeni Nesil Dizileme

S-62 Miyeloproliferatif Neoplazi Şüphesi İle Jak-2 V617F Mutasyonu Varlığı Araştırılan Olguların İçerisinden, %3’ün Altında Jak-2 V617F Mutasyon Yüğü Tespit Edilenlerin, Yüksek Mutasyon Yüğü Tespit Edilenlerle Klinik Ve Hematolojik Parametreler Açısından Kıyaslanması.

Özgür Erkal¹, Barış Paksoy¹, Pusem Patır¹

¹Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Miyeloproliferatif neoplazi şüphesi bulunan olgularda düşük (<%3) JAK-2 V617F mutasyon allel yükünün, hasta tanıları ve hastaların hematolojik parametrelerine olan ilişkisinin araştırılması için 2019-2021 tarihleri arasında miyeloproliferatif neoplazi şüphesi ile başvuran olgulardan JAK-2 V617F mutasyon yüğü oranı %0,1 ile %3 arasında tespit edilen 46 hasta ile, mutasyon yüğü %3’den fazla tespit edilen 49 olgu çalışmaya dahil edildi. 2019-2021 tarihleri arasında Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’ne gelen EDTA’lı tam kan numunelerinden spin kolon DNA ekstraksiyon yöntemiyle DNA izole edildi. İzole edilen DNA örneğinden allel spesifik Real-Time kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) (Applied Biosystems™) StepOnePlus™ Real-Time PCR cihazı ile kantitatif olarak çalışıldı. Daha önceki literatür bilgileri ve kullanılan ticari kit eşik değeri olarak %0,1 olarak aldığından biz de çalışmamızda %0.1 değerini eşik değeri olarak kabul ettik. Çalışmaya dahil edilen toplam 95 olgunun 57’si erkek 38’ kadındı. JAK-2 V617F mutasyon yüğü %3’ün altında tespit edilen olgulardan 32.’si erkek 14’ü kadın, JAK-2 V617F mutasyon yüğü %3’ün üstünde tespit edilen olguların 25’i erkek 24’ü kadındı. Çalışmamıza dahil edilen toplamda 95 miyeloproliferatif hastalık ön tanıli hastalardan JAK-2 V617F mutasyon yüğü %3’ün altında tespit edilen toplam 46 olgudan 12’sine Dünya Sağlık Örgütü 2016 MPN tanı kriterlerine göre polistemia vera (PV), 6’sına primer miyelofibrozis (PMF), 11’ine esansiyel trombositoz (ET), 10’una İE (idiopatik eritrositoz), 2 olguya akut miyeloid lösemi (AML), 2 olguya trombositopeni, bir olguya nötropeni, bir olguya lökositoz ve bir olguya da hipereozinofilik sendrom tanısı konuldu. JAK-2 V617F mutasyon yüğü %3’ün üstünde tespit edilen toplam 49 olgunun 24’ünde polistemia vera (PV), 18’inde esansiyel trombositoz (ET) ve 7’sinde primer miyelofibrozis (PMF) tanısı konuldu. İki grup hastalık tanılarına göre kıyaslandığında polistemia vera (PV) görülme sıklığı JAK-2 V617F allel yüğü %3’ün üzerinde olan grupta istatistiksel olarak da anlamlı olarak daha fazla tespit edildi $p<0,05$. İE (idiopatik eritrositoz) ise JAK-2 V617F allel yüğü %3’ün altında olan grupta, diğer guruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla tespit edildi $p<0,05$. Her iki grup kırmızı küre sayısı, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) parametreleri açısından kıyaslandığında; trombosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi yüksek allel yüğü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi $p<0,05$. Bu çalışma düşük JAK-2 V617F allel yüküne sahip hastalarda MPN kesin tanısı açısından daha dikkatli olunmasını, MPN dışındaki durumlarda da hastalarda düşük JAK-2 V617F allel yükünün tespit edilebileceğini göstermesi ve özellikle yüksek mutant allel yüküne sahip olgularda daha yüksek trombosit ve nötrofil sayılarının gösterilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: JAK-2 V617F Allel MPN

S-63 Msh2 Proteininde Vus Olarak Nitelendirilen I145M Mutasyonunun Biyoinformatik Metodlar Kullanılarak Değerlendirilmesi

Huseyn Babayev¹, Ali Şahin¹, Büşra Göksel Tulgar², Hilal Taşkiran³, Seval Kübra Korkunç⁴, Fatıma Hacer Kurtoğlu³, Esra Yıldırım Sirkeci⁵, Muhammed Emin Sarı⁶, Jafar Isbarov⁷, Talha Vatansev⁸, Mohammed Al-Qadri¹, Ebru Marzioglu Özdemir²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hücresel Ve Moleküler Tıp Bölümü

⁴Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Bölümü

⁵Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü

⁶Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Bölümü

⁷Azerbaycan Devlet Petrol Ve Sanayi Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Bölümü

⁸İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü

DNA sentezi esnasında ortaya çıkan yanlış eşleşmeleri onarmak için yüksek düzeyde korunmuş sekanslardan oluşan MMR(mis-match repair) sistemi görev alır. MMR sistemi 4 ana proteinden oluşmaktadır bu proteinler MSH2, MSH3/6, PMS2 ve MLH1'den oluşmaktadır. Bu 4'lü protein sistemi bir hata saptadığında Polimeraz gama ve epsilon, ExoI, PCNA ve DNA ligaz kullanılarak saptanan hata eksize edilip uygun sekans eklenmektedir. Bu proteinlerdeki mutasyonlar genom üzerinde oluşan hatanın tespit edilmesini, tespit edilen hatanın onarılmasını ve protein instabilitesini etkileyerek mekanizmanın fizyolojik olarak çalışmasını engellemektedir. DNA tamir mekanizmasının bozulması ise genomik instabiliteyi artırdığından kanser gibi hastalıklara sebep olabilmektedir. MSH2 proteininde bulunan mutasyonlar herediter non-polipozis kolorektal kanser 1'e sebep olabilmektedir. Bizim vakamızda klinik olmasına rağmen I145M mutasyonu sekans bazlı analizler sonucu VUS olarak nitelendirilmektedir. Sekans bazlı analizler ile önemi saptanamayan bu mutasyonun patofizyolojiye katkısını anlamak için yapısal bazlı biyoinformatik araçlar kullanarak protein stabilitesinin değişimini hesapladık. MSH2 proteinin sekansı NCBI veritabanından elde ettik. Elde ettiğimiz sekansı kullanarak SwissModel ve GalaxyTBM araçları kullanarak proteinin üçüncül yapısı tahmin edildi. Tahmin edilen yapı AMBER14sb moleküler dinamik analizleri kullanarak rafine ettik. VUS olarak nitelendirilen I145M mutasyonu DynaMut2 programında modelledik ve fizikokimyasal analizlerini yaptık. Analizler sonucu I145M mutasyonu protein folding diyagramına göre proteinin kendi biyoenerjisinde gibbs enerji değişim değişiminde $-0.22 \Delta\Delta G$ artışa sebep olarak destabilize edici bulunmuştur. I145M mutasyonu MSH2 proteinin konnektör domaininde bulunmaktadır bu domainde bulunan patojenik mutasyonlarla yine aynı metodolojiyi kullanarak modellediğimizde $\Delta\Delta G$ değişimlerinin ortalama değeri $-1.395 \Delta\Delta G$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan analizlere göre I145M mutasyonu protein stabilitesini bozacak derecede olan patojenik mutasyonlar kadar engellemediğini ancak hafif fonksiyonel kayıp oluşturduğunu bu çalışmamızda ispatlamış olduk.

Anahtar Kelimeler: MSH2, MMR, Biyoinformatik, Kanser, I145M

S-64 Multilokus Kalıtsal Neoplazi Alelleri Sendromu’Nda Msh6 Ve Palb2 Mutasyonlarının Birlikteliği

Dilsu Dicle Erkan¹, Ceren Damla Durmaz¹, Neslihan Düzkale², Naz Güleray Lafcı¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Kalıtsal kanser sendromları ilişkili birden fazla gende mutasyon saptanması durumu MINAS (Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome) olarak adlandırılmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojileri yardımıyla kalıtsal kanser sendromlarının tanısında kapsamlı gen panellerinin yaygın kullanıma girmesiyle takip ve tedavide yol gösterici (actionable) ek değişiklikler de saptanabilmektedir. Literatürde değişen oranlarda bildirilmekle birlikte büyük serilerde MINAS’ın oranı %5’leri bulmaktadır. Bu çalışmada, MSH6 ve PALB2 genlerinde double heterozigot patojenik mutasyon bulunan 50 yaşında endometrium kanserli bir kadın hasta sunulmaktadır. Pedigri analizinde hastanın bir kız kardeşi ve kuzeninde de endometrium kanseri öyküsü olduğu anlaşılmıştır. Ailede birden fazla bireyde endometrium kanseri görülmesi nedeniyle Lynch Sendromu ön tanısıyla hastanın periferik kanından herediter kanser paneli çalışılmıştır. Analiz sonucunda ön tanıyla uyumlu olarak MSH6 geninde c.691del; p.Val231TyrfsTer15 ve insidental olarak PALB2 geninde ise c.1704_1707del; p.Lys569ArgfsTer29 heterozigot mutasyonları saptanmıştır. Hastanın tümör dokusundan yapılan MMR (mismatch repair) proteinlerine yönelik immünohistokimya incelemesinde MSH6 ekspresyonunun görülmemesi, MSH6 genindeki değişikliğin patojenik etkisini desteklemektedir. Saptanan mutasyonlardan MSH6’daki mutasyon daha önce CMMRD (Constitutional Mismatch Repair Deficiency) tanısı alan bir hastada homozigot olarak bildirilmiş olup PALB2’deki mutasyon ise daha önce meme kanseri hastalarında bildirilen bir mutasyondur. MSH6 geni heterozigot mutasyonları artmış kolorektal, endometrium ve over kanseri riski ile karakterize Lynch sendromuna yol açmaktadır. PALB2 geni ise yüksek penetrans gösteren kalıtsal meme, over kanseri ile ilişkilidir ve hastalarda ayrıca artmış pankreas ve prostat kanser riski bilinmektedir. Literatürdeki MINAS hastaları arasında, bilginiz dahilinde MSH6 ve PALB2 genlerinde double heterozigotluk bildirilen bir birey bulunmamaktadır. Hastada saptanan bu ek genetik değişiklik hem hastanın hem de ailesinin izlemine etkilemesi açısından önemlidir. Ancak sunulan hastada mutasyon bulunan her iki genin de over kanseri riski ile ilişkili olması nedeniyle bu riskin, tek bir gende mutasyon olması durumuna göre nasıl değişeceği bilinmemektedir. Panel testlerinin yaygınlaşması ile literatürde gittikçe daha ön plana çıkan MINAS tanılı sınırlı sayıda hastanın çoğunluğunda, genlerden sadece biriyle ilişkili klinik bulgu görülmektedir. Buna karşın, double heterozigotluk durumunun daha ağır bir fenotip veya daha erken yaşta kanser görülmesine sebep olabileceği konusu bilinmemektedir. Belirli mutasyon kombinasyonlarının potansiyel kümülatif etkilerinin netleştirilmesi için MINAS tanısı almış hastaların uzun dönem takip edilmeleri ve literatürde daha fazla verinin birikmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multilokus Kalıtsal Neoplazi Alelleri Sendromu, MINAS, double heterozigot, MSH6, PALB2

S-65 Multipl Myelom Olgularının Sitogenetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sükrüye Yılmaz¹, R.dilhan Kuru², Ayşe Çırakoğlu³, Ayşe Salihoğlu⁴, Başak Aslaneli Çakmak⁵, İlknur Yaldır⁵, Ali Işıklı², Yelda Tarkan Argüden², Ayhan Deviren⁵

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

⁵İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Multipl Myelom (MM), klinik ve biyolojik olarak heterojen olan plazma hücre neoplazisidir. Hematolojik kanserler içerisinde görülme sıklığı yönünden ikinci sırada yer almaktadır. Genetik olarak da oldukça heterojen olan MM olgularında son yıllarda gelişen teknolojilerin yardımıyla her hastanın belli bir genetik anomaliyi taşıdığı anlaşılmıştır. Bu anomaliler, immünglobulin ağır zincir allellerinin çeşitli partner allellerle translokasyonunu, kopya sayı değişikliklerini ve edinilmiş mutasyonları içerir. Olgularda meydana gelen bu kompleks genoma göre, hastalığın başlaması ve ilerlemesi kişiden kişiye farklılık gösterir. Olgularda gözlenen sitogenetik anomaliler MM’de prognostik evreleme sistemlerinin bir parçası haline gelmekle birlikte tedavi kararlarında da yol gösterici olmaktadır. Literatür incelemesi yapıldığında, MM hastalarının yalnızca %30’una ait sitogenetik verinin olduğu görülmektedir. Bu durum MM hasta grubunda konvansiyonel metafaz karyotipleme yapmanın teknik kısıtlılıkları ve sitogenetik değerlendirme yapabilecek kalitede metafaz elde etme güçlüğünden kaynaklanmaktadır. 2001-2017 yılları arasında laboratuvarımızda sitogenetik analizleri yapılan toplam 370 MM (192E/178K) olgusunun 327’sinde sitogenetik sonuç elde edilmiştir (%88.37 kültür başarısı). Bu olgular arasında 226’sında (%69.11) normal karyotip, 101’inde (%30.88) klonal kromozom sayısı ve yapı anomalileri saptandı. Anormal karyotipe sahip olgular ploidi seviyelerine göre gruplandığında %6 haploid, %63 hipodiploid, %15 psödodiploid, %15 hiperdiploid seviyede saptanırken, %27 oranında kompleks karyotip gözlemlendi. Bütün kromozomlarda sayı ya da yapı düzensizlikleri tespit edildi. Sadece sayı düzensizlikleri gözlenen Y, 8, 18, 20 ve 21. kromozomlarda monozomiler ağırlıkta iken, trizomiler sıklıkla kompleks karyotipler içerisinde yer almaktaydı. 6q yeniden düzenlenmeleri en sık gözlenen yapısal anomaliler olarak tespit edildi. Sık yapısal anomali gözlenen diğer kromozomlar sırasıyla 1, 16, 9 ve 4. kromozomlar olarak belirlendi. MM olgularında 1. kromozoma ait sayı ve yapı anomalilerinin sık görüldüğü bildirilmektedir. Birinci kromozomun anomalileri bizim serimizde de en sık gözlenen anomaliler arasındadır. Literatürde sık görüldüğü bildirilen 3. ve 5. kromozomların trizomileri bizim çalışmamızda da en sık gözlenen sayı anomalileri arasındadır. Ayrıca serimizde 13. kromozomun monozomisi de literatürle uyumlu şekilde sık gözlenmiştir. Çalışmamızda en fazla saptanan yapısal anomaliler olan 6. kromozoma ait yeniden düzenlenmelere yaptığımız literatür araştırmasında rastlamadık. MM’da konvansiyonel sitogenetik çalışmalar hücre bazında tüm genom hakkında bilgi verdiklerinden ötürü, klonal evolüsyon ve hastalık ilerlemesi arasındaki ilişkiyi anlamak için günümüzde bile hala en kolay ve geçerli yöntemdir. MM hastalarının sitogenetik sonuçlarının literatürde birikmesi hastaların bakımını iyileştirmenin yanında bu neoplastik durumların gelişiminde yer alan genleri tanımlamak için de çok değerlidir.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, sitogenetik, kromozom anomalisi

S-66 Multipl Primer Kanser Tanılı Hastalarda Tespit Edilen Mutasyonların İncelenmesi

Esra Torbacı¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Multipl primer kanser tanılı hastalarda tespit edilen mutasyonların incelenmesi Esra Torbacı, Gülsüm Kayhan, Mehmet Ali Ergün Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Ankara
Amaç: Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na 2017-2021 yılları arasında başvuran multipl primer neoplazileri olan hastalarda saptanan varyantları araştırdık. Multipl primer neoplazi tanımı hastada birden fazla primer tümör odağı görüldüğünde, bu odakların metastaz olmadığı kanıtlandığında ve histopatolojik olarak malign olduğu tespit edildiğinde yapılır. Metod: Hastalardan alınan periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan herediter kanser paneli (27 gen) çalışılmış ve Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle analiz edilmiştir. Sonuç: Çalışmamıza 29 çoklu primer kanser hastası dahil edilmiş olup, hastalarda en sık meme kanserine rastlanmıştır. 4 hastada BRCA1 geninde varyantlar tespit edilmiştir. 3 hastada BRCA2 geninde varyantlar tespit edilmiştir. 2 hastada MLH1 geninde varyantlar tespit edilmiştir. Birer hastada PIK3CA, CHEK2, APC, TP53, PALB2, PMS2 varyantları tespit edilmiştir. Tartışma: Multipl primer kanser tanısı alan 16 olguda (hastaların %55.17'si) herediter kanser paneli sonucu normal olarak saptanmıştır. Tanı alan hastalarda en sık Herediter –Meme-over kanser sendromu ile ilişkili olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinde patojen varyantlar tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tarafımıza en sık başvuru endikasyonunun meme kanseri olması bu sonucun nedeni olabilir. Aile öyküsü kuvvetli olan iki hastada Lynch sendromu ile ilişkili MLH1 geninde varyantlar tespit edilmiştir. Erken yaşta beyin ve meme kanseri tanısı alan bir hastada Li-Fraumeni sendromu ile ilişkili TP53 geninde patojen varyant tespit edilmiştir. Sonuç olarak multipl primer kanser tanısı alan, aile öyküsü olan bireylerin uygun tarama programlarıyla taranması faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: multipl, primer, kanser, varyant, mutasyon, çoklu, genetik

S-67 Multiple Gende Mutasyonu Olan Ve Progresif Seyreden Mds Tanılı Bir Vaka Sunumu

Ümmet Abur¹, Mehmet Turgut², Ömer Salih Akar¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji Bd

Giriş: Myelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik hücrelerde morfolojik displazi bulguları, periferik sitopeniler, inefektif hematopoez, genetik ve tekrarlayan genetik anomaliler ve lösemiye dönüşüm riskinde artış ile karakterli klonal bir kemik iliği neoplazisidir. Biz burada multiple gende mutasyonları olan MDS'den lösemiye dönüşüm gösteren bir vaka sunuyoruz. Vaka Sunumu: 73 yaşında erkek hasta MDS ön tanısıyla geldi. Hastanın başvuru anında Wbc: 3,94 (bin/uL) Hgb: 6,7 (g/dL) Htc:18,8 (%) Sedimantasyon: 79(mm/saat) idi. Yeni nesil dizileme yöntemiyle periferik kandan çalışılan myeloid panelin analizinde ASXL1 (E574fs*15;%24), CBL (R420Q;%6) STAG2 (R1033*%8), TET2 (R1404*%8 ve V1006*;%29), EZH2 (Y731D;%65) RUNX1 (P431fs*;%8), RAD21 (Y3*;%14) genlerinde mutasyon saptandı. Hastaya takiplerinde Hgb: 6,8 (g/dL) Htc: 20.0 (%) Wbc:183 (bin/uL) olması ve akut lösemi tanısıyla tekrar moleküler çalışma yapıldı. Yapılan analizde ilk çalışmada saptanan mutasyonların varyant allel fraksiyonunda artış olduğu ve ek olarak CEBPA ve NRAS genlerinde mutasyon olduğu gözlemlendi. Hastamız 1 ay sonra ex oldu. Tartışma: MDS hastalarında prognozu ve tedavi stratejilerini belirlemek oldukça güçtür. Son yıllarda sitogenetik ve moleküler belirteçler MDS hastalarında lösemiye dönüşüm riskini saptamada sıkça kullanılmaktadır. Hastamızda multiple gende mutasyon saptanması, takiplerde varyant allel fraksiyonunun yükselmesi ile birlikte NRAS ve CEBPA mutant klonların eklenmesi, hastanın progresyonunu ve kısa sürede lösemiye dönüşümünü açıklamaktadır. MDS hastaların multiple gen analizleri, varyant allel fraksiyon takibi ve klon değişimlerinin belirlenmesi hasta yönetiminde klinisyene yön verici bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: mutasyon, MDS

S-68 Multiple Miyelom Hastalarının Plazma Hücrelerindeki Moleküler Sitogenetik İnceleme Sonuçları: Ankara Üniversitesi Deneyimi

İbrahim Kaplan¹, Hande Nur Cesur Baltacı¹, Şule Altınır¹, Sadiye Ekinci¹, Nedime Arzu Vicdan¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Timur Tuncalı¹, Hatice Ilgın Ruhi¹, Nüket Yürür Kutlay¹
¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş: Yetişkin yaş grubunun en sık ikinci hematolojik malignitesi olan multiple miyelom, bir plazma hücre diskrazisidir. Birçok dokuda birikerek hastalık gelişimine neden olan malign plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikimi, kemik iliği yetmezliği bulgularına yol açmaktadır. Multiple miyelom hastaları değerlendirilirken, prognozun belirlenmesi ve uygun tedavinin verilebilmesi için CD138+ plazma hücrelerinde moleküler sitogenetik inceleme yapılması önerilmektedir. Biz de bu bildiriye, Kasım 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında değerlendirdiğimiz 197 multiple miyelom hastasına ait 221 plazma hücre örneğinin moleküler sitogenetik sonuçlarını sunmaktayız. Materyal-Yöntem: Çalışma kapsamında, kemik iliği aspiratından ayrıştırılan CD 138+ plazma hücrelerinde yapılan rutin moleküler sitogenetik incelemeler retrospektif olarak değerlendirildi. Moleküler sitogenetik laboratuvarımızda günlük pratikte, plazma hücre miktarına bağlı olarak, 13q delesyonu, 17p delesyonu, t(11;14)(CCND1-IGH füzyonu), t(4;14)(FGFR3-IGH füzyonu), 1p delesyonu, 1q kazanımı, 7 ve 8 numaralı kromozomların sayısal anomalileri, IGH ve CCND1 yeniden düzenlenmelerini değerlendirmeye yönelik, çeşitli tasarımlardaki FISH problemleri kullanılmaktadır. Yapılan moleküler sitogenetik değerlendirmede saptanan normal sinyal örüntüsü dışındaki tüm sonuçlar bu çalışmada ayrıntılı olarak özetlenmiştir. Sonuçlar: Değerlendirilen olgularda, %46,6 oranında 13q delesyonu (%42,1'i büyük delesyon/monozomi 13 olmak üzere); %13,6 oranında TP53 kaybı (17p delesyonu ya da monozomi 17); t(11;14) DC/DF probuyla yapılan incelemede %11,8 oranında t(11;14)(tipik ya da atipik füzyon sinyalleri); t(4;14) DC/DF probuyla yapılan incelemede %8,1 oranında t(4;14)(tipik ya da atipik füzyon sinyalleri) saptandı. Saptanan bu füzyon sinyallerinin dışında, t(11;14) DC/DF ve t(4;14) DC/DF problemleriyle yapılan incelemede, herhangi bir anormal sinyal örüntüsü oranları ise sırasıyla %47,9 ve %33,5 olarak hesaplandı. 1p/1q delesyon/amplifikasyon probu kullanılarak incelenen toplam 92 örnekte ise, izole 1p delesyonu, izole 1q kazanımı ve tüm anormal sinyal örüntüsü (izole 1p delesyonu, izole 1q kazanımı ve bu değişikliklerin birlikte olduğu örneklerin tümü birlikte) oranları sırasıyla %3,2, %39,1 ve %53,2 olarak bulundu. Sunduğumuz bildiriye FISH ile saptanan tüm sinyal örüntüleri, bu moleküler sitogenetik bulguların birliktelikleri ve literatürdeki diğer serilerin bulgularıyla karşılaştırılarak verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multiple miyelom, plazma hücre, CD138+, moleküler sitogenetik, FISH

S-69 MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA JAK2 GEN POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞI

Ece Keskin¹, Gökay Bozkurt²

¹Istanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

ÖZET

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH) başlığı altında toplanan polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibroz (PM) ve kronik miyeloid lösemi (KML) proliferasyonla giden hepatosplenomegali, çeşitli oranlarda akut lösemiye dönüşüm ve kemik iliğinde fibrozis özelliklerini taşıyan bir grup miyeloid kök hücre hastalıklarıdır. JAK2 (Janus kinaz 2) ekson 14 mutasyonunun keşfi ile BCR/ABL negatif kronik MPH'larda patogenezele ilgili bilgiler artmış, tanı algoritmaları gelişmiş ve tedavi için yeni seçenekler ortaya çıkmaya başlamıştır. JAK2 geninin 14.eksonu, 1849. nükleotidindeki G-T değişimi JAK2 proteininin 617. pozisyonundaki valin ile fenilalanin yer değiştirmesine (V617F) neden olmaktadır. Bu değişim JAK kinazda negatif regülasyondan sorumlu olan psödokinaz bölgesinde gerçekleşmektedir. JAK STAT sinyal yolağındaki negatif geri bildirim mekanizmasının bozulması ve hematopoetik öncül hücrelerde büyüme faktörlerine karşı aşırı bir sensitizasyonla birlikte kontrolsüz proliferasyona sebep olmaktadır

Çalışmamızda BCR/ABL negatif MPH'da ekson 12 ve ekson 14'deki JAK2 gen polimorfizmlerinin sıklığının araştırılması amaçlandı. ADÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran myeloproliferatif hastalık tanılı olgular retrospektif olarak çalışmaya alındı ve değerlendirildi. Çalışmaya 18'i (%36) PV, 26'sı (%52) ET ve 6'sı (%12) PM hastası olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. JAK2 geni ekson 12 ve 14'deki polimorfizmler; DNA dizileme (sekans) cihazında ekson 12 ve 14 bölgelerine spesifik primerler kullanılarak DNA dizi analizi (sekans) yöntemiyle tespit edildi.

Çalışmamızda JAK2 geni polimorfizmleri açısından hastalarda JAK2 geni ekson 12'de mutasyon saptanmadı, ekson 14'de V617F mutasyonu dışında farklı bir mutasyona rastlanmadı. Hastaların 28'inde (%56) herhangi bir mutasyon saptanmadı, 22'sinde (%44) JAK2 geni ekson 14'te V617F mutasyonu pozitif bulundu. JAK2 geni ekson 14 (V617F mutasyonu) mutasyon sıklığı PV'da %61,2, ET'de %38,5 ve PM'de %16,7 oranında saptandı. JAK2V617F mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalarda; yaş, hemoglobin, trombosit değerleri ve organomegali saptanması ile mutasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken hematokrit ve lökosit değerleri açısından saptanan fark anlamlı bulunmuştur.

Daha uzun süreli ve daha çok hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla JAK2 gen polimorfizmlerinin varlığının ve sıklığının saptanması mümkün olacaktır. Tanı kriterlerine katkıda bulunacak olan yeni gen polimorfizmlerinin saptanması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: JAK2 ekson 12, JAK2 ekson 14, DNA dizi analizi, Myeloproliferatif hastalıklar

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH) başlığı altında toplanan polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibroz (PM) ve kronik miyeloid lösemi (KML)

proliferasyonla giden hepatosplenomegali, çeşitli oranlarda akut lösemiye dönüşüm ve kemik iliğinde fibrozis özelliklerini taşıyan bir grup miyeloid kök hücre hastalıklarıdır(1). JAK2 geninin 14.eksonu, 1849. nükleotidindeki G-T değişimi JAK2 proteininin 617. pozisyonundaki valin ile fenilalanin yer değiştirmesine (V617F) neden olmaktadır. Bu değişim JAK kinazda negatif regülasyondan sorumlu olan psödokinaz bölgesinde gerçekleşmektedir. JAK STAT sinyal yolağındaki negatif geri bildirim mekanizmasının bozulması ve hematopoetik öncül hücrelerde büyüme faktörlerine karşı aşırı bir sensitizasyonla birlikte kontrolsüz proliferasyona sebep olmaktadır (2). Hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan JAK2 enzimini kodlayan gende gösterilen bu klonal mutasyon PV hastalarının %90-95’inde, ET ve PM hastalarının %50-60’ında saptanmaktadır; KML hastalarında ise JAK2V617F pozitifliği son derece nadirdir (3).

Çalışmamızda BCR/ABL negatif MPH’da ekson 12 ve ekson 14’deki JAK2 gen polimorfizmlerinin sıklığının araştırılması amaçlandı. ADÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran myeloproliferatif hastalık tanılı olgular retrospektif olarak çalışmaya alındı ve değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

Miyeloproliferatif Hastalık geleneksel olarak ‘klasik’ ve ‘atipik’ olarak sınıflandırılır. Klasik MPH; Philadelphia (Ph) translokasyonu ve BCR/ABL füzyon geni taşıyan KML ve Ph negatif PV, ET ve PM’den oluşur. Atipik MPH ise, daha nadir görülen kronik miyelomonositik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, kronik bazofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, hipereozinofilik sendrom, sistemik mastositoz ve sınıflandırılmamış MPH’tan oluşur (4,5).

Kronik myeloproliferatif hastalıklar arasında en sık görüleni KML olup, 9. kromozomda yer alan Abelson Leukemia Virus (ABL) geni ve 22. kromozomda yer alan Break-point Cluster Region (BCR) geninin t(9;22) bir araya gelerek yeni bir füzyon geni (BCR/ABL geni) oluşturmaları ile diğer kronik myeloproliferatif neoplazmlardan farklılık göstermektedir (6). Philadelphia kromozomu olarak adlandırılan bu translokasyon kronik miyeloid lösemi tanısı alan hastaların %90-95’inde tespit edilmektedir (7).

Kronik miyeloproliferatif hastalıkların temel özellikleri; PV’da artmış eritrosit hacmi, ET’de artmış trombosit sayısı ve PM’de kemik iliği fibrozisidir. Bu üç hastalık bazı ortak özellikler taşır: kemik iliği hipersellülerdir, tromboz ve hemorajiye eğilim vardır ve lösemik transformasyon riski mevcuttur. PV ve ET’nin yıllık insidansı 1-3/100.000 iken, PM daha nadir olarak görülür (8). JAK2 mutasyonu mevcudiyeti ve azalmış eritropoietin (EPO) seviyelerinin eşlik ettiği yüksek hematokrit değeri olan olgular PV tanısı alır (9,10). ET, bir dışlama teşhisi olup, PV, KML, PM olarak tanımlanamayan bir olgudaki otonom, klonal trombositozu temsil etmektedir (11). PM ise diğer bir MPH ile ilişkilendirilemeyen kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir.

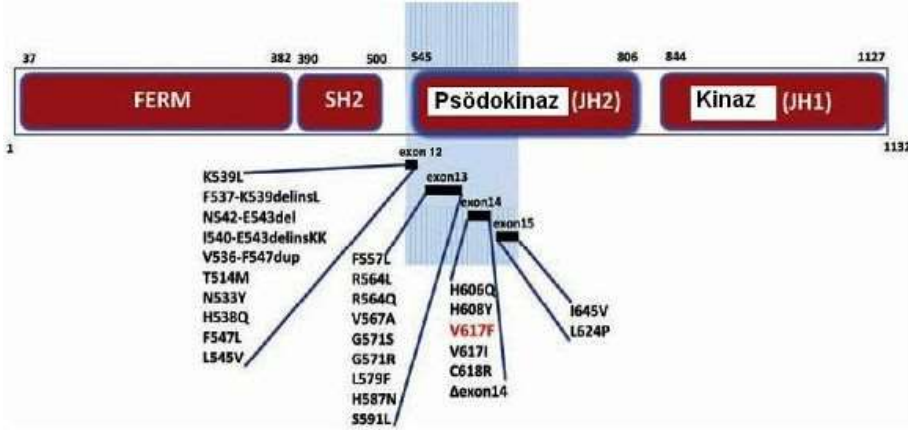
Janus kinaz (JAK) ailesi, JAK-STAT yolağı ile sitokin ve büyüme faktörlerinin hücre içi sinyallerinin iletimini sağlayan bir tirozin kinaz grubudur. Proliferasyon, büyüme, hematopoez ve immün yanıt gibi bir dizi hücrel fonksiyonlarının yerine getirilmesinde JAK-STAT yolağı rol alır. (12,13).

JAK-STAT sinyal ileti yolağı, sitokinlere ve büyüme faktörlerine örneğin eritropoetin (EPO) ve trombopoetin (TPO) gibi hücrel yanıtın regülasyonunda görev alarak, gen ekspresyonunu modifiye eder. JAK- STAT yolağı hematopoez için özellikle önemlidir. Hücrelerdeki proliferasyon, diferansiyasyon, ve apoptozun düzenlenmesini sağlar (14)

JAK2 tirozin kinazını kodlayan JAK2 genindeki mutasyon ligand bağlanmasına gerek kalmadan kinazın etkinliğini sağlamakta kontrol mekanizmasını devre dışı bırakmakta, miyeloproliferatif hastalık oluşmasına sebep olmaktadır. Bu mutasyon JAK2 bölgesinde gerçekleştiğinde uyarı kesintisiz devam etmekte ve transkripsiyon durmamaktadır. (15).

JAK2 gen bölgesindeki translokasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonları ve insersiyonlar genin aktivitesindeki artışa neden olmaktadır. JAK2 mutasyonu miyeloproliferatif hastalıkların

ana hatlarını anlamamızı sağlarken diğer mutasyonların JAK2 V617F negatif miyeloproliferatif hastalıklarda görülmesi olasıdır. Bu mutasyonlar V617F’ye göre daha nadir görülmektedir (Şekil1) (16-18).



Şekil1. JAK2 geninde V617F mutasyonu ve klinik yansıması olan diğer genetik bozukluklar (107)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında ADÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran miyeloproliferatif hastalık tanılı olgular retrospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, organomegali bulguları kaydedildi. Hastaların rutin tetkiklerinde değerlendirilmiş olan hemogram, saptanan JAK2 gen polimorfizm sonuçları dosyalarından kaydedildi. JAK2 gen mutasyonları; ADÜ Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda, hastalardan Etilendiamintetraasetiksit’li (EDTA) tüplere alınan 2 ml periferik venöz kan lökositlerinden QIAamp DNA Mini Kit Ekstrasyon Kit’i kullanılarak DNA izole edildi.

DNA dizileme (sekans) cihazında, ekson 12 ve 14 bölgelerine spesifik primerler kullanılarak DNA dizi analizi yöntemiyle tespit edildi. Bu çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul’undan onay alınmıştır (Protokol no: 2012/98).

Nicel verilerin normal dağılıma uygun olanları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma(ss) biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise grup sayısına göre Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ olduğu durumda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ph kromozomu (-) kronik miyeloproliferatif hastalığı olan, JAK2 geni ekson 12 ve 14’ü sekanslanmış 50 hasta alındı. Hastaların 18’i (%36) PV, 26’sı (%52) ET ve 6’sı (%12) PM idi. Toplam hasta grubunun 30’u (%60) kadın, 20’si (%40) ise erkekti.

Çalışmaya alınan PV hastalarının 9’u (%50) erkek, 9’u (%50) kadın, ET hastalarının 9’u (%34,6) erkek, 17’si (%65,4) kadın, PM hastalarının 2’si (%33,3) erkek, 4’ü (%66,7) kadındı.

Hastaların JAK2 geni ekson 12’si ve 14’ünün DNA dizi analizi (sekans) yöntemi ile incelenmesi sonucunda; 28’inde (%56) herhangi bir mutasyon saptanmadı, 22’sinde (%44) JAK2 geni ekson 14’de V617F mutasyonu pozitif olarak saptandı. JAK2V617F mutasyon sıklığının istatistiksel olarak cinsiyet farkı göstermediği bulundu ($p=0,529$). Çalışmada organomegali açısından JAK2V617F mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların istatistiksel olarak fark göstermediği saptandı ($p=0,311$).

Tablo 1. JAK2 Ekson 14 (V617F mutasyonu) ve laboratuvar verileri

	Normal	Heterozigot	p değeri	Homozigot*
Yaş (yıl)	54,5±17,6	62,6±11,9	0,073	69
Hb (g/dl)	12,4±3,7	13,7±2,8	0,180	17,6
Hct (%)	38,2±10,5	45,1±8,4	0,018	54,3
Lök (µl)	8525(6602-10120)	14480(9355-18025)	0,001	12460
Plt (µl)	663500(200000-868000)	590000(518500-942000)	0,275	1025000

*Bir adet homozigot hasta olduğu için hastanın laboratuvar değerleri verilmiştir.

JAK2V617F mutasyonu PV’da %61,2 (11/18), ET’de %38,5 (10/26) ve PM’de %16,7 (1/6) oranında saptandı.

Tablo 2. Olgulardaki JAK2 Ekson 14 (V617F mutasyonu) mutasyon sıklığı

	Polistemia Vera	Esansiyel Trombositoz	Primer Myelofibrozis
Normal	7 (%38,9)	16 (%61,5)	5 (%83,3)
Heterozigot	10 (%55,6)	10 (%38,5)	1 (%16,7)
Homozigot	1 (%5,6)	0	0
Toplam	18 (%100)	26 (%100)	6 (%100)

5. TARTIŞMA

Çeşitli yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda PV’li hastaların yaklaşık %90- 95’inde, ET’li hastaların %50-60’nda ve PM’li hastaların %40-50’sinde JAK2 geni ekson 14’de V617F mutasyonu saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda JAK2V617F mutasyon pozitifliği PV’da %61,2 (11/18), ET’de %38,5 (10/26) ve PM’de %16,7 (1/6) oranında saptandı. Benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile kıyaslandığında, çalışmamızdaki verilerin PV için beklenenden biraz düşük, ET için literatür bulguları ile paralel, PM için oldukça düşük oranda olduğu görüldü.

Çalışmalarda kadın ve erkek hastalar arasında JAK2 mutasyonu varlığı açısından bir ilişki tespit edilmemiştir (19,20,21). Çalışmamızda JAK2V617F mutasyon sıklığının istatistiksel olarak cinsiyet farkı göstermediği bulundu .

PV hastalarında JAK2 ekson 12 mutasyon dağılımı %3-4 civarındadır (22,23). Bizim çalışmamızda ekson 12 mutasyonlarının saptanmamasının yöntemler arasındaki farktan ve hasta sayımızın düşük olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda JAK2V617F mutasyonu görülen hastalarda yüksek oranda hematokrit, hemoglobin, lökosit değerleri görülmüştür (24,25).

Bizim çalışmamızda JAK2V617F mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların; yaş, hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında; yaş ile JAK2V617F mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı, hemoglobin değeri ile JAK2V617F mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hematokrit değeri ile JAK2V617F mutasyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Trombosit değeri ile JAK2V617F mutasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Lökosit değeri ile JAK2V617F mutasyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ortalama değerlerine baktığımızda da mutasyon taşıyan olgularda hemoglobin, hematokrit ve lökosit değerleri yüksek bulundu.

Organomegali açısından JAK2V617F mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların istatistiksel olarak fark göstermediği saptandı .

6. SONUÇ

Çalışmamızda DNA dizi analizi yöntemi ile yapılan inceleme sonucunda hastalarda JAK2 geni ekson 12’de mutasyon saptanmamış, 22 (%44) hastada ekson 14’de saptanan V617F mutasyonu dışında farklı bir mutasyona rastlanmamıştır. JAK2 geni ekson 14’de (V617F) mutasyon sıklığı PV’da %61,2, ET’de %38,5 ve PM’de %16,7 olarak bulunmuş, hastalık grupları ve JAK2V617F mutasyonu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

JAK2V617F mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalarda; yaş, hemoglobin, trombosit değerleri ve organomegali saptanması ile mutasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken hematokrit ve lökosit değerleri açısından saptanan fark anlamlı bulunmuştur.

Daha uzun süreli ve daha çok hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla JAK2 gen polimorfizmlerinin varlığının ve sıklığının saptanması mümkün olacaktır. Tanı kriterlerine katkıda bulunacak olan yeni gen polimorfizmlerinin saptanması önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 307-40.
2. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2452–66.
3. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, et al. JAK2 V617F mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Ph-negative CML and megakaryocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 3370-3.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-302.
5. Tefferi A, Gilliland DG: Classification of myeloproliferative disorders: from Dameshek towards a semi-moleculer system. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 535-69.
6. Copland M. Chronic myelogenous leukemia stem cells: What's new? *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4: 66-73.
7. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 169-80.
8. Pierre R, Imbert M, Thiele J, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic myeloproliferative diseases. *IARC Press* 2001; 61-73.
9. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary

myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110: 1092-7.

10. Tefferi A, Pardanani A. Evaluation of "increased" hemoglobin in the JAK2 mutations era: A diagnostic algorithm based on genetic tests. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 599-604.

11. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 796-808.

12. Leonard WJ, O'Shea JJ, et al. Jaks and STATs: Biological implications. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 293-322.

13. Stoiber D, Kovacic B, Schuster C, et al. TYK2 is a key regulator of the surveillance of B lymphoid tumors. *J Clin Invest* 2004; 114: 1650-58.

14. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. *Drug News Perspect* 2005; 18: 243-9.

15. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 673-83.

16. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110: 840-6.

17. Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theodorides A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111: 1686-9.

18. Jones AV, Chase A, Silver RT, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009; 41: 446-9.

19. Kozan S, Güran S, Bahçe M, Kaplan K, ve ark. Kronik myeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında JAK2 V617F mutasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51: 137-40.

20. Cheung B, Radia D, Pantelidis P, et al. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2006; 132: 244-45.

21. Speletas M, Katodritou E, Daiou C, Mandala E, Papadakis E, Kioumi A, Ritis K, Korantzis I. Correlations of JAK2-V617F mutation with clinical and laboratory findings in patients with myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2007; 31: 1053-62.

22. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459-78.

23. Butcher CM, Hahn U, To LB, Gecz J, Wilkins EJ, Scott HS, Bardy PG, D'Andrea RJ. Two novel JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythaemia vera patients. *Leukemia* 2007; 22: 870-3.

24. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveal a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006; 107: 4139-41.

25. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007; 109: 2279-84.

S-70 Nadir Bir Kalıtsal Kanser Sendromu: Bap1 Geninde Yeni Bir Mutasyonla İlişkili Uvea Melanomu

Erdem Kındı¹, Naz Güleray Lafcı¹, İrem Koç²

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

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Oküler Onkoloji Servisi, Ankara, Türkiye

Uvea melanomu (UM), erişkinlerde en sık rastlanan primer intraoküler malign tümördür. Ailesel UM ise ailede birden fazla bireyde UM görülmesi olarak tanımlanır ve UM'lerin yaklaşık %0.6-1'ini oluşturması sebebiyle oldukça nadirdir. Ailesel UM, başlıca “BRCA1-ilişkili protein 1”(BAP1) geninin heterozigot germline mutasyonlarından kaynaklanan “BAP1 Kalıtsal Kanser Yatkınlığı Sendromu” ile ilişkilidir. BAP1 proteini bir deubikitinaz olarak; DNA tamiri, hücre döngüsü ve büyümesi ile ilgili birçok başka proteinin düzenlenmesinde rol oynamakta ve tümör süpresör olarak fonksiyon göstermektedir. BAP1'in fonksiyon kaybı sonucunda; en sık UM olmak üzere, malign mezotelyoma, kutanöz melanom ve daha nadir olarak renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom gibi farklı kanser türlerinin görülme riski artmaktadır. Burada, UM ile takipli 60 yaşında bir kadın hasta ve ailesi sunulmuştur. Hasta 56 yaşındayken sol gözünde ışık çakması şikayetiyle dış merkeze başvurmuş ve yapılan göz dibi değerlendirmesinde optik disk lateralinde melanom ile uyumlu lezyon saptanmıştır. 4 yıldır hastanemizde izlemde olan hastanın aile öyküsünde, erkek kardeşinin UM metastazı sonucunda kaybedildiği ve bu kardeşinin oğlunda santral sinir sistemi tümörü bulunduğu öne çıkmaktadır. Bu bilgilerle, ön tanıda BAP1 kalıtsal kanser yatkınlığı sendromu düşünülerek BAP1'e yönelik Sanger dizileme yapılmıştır. Analiz sonucunda, erken stop kodona yol açan daha önceden tanımlanmamış heterozigot c.1294_1295insGAA(p.Ser432Ter) değişikliği saptanmıştır. Risk altındaki diğer aile bireylerinden indeksin her 3 çocuğunda da ilgili mutasyon heterozigot olarak saptanmıştır. Böylece, hastada ve sağlıklı olan çocuklarında ileride gelişebilecek BAP1 ilişkili diğer kanserlerin erken tanısına yönelik klinik izlem başlatılmasına imkan sağlanmıştır. BAP1, DNA tamir yolağında BRCA1, BARD1 ve RAD51 ile yakın ilişki içerisinde olmasına rağmen BAP1 mutasyonlarının meme/over kanserine belirgin yatkınlık yaratmaması aynı yolakta bulunan genlerin farklı kanser türleriyle ilişkili olabileceğini göstermesi açısından ilgi çekicidir. Ek olarak, bu yolakta yer alan BRCA1/2'nin mutasyonlarına bağlı kanserlerde tedavide kullanılan PARP inhibitörlerinin, BAP1 ilişkili kanserlerin tedavisinde de kullanımına ilişkin çalışmalar devam etmektedir. İlerleyen dönemlerde, hastaların tedavilerini doğrudan yönlendirebilecek potansiyele sahip olmakla birlikte ülkemizde rutin tanıda kullanılan herediter kanser panellerinin bir kısmının BAP1'i içermemesi; bu panellerin BAP1 ilişkili kanserlerin tanısında yetersiz kalabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, sunulan ailede olduğu gibi belirli bir ön tanı varlığında, moleküler tanının gözden kaçırılmaması ve hastaların izlemlerinin doğru planlanması açısından hasta ve aile hikayesine göre genetik test seçimi günümüzde halen önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: BAP1, Üveal Melanom, Kalıtsal Kanser Yatkınlık Sendromu

S-71 Nadir Bir Tümör Yatkinlik Sendromu Olarak; Reed's Sendromu

Ezgi Susam¹, Ersoy Acer², Sevilhan Artan¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Reed's Sendromu (MIM#150800); kutanöz leiomyomlar, uterin leiomyomlar ve renal hücreli kanserle karakterize ailesel kanser yatkinlik sendromudur. Papüler veya nodüler lezyon şeklinde olan kutanöz leiomyomlar vücudun her yerinde bulunabilirler ve olguların yaklaşık yarısında görülürler. Kadın olguların %90'ında büyüklükleri ve miktarları yaşla artan uterin leiomyomlar gözlenir ve bunlar menoraji ve dismenoreye neden olabilirler. Reed's Sendromu ilişkili renal hücreli kanser ise, çoğunlukla agresif seyreden, erken metastaz yapan Tip 2 Papiller Hücreli kanserdir. Reed's Sendromuna neden olan temel genetik mekanizma, FH (fumarat hidrataz) geninde saptanan monoallelik patojenik varyantlardır. Sendromun penetransı tam olarak bilinmemekle birlikte aynı ailedeki olgularda bile klinik seyrin farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Burada, kollarında ve sırtında çok sayıda kutanöz leiomyom olması nedeniyle tarafımıza dermatoloji kliniğinden konsulte edilen 51 yaşındaki kadın olgu sunulmaktadır. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne- babanın ikinci çocuğu olan olgunun ailesinde kanser öyküsü bulunmamaktadır. Babaannenin ve halanın menoraji nedeniyle histerektomi operasyonu geçirdiği öğrenilmiştir. Olguda çok sayıda uterin leiomyomlar bulunmaktadır ve daha önce 4 kez miyomektomi operasyonu geçirmiştir. 20'li yaşlarında sık üriner enfeksiyon nedeni takiplerinde vezikoüreteral reflü ve solda çift toplayıcı sistem olduğu saptanmış ve reflü cerrahisi ile tedavi edilmiştir. Bu bulgularla olgudan Reed's Sendromu ön tanısıyla FH geni tüm gen dizi analizi planlanmıştır. Yapılan analiz sonucunda splicingi etkileyen heterozigot c.1391-2A>G patojenik varyantı saptanarak Reed's Sendrom klinik tanısı desteklenmiştir. Hastanın izlemi için yıllık dermatoloji ve jinekoloji muayenesi ile renal hücreli kanser için yıllık kontrastlı renal MR görüntülemesi planlanmış ve ek olarak aile üyelerine özgül mutasyon analizi önerilmiştir. Bu vaka bilindiği kadarıyla literatürdeki çift toplayıcı sistemi olan ilk Reed's Sendromlu olgu örneğidir. Çift toplayıcı sistemi olan olguların %70'ine vezikoüreteral reflünün eşlik ettiği bilinmektedir. Literatürde reflünün kronik irrite edici etkisi nedeniyle ürotelyal ve pelvis kanseri riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Özellikle artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiş konjenital anomalisi olan olgularda kanser yatkinlik sendromu tanısı koymak erken tanı ve izlem planı oluşturulması açısından daha fazla önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Reed's Sendromu Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Kanser Familial Kanser Yatkinlik Sendromları Tumor Predispositon Syndromes

S-72 Nadir Görülen Gorlin Sendromu Ve Kansere Yatkınlık

Büşra Göksel Tulgar¹, Deniz Esin¹, Fahrettin Duymuş¹, Zeynal Sütçü¹, Tülün Çora¹
¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

Patched-1 (PTCH1) insan kromozomunda 9q22.32 bölgesinde lokalize olan ve 28 ekzondan oluşan bir gendir. Drosophila patched geninin insan homoloğu olan PTCH1 geni, hedhegog sinyal yolunda reseptör görevi olan patched-1 proteinini sentezler. Hedhegog sinyali, embriyogenez, hücre özelleşmesi, hücre büyümesinde rol alır. PTCH1, kontrolsüz hücre proliferasyonunu önlediği için tümör süpresör gen olarak isimlendirilir. Mutasyonları Gorlin sendromu, non-sendromik holoprozensefali, kolobom ve birçok farklı kanser türü ile ilişkilidir. Gorlin sendromu veya bazal hücreli nevüs sendromu olarak da bilinen nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (NBCCS), hem kansere hem de gelişimsel bozukluklara yatkınlık gösteren kompleks ve nadir görülen bir hastalıktır. Bu sunumda hastamızda saptadığımız ve PTCH1 geninde literatür bilgisi ışığında daha önce tanımlanmamış bir germline varyantı ve Gorlin sendromunu sunmayı amaçladık. 20 yaşında erkek hasta, polikliniğimize tekrarlayan odontojenik keratokist ve bazal hücreli karsinom sebebiyle danışıldı. Fizik muayenede strabismus ve makrosefali gözlemlendi. Hastanın 2 yaşında kraniyositoz sebebi ile operasyon öyküsü mevcuttu. Ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü yoktu. Hastamıza Gorlin Sendromu ön tanısı ile yapılan PTCH1 geni dizi analizinde heterozigot c.1345_1347 delATG saptandı. İn siliko tahmin araçları ile patojenik olarak değerlendirilen varyant literatürde daha önce tanımlanmamıştır. Hastanın annesinde tekrarlayan bazal hücreli karsinom öyküsü mevcut olup yapılan segregasyon taramasında aynı varyant saptandı. Hastaya genetik danışma verilerek ilgili branş hekimlerine yönlendirildi. Gorlin sendromu, çoklu bazal hücreli kanserler, medulloblastomlar, yumurtalık fibromları ve daha az sıklıkla fibrosarkomlar, meningiomlar, rabdomyosarkomlar ve kardiyak fibromlar gibi benign veya malign neoplazmalar ile karakterizedir. Tümöre yatkınlığa ek olarak, odontojenik keratokistler ve diğer dış malformasyonları, spina bifida ve diğer omurga anomalileri, polidaktili gibi iskelet anomalileri de eşlik edebilmektedir. Ayrıca el ve ayaklarda patognomonik diskeratotik çukurlaşma, yarık damak, karakteristik bir kaba yüz, strabismus, korpus kallozum disgenezisi, progresif intrakraniyal kalsifikasyon, mezenterik kistler, makrosefali ve aşırı büyüme gibi durumlar Gorlin sendromunun olağandışı bileşenleridir. Hastamızda da bazal hücreli kanser, çenesinde tekrarlayan keratokistlere ek olarak kraniyosinostoz ve strabismus eşlik etmekteydi. Olgu sunumumuz ile nadir görülen bu sendromun çeşitli kanserlere yatkınlığına özellikle dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Gorlin Sendromu, PTCH1 geni

S-73 Pansitopeni Ve Hepatosplenomegali Ile Başvuran Ve Prf1 Geninde Değişim Saptanan Bir Olgu

Abdullah İhsan Gürler¹, Sinan Akbayram²

¹Gaziantep Dr Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Kliniği

Giriş: Splenomegali ve pansitopeni ile başvuran ve adolesan yaşta hemofagositik lenfhistiyositozis (HLH) tanısı alan nadir bir olgu. Olgu: 17 yaşında kız hasta başvurusundan 18 ay önce dış merkezde pansitopenisi olması nedeniyle Akkiz Aplastik Anemi tanısı ile izleme alınmış ve hastaya steroid tedavisi başlanmıştır. İzlemede pansitopenisi devam eden ve muayenede splenomegali saptanan hasta Gaziantep Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'ne yönlendirilmiştir. Buraya başvurusunda cushingoid yüz görünümü ve splenomegali dışında patolojik bulgu saptanmamıştır. Tam kan sayımında pansitopenisi olan hastanın splenomegalisi de olması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldığında çok sayıda hemofagosit görülmüştür. Soy geçmişinde anne ve babası akraba olan ve 16 yaşında sirotik karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilen kardeşi olan hasta, HLH açısından değerlendirilmiştir. Pansitopeni, hepatit (serum bilirubin ve transaminaz değerlerinde artış), splenomegali, kemik iliğinde hemofagositoz olan hastanın serum ferritin ve trigliserid düzeyleri de yüksek saptanarak hastaya HLH tanısı konulmuştur. Olgunun kardeşinde karaciğer yetmezliği öyküsü olması, ebeveynlerinin akraba olması ve HLH düşünülmesi nedeniyle yapılan genetik incelemede PRF1 geninde homozigot c.1592C>T [p.(Gly531Glu)] değişimi bulundu. Bu değişimle ilgili literatürde herhangi bir bildiriye rastlanmadı. PRF1 genindeki homozigot patojenik varyantlar, otozomal resesif kalıtım gösteren; ateş, ödem, hepatosplenomegali ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile seyreden Hemophagocytic lymphohistiocytosis, familial, 2 (OMIM: 603553) fenotipiyle ilişkilendirildiğinden olgunun klinik bulgularını açıkladığı düşünüldü. Primer HLH hastalığının küratif tedavisinin hematopoetik kök hücre nakli (HKHT) olması nedeniyle bu hastaya da allojenik kök hücre nakli yapıldı ve hastalıksız olarak şu an izlenmektedir. Sonuç: Bu fenotipin bildirilmiş olan klasik prezentasyonu infant ve erken çocukluk dönemini kapsamasına rağmen geç çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde de görüldüğüne dair yeterli veri vardır. Diğer yandan bulunan değişim daha önce literatürde bildirilmemiştir. Bu nedenle bulunan değişimin HLH'den sorumlu yeni bir değişim olduğu ve ilerleyen yaşlarda da bu fenotipin bulgularının başlayabileceğinin göz önünde bulunmasının gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfhistiyositozis, splenomegali, pansitopeni

S-74 Peutz-Jeghers Sendromu: İki Nadir Varyant, İki Aile

Sinem Kocagil¹, Oğuz Çilingir²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Peutz-Jeghers sendromu otozomal dominant kalıtım gösteren, gastrointestinal sistemde polip oluşumu, mukokutanöz pigmentasyon artışı ve kanseröz lezyonlara yatkınlıkla karakterize bir sendromdur. Peutz-Jeghers tipi hamartamatöz polipler, daha sıklıkla ince bağırsakta (sırasıyla jejunum, ileum ve duodenumda), daha nadir olarak ise mide ve kalın bağırsakta, gastrointestinal sistem dışında ise renal pelvis, bronşlar, safra kesesi, idrar kesesi ve üreterlerde ortaya çıkmaktadır. Mukokutanöz hiperpigmentasyonlar çocukluk çağında lavacert-kahverengi lekelenmeler şeklinde ağız çevresinde, bukkal mukozada, gözlerde, burun deliklerinde, perianal bölgede ortaya çıkmaktadır. Hastalığın moleküler patogenezinde STK11 geninin patojenik varyantları yer almakta olup bunların yaklaşık %81’ini sekans varyantları, %15’ini ise ekzonik delesyon/duplikasyonlar oluşturmaktadır. Bu çalışmada; kliniğimize Peutz-Jeghers sendromu ön tanısı ile yönlendirilen iki ailede etkilenmiş bireylerin klinik ve moleküler bulguları ile komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı. İlk ailede, STK11 geninde nadir, ekzon 6’da lokalize olan patojenik fonksiyon kaybı yaratan c.787_790delTTGT/p.Phe264Argfs*22 (rs121913320) çerçeve kayması varyantı saptanmış olup, ailede baba, iki erkek ve bir kız çocuğunda en erken dokuz yaşında saptanmış olmak üzere çok sayıda rektal ve gastrik polip gelişimi, hiperpigmente oral maküller saptanmıştır. Etkilenen bireylerde invajinasyon gelişimi, tıkaçıcı tarzda çok sayıda polip saptanmış olması gerekçesi tekrarlayan elektif kolektomi operasyonu yapılarak aile bireyleri izleme alınmıştır. İkinci ailede ise ekzon-intron kavşağında kırılma c.920+1G>A (rs1131690920) saptanmış olup, daha hafif bulgularla etkilenen bu ailede babanın çocukluk çağında tekrarlayan GIS kanamaları olması sonucu kolonoskopi yapıldığı ve hamartamatöz polipler saptanarak polipektomi uygulandığı, aktif şikayet olmayan sekiz yaşındaki oğlunda ise tarama amaçlı yapılan GIS endoskopi/kolonoskopi sırasında mide ve rektumda az sayıda polip izlendiği ve polipektomi uygulandığı öğrenildi. Her iki olguda da ağız mukozasında çok sayıda hiperpigmente maküler lezyonlar mevcut olarak not edildi. Peutz-Jeghers sendromu, bulguların başlangıç yaşı ve ağırlığı değişkenlik gösteren bir sendromdur. Hastalarda artmış malignite gelişimi riski açısından net bir genotip-fenotip korelasyonu kurabilmek önemlidir. Literatürde bugüne kadar yapılan küçük çaplı kohort çalışmalarında güdük protein oluşumuna neden olan ve genin 3’ ucunda lokalize olan varyantların erken komplikasyonlar ve malignite gelişimi riski ile (sıklıkla kolorektal karsinom) ilişkili olduğu; ancak missense, kırılma bölgesi ve çerçeve içi delesyonlarda bu riskin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Biz de iki farklı, nadir patojenik varyant saptadığımız olguların mevcut klinik bulgularının bildirilmesi ile, hastalığın prognozu, komplikasyon gelişme riski ve genotip-fenotip korelasyonunun aydınlatılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: STK11, Peutz-Jeghers sendromu

S-75 Platelet Tipi Otozomal Dominant Kanama Bozukluğu-24 ile İlişkili Yeni Bir Varyant: Itgb3-A465G

Kübra Uslu¹, Büşra Özgüç Çalışkan¹, Veysel Gök², Alper Özcan², Neslihan Başgöz¹, Ekrem Ünal², Munis Dündar¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü

ITGB3 geni, integrin α IIb β 3 (α IIb β 3) olarak adlandırılan reseptör proteininin beta3 alt birimini kodlar. α IIb β 3 kompleksi, ADP ve kollajen gibi ekstrasellüler uyaranlara yanıt olarak trombosit agregasyonunu düzenlemede rol oynar. ITGB3 genindeki patojenik varyantlar trombosit agregasyon bozukluğuna bağlı trombosit disfonksiyonu ve kanama bozukluklarına yol açmaktadır. ITGB3 geni patojenik varyantlarının en sık neden olduğu trombosit disfonksiyonu, Glanzmann trombastenisiidir. ITGB3 geninin bileşik heterozigot veya homozigot patojen varyantlarının Glanzmann trombasteniyeye yol açtığı bilinmektedir. Bununla beraber, ITGB3 geni heterozigot patojen varyantları platelet tipi otozomal dominant kanama bozukluğu-24 ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada; makrotrombositopeni saptanan ve trombositopeni tedavisine yetersiz yanıt veren, konjenital trombositopeni sendromu ön tanısı ile Pediatri Hematoloji bölümünden tarafımıza yönlendirilen on beş yaşında kız hastayı tartıştık. Hasta; öyküsü, aile ağacı, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek klinik ekzom sekanslama paneli ile biyoinformatik incelemeye alındı. Klinik ekzom sekanslama paneli sonucu hastada; ITGB3 geninde, NM_000212 lokasyonunda, onuncu ekzonda, c.1394C>G A465G, yanlış anlamlı (missense), heterozigot varyant saptandı. Hastanın klinik bulgularının, platelet tipi otozomal dominant kanama bozukluğu-24 ile benzerliği göz önüne alındığında; ITGB3 geni c.1394C>G A465G, yanlış anlamlı (missense), heterozigot varyantının, platelet tipi otozomal dominant kanama bozukluğu-24'e neden olabilecek yeni bir varyant olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma ile nadir görülen platelet tipi otozomal dominant kanama bozukluğu-24'ün moleküler etiyojisinin genişletilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktayız. Bununla beraber; bu çalışma, fonksiyonel çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: otozomal dominant makrotrombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, yeni nesil dizileme, ITGB3 geni, integrin α IIb β 3 kompleksi

S-76 Ret Protoonkogeninin Mutasyon Dağılımı

Hasan Taşlıdere¹, Mehmet Buğrahan Düz¹

¹İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Medüller tiroid kanserleri tiroid kanseri vakalarının %3-5'ini oluşturur. Vakaların %25'e yakını aileseldir ve %75'i sporadik olarak kabul edilir. Ailesel vakalar monoallel germline RET mutasyonları ile ilişkilidir. Germline RET mutasyonları multiple endokrin neoplazi tip IIA ve IIB, izole ailesel medüller tiroid kanseri ve Hirschsprung hastalığına neden olur. RET protoonkogeni, hücre büyümesi ve farklılaşması için sinyalleri ileten hücre yüzeyi molekülleri olan tirozin kinaz reseptörlerinden biridir. Bu çalışmada 2019-2021 tarihleri arasında Haseki Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne RET geni dizi analizi için gönderilen 73 olgunun sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. RET genindeki mutasyonların %95'i 10, 11, 13, 14, 16'ncı ekzonlarında bulunduğundan bu bölgeler dizilerek analiz edilmiş ve bulunan varyantlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 11 (%15) olguda varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen 8 varyant ekzon 10 ve 11'de yer almaktadır. Bulunan varyantlar içerisinde en sık (%45) ekzon 11'de bulunan p.Cys634Tyr mutasyonudur. Ekzon 11'de tespit edilen c.2111T>G (p.Val704Gly) varyantı daha önce literatürde bildirilmemiştir. Ekzon 11'deki kodon 634 mutasyonu MEN2A fenotipine neden olan en sık germline mutasyonu olup bizim serimizdeki bulgular literatür ile uyumludur. Diğer taraftan kodon 618, 620 ve 634 mutasyonları ailesel medüller tiroid kanserlerinin %20-30'nda görülürken bu çalışmada kodon 611 ve 618 mutasyonları %54 oranında saptanmıştır. Bu durumun Türkiye'deki hastalara özel olabileceği düşünüldüğünden bu mutasyonların ilk aşamada bakılması önemlidir. Ekzon 13'deki kodon 768 mutasyonu ailesel medüller tiroid kanserine yol açmaktadır. Ekzon 13'deki kodon 790 mutasyonu ile ekzon 10'daki kodon 611 ve 618 mutasyonları MEN2A veya ailesel medüller tiroid kanserine yol açmaktadır. RET genindeki genotip-fenotip korelasyonu daha önce literatürde bildirilmiş olup RET geni mutasyon analizi yapılan asemptomatik bireylerin yönetiminde test sonuçlarının ön planda değerlendirilerek hastaya genetik danışma verilmesi ve takibi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: RET, medüller tiroid kanseri, MEN2A, MEN2B

S-77 Saf Kırmızı Hücre Aplazisinde Genetik Heterojenite

Ezgi Gökınar İli¹, Esra Arslantaş²

¹Başakçehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

²Başakçehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

Saf kırmızı hücre aplazisi (SKHA) ağır retikülositopeninin eşlik ettiği normositer normokromik anemi ve kemik iliğinde eritroid öncüllerinin azalması veya yokluğu ile karakterize bir hematolojik hastalıktır. Konjenital ve edinilmiş formları bulunmaktadır. Ribozomal protein genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan Diamond-Blackfan anemisi (DBA) konjenital saf kırmızı hücre aplazisinin başlıca nedenidir. DBA’da hastaların yaklaşık %90’ında ilk yılda ortaya çıkan normokromik makrositer anemi görülür. Ek olarak hastaların %30-50’sinde kraniofasiyal anomaliler, ekstremite anomalileri, genitoüriner anomaliler ve kalp defektleri gibi konjenital anomaliler ve %30’unda büyüme geriliği görülür. Olgu 1, iki ay yirmi beş günlükken polikliniğimize DBA ön tanısı ile danışılmıştır. Postnatal üçüncü gününde anemi fark edilmiş. Takiplerinde geçici lökopeni ve trombositopeni de olmuş. Yaklaşık ayda bir kez transfüzyon gerektiren anemisi devam eden hasta SKHA olarak değerlendirilmiş. Transtorasik ekokardiyografide görülen PFO dışında organ anomalisi tespit edilmemiştir. Hastanın ebeveynleri arasında 4. derece akrabalık ve hematolojik hastalık nedeni ile 2,5 yaşında kardeş ölüm öyküsü bulunmaktadır. Olgu 2, uzamış yeni doğan sarılığı nedeni ile yapılan tetkikleri sırasında fark edilen anemi nedeni ile takibe alınmış. 4 ay 20 günlükken polikliniğimize DBA ön tanısı ile yönlendirilmiştir. Hastanın bilinen organ anomalisi yoktur. Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktadır. Her iki olguya tüm ekzom dizi analizi yapılmıştır. Olgu 1’de ADA2 (NM_001282225.2) geninde c.506G>A (p.Arg169Gln) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Varyant daha önce ClinVar ve Infevers veri tabanlarında ADA2 eksikliği ile ilişkili olarak bildirilmiştir. ADA2 eksikliği hastalarının %5’inden azında SKHA görülebilmektedir. Ancak çok nadiren vaskülit olmaksızın ilk klinik bulgu olarak bildirilmiştir. Olgu 2’de ise DBA tip 10 ile ilişkili RPS26 (NM_001029.5) geninde c.78_79del (p.Ala27ProfsTer10) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Erken terminasyon kodonuna neden olan bu varyant daha önce ClinVar’da, literatürde veya toplum veri tabanlarında bildirilmemiştir. RPS26 geni varyantları DBA hastalarının %6,6-9’unda bildirilmiştir. Konjenital SKHA hastalarında DBA öncelikle akla gelse de ayırıcı tanıda nadiren konjenital SKHA ile prezente olan ADA2 eksikliği gibi nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: saf kırmızı hücre aplazisi, Diamond-Blackfan anemisi, ADA2 eksikliği

S-78 Shwachman-Diamond Sendromunda Genetik Nedenlerin Araştırılması

Sümevra Oğuz¹, Can Koşukcu², Pelin Özlem Şimşek Kiper³, Fatma Gümrük⁴, Şule Ünal Cangül⁴, Arda Çetinkaya¹, Nurten A. Akarsu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoinformatik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Shwachman-Diamond sendromu (SDS, OMIM #260400) ekzokrin pankreas disfonksiyonu, iskelet bulguları, kemik iliği yetmezliği (özellikle nötropeni), miyelodisplastik sendrom ve lösemi için artmış risk ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. SDS etiyojisinden büyük oranda SBDS genindeki biallelik mutasyonlar sorumludur. Ribozomopatiler içerisinde kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri altında sınıflandırılan bu hastalık yüksek klinik ve genetik heterojenite göstermektedir. Bu çalışmada Türkiye genelinden SDS ön tanısı ile gönderilen 54 hastanın fenotipik ve genotipik bulguları incelenmiştir. 3 hastada homozigot ve 4 hastada birleşik heterozigot olmak üzere toplam 7 hastada SBDS geninde biallelik mutasyonlar saptanmıştır. Kalan 47 hastadan ön planda kemik iliği tutulumu (özellikle nötropeni) olmak üzere beraberinde ekzokrin pankreas tutulumu ve/veya iskelet bulguları olan hastalardan bilinen genlerde (SBDS, EFL1, DNAJC21, SRP54) herhangi bir mutasyon saptanmayan 8 bireye tüm ekzom dizileme (WES) analizi yapılarak etiyojiye yönelik yeni genlerin bulunması hedeflenmiştir. WES analizi sonucunda bir hastada TBXAS1 geninde in-silico analizler ile patojenik olarak belirlenen bir varyant saptanmıştır. Hasta klinik açıdan tekrar değerlendirildiğinde asıl tanının Ghosal hematodiyafizyel sendrom (OMIM #231095) olduğu belirlenmiştir. Hastanın ilk başvurusunda pansitopeni ile birlikte kilo alamama ve ishal şikayetleri olması nedeniyle SDS'nin ön planda düşünüldüğü anlaşılmıştır. Hastada TBXAS1 mutasyonu dışında MEFV geninde homozigot c.2080A>G (p.Met694Val) mutasyonu da saptanmış olup beraberinde FMF hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Daha önce nötropeni ve FMF birlikteliği literatürde bildirilmiş olmasına karşın etiyojide harman fenotip olasılığı değerlendirilmemiştir. WES yapılan diğer 7 hastadan ikisinde ise SDS etiyojisinde rol alabilecek yeni 2 aday gen saptanmıştır. Bu genlere yönelik ileri çalışmalar devam etmektedir. Kalan 5 hastada henüz homozigot ve birleşik heterozigot filtrelemeler ile saptanan varyantlardan herhangi bir aday gene ulaşamamıştır. Sonuç olarak bu çalışma ile SDS fenotipinin kompleks bir yapı arz ettiği, başka fenotiplerle karışabildiği ve klinik açıdan ayırt edilmesinin zor olabildiği gösterilmiştir. Bu durum, özellikle karmaşık klinik bulgular varlığında doğru tanıya ulaşabilmek ve ailelere doğru danışmanlık verilmesi açısından yüksek ölçekli genetik değerlendirmenin önemini göstermektedir. Genetik danışmanlık aşamasında kompleks fenotiplerin altında harman fenotiplerin bulunabileceği daima akılda tutulmalıdır. Çalışma SDS fenotipinde genetik heterojenitenin bilinenden daha yüksek olduğunu ve yeni gen araştırmaları için ideal bir aday olduğunu da desteklemektedir. Çalışma Sümevra Oğuz'un uzmanlık tez çalışması olup Türk Hematoloji Derneği tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2018-4).

Anahtar Kelimeler: Shwachman-Diamond sendromu, nötropeni, tüm ekzom dizileme, TBXAS1, Ghosal hematodiyafizyel sendrom

S-79 Slc37A4 Geninde Novel Varyant Saptanan Glikojen Depo Hastalığı Tip 1B Olgusu

Alper Baysal¹, M. Vedat Sivri¹, Burak Durmaz¹, Tülin Tiraje Celkan², Emin Karaca¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.b.d.

²Liv Hospital Ulus

Glikojen depo hastalıkları 15 farklı hastalıktan oluşan bir metabolik hastalık ailesidir. Glikojen tip 1 (Von Gierke) hastalığı glikoz-6 fosfatın hidroliz ve transportunda görevli katalitik hidrolaz ve mikrozomal transporterlardaki defektler sonucu ortaya çıkar. Bu hastalığın 1b alt tipinde glukoz 6 translokazda defekt vardır. Bu enzim, glukoz 6 fosfat transportunu ve fosfat antiportunu sağlar, aynı zamanda nötrofil hemostazı ve fonksiyonunda görevlidir. SLC37A4 (solute carrier family 37 member 4) kromozom 11q23'te lokalize, 10 ekzondan oluşan bir gendir ve bu gendeki mutasyonlar glikojen depo hastalığı tip 1 ile ilişkilendirilmiştir. Burada sunulan olgu, 15 yaşında, glikojen depo tip 1 hastalığı olan erkek, ağır tırnak yatağı ve cilt enfeksiyonları ile Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na başvurmuştur. Nötropenisi olan hastanın kemik iliğinde patoloji saptanmamıştır. Haftada 3 G-CSF ile takibinde enfeksiyon sıklığı azaldığı ve doz azaltımını tolere edemediği bildirilmiştir. Annesi ile babası arasında akrabalık olan hastanın 14 yaşındaki kız kardeşinde batın distansiyonu ve tekrarlayan cilt enfeksiyonları mevcut olup haftada 2 G-CSF ile takip edilmektedir. 10 yaşındaki kız kardeşinde de benzer ama daha hafif şikayetler mevcut olup haftada 1 G-CSF tedavisi ile takip edilmektedir. Nötropeni ile gelen 3 kardeşten Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yeni nesil dizi analizi ile hematoloji paneli çalışıldı. Hastada SLC37A4 geninde daha önce veri tabanlarında tanımlanmayan ve ACMG kriterlerine göre VUS (etkinliği bilinmeyen varyant)(PM2,PP2,PM1) olarak değerlendirilen SLC37A4:c.365G>A (p.Gly122Glu) homozigot missense mutasyonu saptandı. Nadir görülen bir sendrom olması ve yeni bir mutasyon saptanması nedeniyle bu hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Glikojen depo hastalığı tip 1b, SLC37A4

S-80 Soğuk Aglütinin Hastalığında Oluşan Tam Kan Sayımı Hatalarıyla Oluşabilecek Sonuçlar

Müjde Kıvanc¹, Mehmet Çalkan²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

²1. Manisa Halk Sağlığı Merkez Laboratuvarı

Soğuk aglütinin hastalığı karakteristik olarak eritrosit üzerindeki polisakkarit antijenlere yönelik oluşan genellikle IgM nadiren de IgA veya IgG tipindeki antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Etyolojisinde mikoplazma enfeksiyonu, lenfoma ya da otoimmün bir hastalık suçlansa da genellikle idiyopatikdir. Klinikte tipik anemi bulgularına ilave olarak soğuğa maruziyetle akrosiyanoz, livedo retikularis ve deri ülserleri gibi periferik damar tıkanıklıkları ile soğuk sıvı ve gıdaları yutmada güçlük, ağrı gibi belirtiler görülebilir. Sarılık ve splenomegali klinik tabloya eşlik edebilir. Tanıda yüksek titrede soğuk agglutininlerin varlığının gösterilmesi önemlidir. Soğuk aglütinin hastalığında soğukta aktifleşen antikorların eritrositlerin zarında dejenerasyon oluşturması ve eritrositlerin otoaglütinasyona uğraması sonucu hemoliz gerçekleşerek eritrosit ve hematokrit sayısı düşerken MCV, MCH ve MCHC normal değerlerin üzerinde ölçülmektedir. Bu hastalarda özellikle kan bankalarında hemolize bağlı olarak kan grubunun yanlış saptanması, kanın ısıtılmadan verilmesi, ya da ameliyat sırasında intravasküler hemoliz gibi sıkıntılar yaşanabilmektedir. Soğuk aglütinin hastalığı düşük ısılarda antikorların aktifleşerek eritrositlerin aglütinasyonuna neden olan, nadir görülen bir otoimmün hemolitik hastalıktır. Nadir görülen bu hastalık için literatürde çok fazla kaynak ve vaka sunumu bulmak zordur. Bu amaçla tespit ettiğimiz vakaları laboratuvar çalışma koşulları ile birlikte sonuçları de değerlendirince yayınlamak istedik. Benmari ile vücut sıcaklığına sıcaklığına getirdiğimiz numunelerin ilk ve son laboratuvar ölçümleri arasındaki dramatik farkları ve yaptığımız hataları anlatarak bizimle aynı sorunu yaşayacak laboratuvar ve klinisyenlerle deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Soğuk Aglütinin Hastalığı, Tam Kan Sayımı, Hemogram

S-81 Son İki Yılda Kliniğimize Başvuran Yeni Tanı Aml Hastalarında Genetik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Berna Sevim¹, Okan Kurtçu¹, Şule Altınır¹, Sadiye Ekinci¹, Arzu Vicdan¹, Timur Tuncalı¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Hatice Ilgın Ruhi¹, Nüket Yürür Kutlay¹
¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Akut miyeloid lösemi (AML); hematopoetik sistemin proliferatif, klonal, anormal veya farklılaşmamış hücrelerinin malignitesidir. Kemik iliği morfolojisi, karyotip, edinilmiş gen mutasyonları ve gen ekspresyonundaki değişiklikler ile gruplandırılır. Prognostik risk, belirli sitogenetik ve moleküler anormalliklerin varlığına dayalı olarak tanı sırasında belirlenebilir. Bu çalışmada son iki yılda yeni tanı AML olarak kliniğimize kabul edilen kemik iliği örneklerinde sitogenetik, moleküler sitogenetik, FLT3-ITD mutasyonu, FLT3-TKD mutasyonu ve NPM1 mutasyonu analiz sonuçları sunulmuştur. Son iki yılda laboratuvarımıza kemik iliği örneği kabul edilen yeni tanı AML olgularında, ilgili incelemelerin yapıldığı 33 hasta olduğu görüldü. Bu hastaların sonuçları incelendiğinde; 12 (%36)'sinde anormal karyotip, 3 (%9)'ünde FLT3-ITD mutasyonu, 2 (%6)'sinde FLT3-TKD mutasyonu, 8 (%24)'inde NPM1 mutasyonu tespit edildiği görüldü. Kemik iliği örneklerinde yeterli üreme saptanamayan 9 hastanın 3 (%33)'ünde anormal moleküler sitogenetik bulgu, 2 (%22)'sinde FLT3-ITD mutasyonu, 2 (%22)'sinde FLT3-TKD mutasyonu, 3 (%33)'ünde NPM1 mutasyonu tespit edilmiştir. Sitogenetik üreme saptanamayan kalan 3 (%33) hastada ise moleküler ve moleküler sitogenetik tetkikler normal bulunmuştur. Sitogenetik analizi normal olan 12 hastanın, 1 (%8)'inde moleküler sitogenetik anomali, 1 (%8)'inde FLT3-ITD mutasyonu ve 3 (%25)'ünde NPM1 mutasyonu tespit edilmiştir. Moleküler sitogenetik analizi normal olan 21 hastanın, 4 (%19)'ünde sitogenetik anormallik, 2 (%9)'sinde FLT3-ITD mutasyonu, 1 (%4)'inde FLT3-TKD mutasyonu, 7 (%33)'sinde NPM1 mutasyonu saptanmıştır. Moleküler analizi normal olan 22 hastanın, 10 (%45)'unda sitogenetik, 9 (%40)'unda moleküler sitogenetik, 7 (%31)'sinde ise hem sitogenetik hem de moleküler sitogenetik anormallik tespit edilmiştir. Serimizde; sitogenetik incelemede yeterli üreme saptanamayan hastaların moleküler sitogenetik ve moleküler parametreler ile değerlendirildiği ya da moleküler testler normalken sitogenetik ve FISH sonuçları ile hastaların risklerinin belirlendiği örnekler bulunmaktadır. Bu çalışmada hastaların tanı anında konvansiyonel sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesinin risk sınıflandırması ve tedavi seçimindeki öneminin yanı sıra birbirini tamamlar nitelikte olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: AML, Prognostik Belirteç, Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik, Moleküler Genetik

S-82 Tp53 Mutasyonu Olan Multiple Myelom Tanılı Olguda Gelişen Meme Kanseri

Nuran Ahü Baysal¹, Dicle İskender¹, Merih Kızılcakar¹, Taha Bahsi²

¹S.b.ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi

²S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

TP53 Mutasyonu Olan Multiple Myelom Tanılı Olguda Gelişen Meme Kanseri Giriş: TP53 (p53), insan kanserlerinde en sık değişen genidir ve mutasyonları tüm invaziv tümörlerin yaklaşık %50'sinde mevcuttur. Genel olarak mutasyonları solid malignitelerde hematolojik malignitelerden daha yaygındır. Olgu Sunumu: 43 yaşında kadın hasta, Nisan 2016 da M.Myelom IgA Lambda, Durie-Salmon Evre III, R-ISS 2 tanısı aldı. Tanıda yapılan kemik iliği FISH analizinde TP53 mutasyonu tespit edildi. Tedavi için verilen 4 kür VCD kemoterapisi ile tam yanıt elde edilip Ocak 2017 de otolog kemik iliği nakli yapıldı. Nakil sonrası 29 kür Lenalidomid idame tedavisi alan hastada Nisan 2020'de progresyon gelişti. Bunun üzerine uygulanan 4 kür VCD sonrası çok iyi kısmi yanıt elde edildi. Ancak ikinci otolog nakil için yeterli otolog kök hücresi olmaması nedeniyle mobilizasyon planlandığı süreçte yeniden M proteini ortaya çıkan hastada IRD tedavisi uygulandı. 4 kür IRD sonrası yanıt değerlendirme aşamasında, sol memede kitle çıkması üzerine çekilen PET-BT de, sol meme üst dış kadranda 2.3x0.8 mm lobüle konturlu yumuşak dokuda patolojik FDG tutulumu (SUV-maks 3.04) dışında tutulum izlenmedi. Ağustos 2021'de mastektomi yapılan hastanın patoloji sonucu invaziv meme karsinomu, grade 3 yaygın duktal karsinoma in situ olarak raporlandı. Onkoloji tarafından takip önerilen hastada, MM için aldığı 4 kür IRD tedavisi sonrası kısmi yanıt elde edilerek 05,10,2021 tarihinde ikinci otolog kök hücre nakli uygulandı. Tartışma: p53 ya da diğer adıyla tümör protein 53 (TP53) veya tümör önleyici p53, hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak kanser oluşumunu baskılayan çok önemli bir proteindir. TP53 geninin mutasyonları, özellikle tanı sırasında myelomda nadir görülür. Üçlü negatif meme kanserleri, yüksek dereceli seröz over kanserleri, özofagus kanserleri, küçük hücreli akciğer kanserleri ve skuamöz hücreli akciğer kanserlerin bazılarında, p53 geni olguların en az %80 inde mutasyona uğrar. Güncel literatürde, MM patogenezinin çok aşamalı bir süreç olduğu ve p53 genindeki değişikliklerin hastalığın agresif bir formuna ilerleme ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Ancak olgumuzda multiple myelom tanısı sırasında TP53 saptanması, myelom tedavisi sonrası takipte Meme Ca gelişmesi hastada ikinci primer malignite olasılığını güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: TP53, Multiple Myelom, Meme kanseri

S-83 Trombositopeni Olgularında Hedefli Yeni Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Selma Demir¹, Canan Albayrak ², Davut Albayrak ², Hakan Gürkan ¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Trombositopeni, azalmış kemik iliği trombosit üretimi, artmış periferik trombosit yıkımı, splenik sekestrasyon ve dilüsyon gibi pek çok faktörün neden olabildiği bir heterojen bir grup klinik problemin ortak adıdır. Kalıtsal trombositopeniler, megakaryosit farklılaşması ve/veya trombosit oluşumu ve klirensi ile ilgili genlerdeki genetik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Temel özelliği, azalmış trombosit sayısıdır ve buna sıklıkla hemostazın bozulmasına yol açan anormal trombosit fonksiyonu eşlik eder. Trombositopeni ile ilişkili birçok farklı gen tanımlanmıştır. Bu çalışmada trombositopeni etiyojisinde rol aldığı daha önceki çalışmalarda bildirilen 14 genin kodlayan bölgelerini kapsayacak şekilde merkezimizde dizayn edilen bir Yeni Nesil Dizi Analizi paneli kullanılarak trombositopeni olgularında gerçekleştirilen genetik analizlerin sonuçlarını sunmayı amaçladık. Mart 2019- Ağustos 2021 tarihleri arasında trombositopeni klinik ön tanısı ile merkezimize yönlendirilen 1-39 yaş arası 94 olgunun (46 erkek, 48 kadın) genetik analiz sonuçları çalışmaya dahil edildi. Genomik DNA örnekleri hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerinden Qiagen EZ1 Otomatik DNA izolasyon sistemi kullanarak izole edildi. Hedeflenen gen bölgelerini kapsayan kütüphaneler QIAseq Targeted DNA Panel kullanarak üretici firmanın yönergelerine göre çoğaltılıp etiketlenmiş ve NextSeq550 cihazında dizilenmiştir. Ham verilerin işlenmesi ve kalite parametrelerinin analizinde QIAGEN Clinical Insight (QCI) Analyze yazılımı, varyantların filtrelenmesinde ise QIAGEN Clinical Insight (QCI) Interpret yazılımı kullanıldı. Varyantların görsel değerlendirmesinde ise Igv programı kullanıldı. Varyantların patojenitelerinin değerlendirilmesinde ACMG 2015 yönergeleri dikkate alındı. 94 olgunun 29’unda (% 30.8) patojenik/olası patojenik varyantlar saptandı. 8 olguda belirlenen patojenik/olası patojenik varyantlar ITGB3 geninde, 5 farklı aileden 7 olguda saptanan patojenik/olası patojenik varyantlar ITGA2B geninde, 5 farklı aileden 6 olguda saptanan patojenik/olası patojenik varyantlar MYH9 geninde, 3 olguda saptanan patojenik/olası patojenik varyantlar ADAMTS13 geninde yer almaktaydı. GP9, GP1BA, MPL, CYCS ve WAS genlerinin her birinde ise yalnızca birer olguda patojenik/olası patojenik varyant belirlendi. Kalıtsal trombositopenilerin genetik analizinde ADAMTS13, ANKRD26, CYCS, GATA1, GP1BA, GP1BB, GP9, ITGA2B, ITGB3, MASTL, MPL, MYH9, RUNX1, WAS genlerini kapsayan hedefli Yeni Nesil Dizi Analizi yaklaşımı olguların % 30.8’inde genetik tanı koyulmasını sağlamıştır. Trombositopeni ile ilişkili olabilecek yeni genlerin hedefli NGS panellerine eklenmesi, tanısal oranın artırılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Trombositopeni, NGS, genetik tanı

S-84 Tüm Ekzom Dizileme Verisinden Kopya Sayısı Değişiklikleri İçin Mozaiklik Oranı Hesaplanması

Melisa Acun¹, Arda Çetinkaya¹

¹Biyoinformatik Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/türkiye; Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/türkiye

İleri nesil dizileme (NGS), birçok hastalıkta tanı ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır. NGS, öncelikle küçük varyantların tespitinde başvurulan bir yöntemdir; ancak geliştirilen birtakım algoritmalarla kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) saptanmasında da popüler hale gelmektedir. NGS yöntemleri arasında tüm ekzom dizileme (WES), tüm genom dizilemeye göre CNV açısından daha kısıtlı bilgi sunmakta; ancak düşük maliyeti nedeniyle tercih edilmektedir. Edinilmiş genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkan hemato-onkolojik hastalıklarda ise mozaik CNV'lerin ve mozaisizm oranının WES verisinden tespiti günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Bu çalışmada, bilinen CNV'lere sahip bir bireyde WES verisinin mozaisizm oranını saptamak amacıyla kullanılabilirliği araştırılmıştır. Mikrodizin yöntemi ile 5q31.3-q33.2 (142.310.899-154.530.330) ve 12q21.33-q22 (91.867.761-95.215.021) bölgelerinde delesyonu bulunan bireye, konjenital kemik iliği yetmezliği öntanısının incelenmesi sırasında WES yapılmıştır. Hastanın WES verisi, DANFIP (PMID:22277120) yöntemine dayalı lokal algoritmamız ile somatik CNV'ler açısından incelenmiştir. SNP mikrodizin verisine göre mozaisizm oranları del5q ve del12q bölgeleri için sırasıyla %60 (CI:%57-%63) ve %59 (CI:%54-%66) olarak hesaplanmıştır. Aynı algoritmanın hastanın eş zamanlı kan örneğinden elde edilen WES verisine uygulanması ile del5q bölgesinde %52 (CI:%42-%64, p<0.05) hesaplanmış, del12q bölgesinde ise az sayıda heterozigot varyant nedeniyle hesaplama yapılamamıştır. Lokal algoritmamız, kontrol örnekleriyle karşılaştırma ve hastanın sağlıklı kromozomlarıyla karşılaştırılma şeklinde 2 farklı model altında çalıştırılmış ve her 2 modelde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, literatürde benzer amaçlı kullanılan GATK, Montage (PMID:33627065), control-FREEC (PMID:22155870) algoritmaları ile karşılaştırılmıştır. Montage algoritmasının normalizasyon yapmaması sebebiyle sonuç vermediği görülürken, GATK ise hastaya ait sağlıklı dokuyla kıyaslama yapmadan güvenilir bir sonuç vermemiştir. Sonuç elde edilebilen control-FREEC ise del5q ve del12q bölgelerindeki mozaik delesyonları saptamıştır; ancak bu algoritma mozaisizm oranını hesaplamamaktadır. Edinilmiş hemato-onkolojik hastalıklarda WES ve diğer NGS verilerinin küçük varyantlar konusunda bilgi edinmek ve bu varyantların mozaisizm oranlarını göstermek için kullanılabileceği bilinmektedir (PMID:27930809). Mozaisizm oranı, kanserde tanı ve tedavinin takibi için önemli bir belirteçtir. Bu çalışmanın sonucunda lokal algoritmamız ile WES verisinden CNV'ler için mozaisizm oranının mikrodizin verisi ile uyumlu ve mevcut diğer algoritmalarla mümkün olmayan şekilde saptanabildiği gösterilmiştir. Bu şekilde hesaplanan mozaisizm oranı, sayıları gün geçtikçe artan ve araştırmalar sonucu kanser ile yeni ilişkilendirilen veya bir tanı aracı ile standart şekilde saptanamayan CNV'lerin takibi için önemlidir. Bu çalışma, RiboEurope konsorsiyumu çerçevesinde TÜBİTAK (319S062) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: NGS, WES, hemato-onkolojik hastalıklar, mozaisizm oranı, mozaik CNV, algoritma

S-85 Tüm Ekzom Dizileme Yapılan 602 Hastada İnsidental Olarak Saptanan Kanser Yatkinlığı Mutasyonlarının Sıklığı

Gülsüm Kayhan¹, **Mustafa Hakan Demirbaş**¹, Abdullah Sezer², Ayşe Savaş¹, Burçe Çağda Kara¹, Mehmet Ali Ergün¹, Emine Ferda Perçin¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.b.d

²Dr.sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş Kanser, somatik mutasyonların birikimi sonucu, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Birçok multifaktöriyel hastalık gibi kanserde de belirgin bir ailesel agregasyon görülmektedir. Yüksek ailesel agregasyon gösteren kanserlerde, yatkinlık alellerinin ailesel birikiminin yanı sıra, BRCA1 veya BRCA2 gibi yüksek riskli monogenik etiyolojiler de önemli rol oynamaktadır. Tüm ekzom dizileme (WES), mendeliyen hastalıkların tanısı için kullanılan güçlü bir tanı aracı olmakla beraber, hastalarda hedef dışı patojen varyantlar da saptanabilmektedir. Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) ikincil bulgu klavuzları, WES analizinde, yüksek penetranslı ve tespitinin prognoz üzerine anlamlı etkisi olabilecek onkogenetik, kardiyogenetik gibi hastalıklara yol açan bazı genlerde saptanan patojen varyantların bildirilmesini önermiştir. Bu çalışmada, neoplazi endikasyonu dışında WES analizi yapılmış hastaların ikincil bulguları üzerinden, genel popülasyonda monogenik kanser yatkinlık sıklığı hakkında çıkarım yapılması amaçlanmıştır. Method: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı WES arşivinde yer alan, ACMG ikincil bulgular v2 veya v3 kılavuzunda yer alan genlerdeki patojen varyantların bildirilmesi için onam veren toplam 602 hastanın WES raporları taranarak, kılavuzda yer alan kanser yatkinlık genlerinde raporlanan patojen/olası patojen varyantlar dökümante edilmiştir. Sonuç İncelenen 602 hastanın 18’inde kansere yatkinlıkla ilişkilendirilmiş genlerde patojen/olası patojen varyant saptanmıştır. Bir hastada APC, 1 hastada BRCA1, 3 hastada BRCA2, 1 hastada MEN1, 1 hastada MLH1, 11 hastada MUTYH ve 1 hastada SDHD genlerinde heterozigot patojen/olası patojen varyantlar tespit edilmiştir. BRCA1’de patojen varyant saptanan hastanın aynı zamanda MUTYH geninde de heterozigot patojen varyant taşıdığı görülmüştür. Tartışma Hastaların %3’ünde kansere yatkinlıkla ilişkilendirilmiş genlerde patojen/olası patojen varyant saptanmış olup, bunların %1,1’i (7 varyant) kanser için yüksek risk oluşturmaktadır. Ülkemizde benzer bir yöntemle yapılan bir başka çalışmada da kanser için yüksek risk oluşturan varyant oranı benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemiz nüfusunun en az %1’inin kanser için yüksek genetik risk taşıyor olabileceğine işaret etmektedir. Kanser için yüksek risk oluşturan varyantların saptanması, hastaların ve aynı varyantı taşıyan aile bireylerinin uygun kanser tarama programları ile erkenden teşhis ve tedavisine olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: kanser, sekonder bulgular, tüm ekzom dizileme

S-86 Türk Popülasyonunda Kolorektal Polipozis Hastalarında Mutasyon Spektrumunun Değerlendirilmesi: Apc Geninde 3 Novel Varyant

Senol Demir¹, Esra Arslan Ateş², Ceren Alavanda¹, Çağlayan Keklikkiran³, Wafi Attaallah⁴, Osman Cavit Özdoğan⁵, Ahmet İlter Güney¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

⁵Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Famlyal adenomatöz polipozis (FAP) ve MUTYH ilişkili polipozis (MAP) ; kolon ve rektumda malign forma dönerek kansere yol açma riski olan yüzlerce, attenué FAP (AFAP) ise 100 den az adenomatöz poliplerle karakterize hastalıklardır. Germline heterozigot APC ve biallelik MUTYH mutasyonları sırasıyla FAP/AFAP ve MAP tan sorumludur. Bu çalışmanın amacı APC ve MUTYH geninde varyasyonu olan hastaları klinik bulguları ile birlikte tartışmaktır. Ailesel polipozis ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilen 27 proband klinik öyküleri ve aile ağaçları ile değerlendirilmiş ve onamlarının ardından periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. Öncelikli olarak APC ve MUTYH genleri Multiplicom FAP (Agilent, CA, USA) kiti , bu genlerde patojenik varyasyon taşımayan 18 olgu ise Hereditary Cancer Solution (SOPHiA,Switzerland) kiti kullanılarak Illumina MiSeq platformunda; yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile dizilenmiştir. Saptanan varyasyonlar ClinVar ve HGMD veri tabanlarında taranmış, novel varyasyonlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Varyasyonların doğrulanması ve segregasyon analizi Sanger dizileme yöntemiyle yapılmıştır. Kliniğimize 16 tanesi erkek ;11 tanesi kadın toplamda 27 hasta başvurdu.Bu probandlardan en küçüğü 8 en büyüğü 74 yaşındaydı(Ortanca yaş 49).27 hastanın 16 tanesinin (%59) ailesinde polipozis öyküsü varken 5 hastanın ise birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü vardı.27 hastanın 17 sinde (%65) kolorektal kanser nedeniyle operasyon öyküsü vardı Probandlardan 3’ünde APC geninde 3 farklı novel patojenik varyasyon (p.Leu360*, p.Leu1489Phefs*23 and p.Leu912*) saptandı. 6 hastada ise MUTYH geninde 2 farklı patojenik varyasyon (p.Pro295Leu and p.Glu480del) bialelik olarak saptandı. Bu varyasyonlar veri tabanlarında MAP ile ilişkili varyantlar olarak tanımlıydı.Ayrıca kolonda 10 dan fazla polip saptanan,kızıkardeşi 40 yaşında kolon Ca nedeniyle vefat eden, anne babası arasında birinci derece kuzen evliliği öyküsü olan bir olguda MLH3 geninde homozigot c.1544del p.Pro515Hisfs*11 patojenik varyantı saptandı. Bir olguda ise POLD1 geninde Clinvarda VUS(Variant of Uncertain Significance) olarak tanımlı c.2017G>A p.Glu673Lys varyantı saptandı. Bu çalışmada, ailevi polipozis nedeniyle değerlendirdiğimiz 10 probandda moleküler etiyojoloji ortaya koyulmuştur.Altı birbiriyle ilişkisiz ailede MUTYH geninde yalnızca iki farklı varyasyon saptanması Türk popülasyonunda bu varyasyonların sık görüldüğünü düşündürmekle birlikte, bunu destekleyici başka çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışma Türk kolonik polipozis olgularında MUTYH geninin araştırıldığı ilk çalışma olması ve APC geninde saptanan 3 novel patojenik varyant nedeniyle literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal polipozis,APC,MUTYH

S-87 Yeni Bir Brca2 Homozigot Varyantı Saptanan Fanconi Anemisi Tanılı Olgu

Hamdi Kale¹, Esra Pekpak Şahinoğlu²

¹Gaziantep Dr Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Kliniği

Giriş: Akut myeloid lösemi kliniği ile başvuran ve Fanconi aplastik anemisi tanısı alan, BRCA2 homozigot nadir varyantı saptanan bir olgu . Olgu: Ebeveynleri arasında ikinci derece kuzen evliliği olan 6 yaşında erkek hastaya, diabetes insipitus nedeniyle takip edilirken pansitopeni gelişmesi nedeniyle çocuk hematolojisi kliniğinde kemik iliği aspirasyonu yapılarak Akut Myeloid Lösemi (AML) tanısı konuldu. Diepoksibütan (DEB) testinde kırık oranı %70 saptandı. AML olan, dismorfik bulguları olan ve DEB testi pozitif olan hasta ön planda Fanconi anemisi olmak üzere kromozom kırık sendromları açısından değerlendirilmek üzere Tıbbi Genetik kliniğine yönlendirildi. Burada yapılan değerlendirmede hastada mikrosefali, kısa boy, dar burun köprüsü, geniş burun delikleri, dar filtrum, kısa boyun, ön saç çizgisinde düşüklük saptandı. Öz geçmişinde dudak, damak yarığı nedeniyle operasyon öyküsü olan hastanın soy geçmişinde testis, akciğer, meme, mide ve beyin tümörü gibi çok sayıda kanser olduğu görüldü. Kranyal MR görüntülemesinde korpus kallozum rostrum, genu ve korpus kesiminde incelik ve ektopik nörohipofiz tespit edildi. Abdominal ultrasonografide splenomegali saptandı. Ebeveynleri akraba olan, dismorfik bulguları olan ve kromozom kırık oranında artış olan hastada genetik bir patolojinin etyolojide rol aldığı düşünüldü. Genetik incelemede BRCA2 geninde homozigot c.426-1G>C (NM_000059) değişimi bulundu. Splice bölgesindeki bu değişim, American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre ‘patojenik’ olarak değerlendirilmiş olsa da literatürde herhangi bir bildirimle rastlanmadı. BRCA2 genindeki homozigot patojenik varyantlar, otozomal resesif geçiş gösteren; kısa boy, değişken dismorfik bulgular, mikrosefali, el başparmak anomalileri, cafe au lait lekeleri, lösemi ve solid tümör görülme riskinde artış ile seyreden Fanconi anemia, complementation group D1 (OMIM:605724) fenotipi ile ilişkilendirilmiş olduğundan olgunun klinik bulgularını açıkladığı düşünüldü. Sonuç: Bulunan değişim literatürde daha önce bildirilmemiş olup in silico veri tabanları ve ACMG kriterleri tarafından ‘patojenik’ olarak değerlendirilmiştir. Olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde bu değişimin klinikten sorumlu olan yeni bir varyant olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Aplastik anemi, Fanconi

S-88 Yeni Nesil Dizileme (Ngs) Tekniği İle Myeloid Lösemide Somatik Mutasyon Taşıyan Klonların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Zeynep Münteħa Bađer¹, Hamza Polat¹, Ceren Alavanda¹, Şenol Demir¹, Esra Dirimtekin¹, Tayfur ToptaŐ², Ahmet Arman¹, Pınar Ata¹

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Myeloid kökenli lösemilerde periferik kanda somatik mutasyon taşıyan klonların yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile analizi hastalık prognozu, rekürrens ve tedaviye yanıtta önemlidir. Özellikle MDS, AML, Myelofibrozis ve Polisitemia Vera öntanılarında malign transformasyon ve malignitenin klinikte klon düzeyinde takibi ve tedavi değişikliğinde etkisi araştırılmıştır. Bu retrospektif analiz alışmamızda, Eylül 2018 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Anabilim Dalımıza başvuran 77 hastamıza ait periferik kan materyalinin analiz sonuçları tartışılacaktır. Yöntem: QIAamp DNA Mini Kit® kullanılarak DNA izolasyonu sonrası ABL(4-9), ASXL(9,11,12), BRAF(15), CALR(9), CEBPA, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3(13-15,20), HRAS(2,3), IDH1(4), IDH2(4), JAK2, KIT(2,8-11,13,17,18) KRAS(2,3), MPL(10), NPM1(10,11), NRAS(2,3), PTPN11(3,7-11), RUNX1(all), SETBP1(4), SF3B1(10-16), SRSF2(1), TET2, TP53(hepsi), TP53, U2AF1(2,6), WT1(6-10), ZRSF2 genlerinin tüm ekzon ve ekzon-intron birleşim yerlerindeki varyasyonların tespiti için Myeloid Solution by Sophia Genetic yeni nesil dizileme kiti ve Illumina NextSeq 500 sistemi kullanılmıştır. Veriler Sophia DDM ile analiz edilmiş ve ilgili veritabanları ışığında yorumlanmıştır. Benign ve önemi bilinmeyen varyasyonlar çalışmada belirtilmemiştir. Ortalama yaşı 49 olan 45 erkek/32 kadın, toplam 77 hastaya ait periferik kan materyalinin NGS ile analizinde en sık mutasyon saptanan ve klon oluşturan genler CCAAT/enhancer binding protein alpha (CEBPA) (%19,6) ve RUNX family transcription factor 1 (RUNX1) (%14,7) olarak belirlendi. Literatürde, CEBPA mutasyonları daha düşük nüks oranı ve daha iyi sağkalım ile ilişkiliyken RUNX1 mutasyonları düşük sağkalım beklentisi ile ilişkili olarak belirtilmiştir. Periferik kanda saptanan değişiklerin klinikte hastaya yaklaşımı etkileyebileceği anlaşılmaktadır. Myeloid kökenli lösemilerde klinik gidişatı, tedaviye yanıtı ve rekürrens riskini etkileyen çok sayıda gen tespit edilmiştir ve yeni genlerin hastalıkla ilişkisi tanımlanmaya devam etmektedir. Prognozu etkilediği anlaşılmış olan genlerde mutasyon analizinin, risk tanımlaması ve tanı sırasında tedavi seçimi için ilk taramaya dahil edilmesinin gerekliliği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Bu noktada, genetik tarama için aynı anda yüzlerce gen/gen bölgesini dizileyebilen, novel ve nadir varyantları tespit etme konusunda yüksek duyarlılığa sahip olan NGS en uygun yöntem olarak görölmektedir. Bu çalışmada, myeloid lösemilerde NGS ile somatik mutasyon analizinin klinik seyirde önemi olan klonların belirlenmesinde etkili ve klasik tanı algoritmasında prognozu erken belirleyebilecek değerli bir yöntem olduğu doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: NGS, myeloid, lösemi

S-89 Yeni Nesil Sekanslama Platformlarının Kliniğe Katkısı

Cağrı Doğan¹, Mustafa Doğan²

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

²Başak Şehir Çam Ve Sakura Hastanesi Tıbbi Genetik Abd

Yeni nesil sekanslama (NGS) gelişen teknolojinin tıp dünyasına en büyük armağanlarından biri olup özellikle karmaşık genetik hastalıkların tanı ve takibinde büyük kolaylık ve avantajlar sağlamaktadır. Klasik sekanslama yöntemlerinde bir seferde sadece birkaç mutasyon tespit edilebilirken; NGS tabanlı platformlarında aynı anda birçok gendeki milyonlarca varyant taranabilmektedir. Bu sayede zamandan ve maliyetten kazanç sağlandığı gibi birbiri ile örtüşen veya klinik olarak manife olmamış hastalıkların tespiti de mümkün olmaktadır. Biz burada aynı anda birden fazla genetik mutasyon taşıyan bir hastayı sunacağız. 4 yaşında erkek hasta 27 yaşında annenin ilk evladı. Özgeçmişinde 8 aylıkken başlayan ilerleyici distal kas güçsüzlüğü nedeniyle alt ve üst ekstremiteleri hareket ettirememesi ve his kaybı olduğu aynı zamanda 6 aylıktan itibaren başlayan sık enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde hastanın dayısının bruton hastalığı tanımlı olduğu öğrenildi. Hastamız kas hastalığı ve bruton hastalıkları ön tanılar ile tüm ekzom analizine (WES) alındı. Analiz sonucunda hastamızda INF2 geninde charcot-marie tooth disease Dominant Intermediate E (OD)(CMTDIE) hastalığına yol açan c.1587dupC,p.Val530Argfs*50(het) mutasyonu ve BTK geninde Agammaglobulinemia X linked Type-1 (AGMX1)(Bruton Disease) hastalığına yol açan c.778C>T,p.Gln260*(hem) mutasyonları tespit edildi. CMTDIE hastalığı periferik sensörimotor kayıpla ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ile ilerleyen kronik bir hastalık olup formin proteinini kodlayan INF2 genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Hastalarda zamanla ilerleyen kas atrofisi, his kaybı sonucu, azalmış tendon refleksi ve bunun sonucunda el ayak deformiteleri meydana gelmektedir. Ayrıca 2.dekattın başından itibaren proteinüri ile başlayan FSGS söz konusudur. Bruton hastalığı bruton tirozin kinaz reseptörünü kodlayan BTK genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelmekte olup matur B hücre gelişiminin bozulması sonucunda Ig seviyelerinde ciddi düşüşler ve hayatın birinci yılından itibaren tekrarlayan enfeksiyonlar ile kendini göstermektedir. Her geçen gün önemi anlaşılan NGS tabanlı platformlar sayesinde tek bir test ile hem hematopoetik hemde periferik sinir sistem ile alakalı yakınmaları olan hastanın tüm yakınmalarını açıklayacak kapsamlı bir tanı koyulabilmiştir. Ayrıca muhtemelen ilerleyen yaşlarda manife olacak olan üriner sistem hastalığı da tespit edilmiş olup erken dönemde önlem alma şansı sağlanmıştır. Bizim hastamızda da olduğu gibi farklı sistemleri ilgilendiren birden fazla hastalığa tanı koyabilme avantajı ve klinik olarak manife olmadan önce birçok hastalığı tespit edebilme olanağı NGS tabanlı panelleri geleceğin tıbbının vazgeçilmez bir aracı yapacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Sekanslama, Bruton Hastalığı, Charcot-Marie Tooth Hastalığı, INF2 geni, BTK geni,

S-90 Myeloproliferatif Hastalık Ön Tanılı Hastalarda Kemik İliği Ve Periferik Kanda Saptanan Hücre Analiz Sonuçlarının Genetik Test Seçimine İlişkin Modellemesi

Gözde Kubat¹, Feride İ. Şahin¹, Bülent Çelik²

¹Başkent Üniversitesi

²Gazi Üniversitesi

Bu çalışmada; kliniğe başvuru yapmış hastaların kemik iliği ve tam kan sayımı bulgularından yola çıkılarak oluşturulabilecek model ile uygun tanı testinin tahmin edilebilmesi hedeflenmektedir. Gereç ve Yöntemler: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne yönlendirilmiş hastaların bulguları ele alınarak makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak tahminleme yapılmıştır. Yapılan tahminlemeler elde edilen doğruluk oranlarına göre incelenmiş ve en iyi model seçilmeye çalışılmıştır. Bulgular: Ele alınan Naive Bayes, K- en yakın komşu, Doğrusal Diskriminant Analizi, Destek Vektör Makineleri, Entropi Tabanlı Sınıflandırma ve Karar Ağacı Algoritmaları ile oluşturulan modellemelerde doğruluk oranları %60 civarında saptanmıştır. Sonuç: Kullanılan algoritmalarda elde edilen doğruluk oranı orta seviyede kalmış olmasına rağmen benzer çalışmaların literatürde yer almamış olması sebebiyle öneminin yüksek olduğu değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Myeloproliferatif Hastalık; Makine Öğrenme; Karar Ağacı, K-En Yakın Komşu; Doğrusal Diskriminant Analizi