

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

KONGRE KİTABI



XII ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ (ULUSLARARASI KATILIMLI)

5-9 EKİM 2016
İLİÇA OTEL - ÇEŞME

KONGRE DÜZENLEME KURULU BAŞKANI

Prof. Dr. Sırrı ÇAM

*Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Manisa*

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ BAŞKANI

Doç. Dr. Serdar Ceylaner

İntergen Genetik Merkezi, Ankara

KONGRE GENEL SEKRETERİ

Uzm. Dr. Yavuz Şahin

*Necip Fazıl Sehir Hastanesi
Tıbbi Genetik Bölümü, Kahramanmaraş*

BİLİMSEL KURUL (Soyadı sıralı)

- Aynur Acar
- Hasan Acar
- Burcu Sağlam Ada
- İbrahim Akalın
- Nurten Akarsu
- Can Alkan
- Özgül Alper
- Beyhan Durak Aras
- Sevilhan Artan
- Rengül Atalay
- Ayça Aykut
- Haydar Bağış
- Seher Başaran
- Afig Berdeli
- Atıl Bişgin
- Jack Blessing
- Sevcan Bozdoğan
- Gökay Bozkurt
- Gülay Ceylan
- Gülay Ceylaner
- Okay Çağlayan
- Arda Çetinkaya
- Ercüment Çiçek
- Özgür Çoğulu
- Gökhan Dalgın
- Pervin Dinçer
- Lale Doğan
- Asude Durmaz
- Burak Durmaz
- Nursel Elçioğlu
- Nicole Fleischer
- Hakan Gürkan
- Christine Hall
- Ros Hastings
- Burcu Öztürk Hişmi
- Kadri Karaer
- Birsen Karaman
- Sibel Berker Karaüzüm
- Mehmet Ali Kaşifoğlu
- Hülya Kayserili
- Fahrettin Keleştimur
- İbrahim Keser
- Çetin Kocaefe
- Can Koşukçu
- Yeşim Küçük
- Béla Melegh
- Ercan Mihçı
- Gönül Oğur
- Gülден Olgun
- Hilal Özdağ
- Muhsin Özdemir
- Öztürk Özdemir
- Yeşim Özdemir
- Filiz Özen
- Yusuf Özkul
- Katrina Rack
- Hatice Ilgın Ruhi
- Cavidan Nur Semerci
- Mehmet Seven
- Uğur Sezerman
- İlhan Sezgin
- Fatma Sılan
- Mustafa Solak
- Arda Söylev
- Feride Şahin
- Özgür Şahin
- Salih Şanlıoğlu
- Yağız Can Şişman
- Öznur Taştan
- Abdülğani Tatar
- İbrahim Tekedereli
- Hilmi Tozkır
- Esra Tuğ
- Yusuf Tunca
- Ajlan Tükün
- Ece Türkmen
- Fahri Uçar
- Oya Uyguner
- Ayfer Ülgenalp
- Gözde Yeşil
- Ahmet Yeşilyurt
- M.Selman Yıldırım
- Saliha Handan Yıldız
- Zerrin Yılmaz
- Hüseyin Yüce
- Adnan Yüksel
- Özge Özalp Yüreğir

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Tıbbi Genetik ailesinin en büyük mesleki ve bilimsel platformu olan Ulusal Tıbbi Genetik Kongrelerimizin on ikincisine sizleri davet etmenin mutluluğu ve onuru içerisindeyiz.

Tıbbi Genetik Derneği 12. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi **05-09 Ekim 2016** tarihleri arasında **Çeşme Ilıca Termal Otel SPA'da** yapılacaktır.

Ulusal düzeyde katılımı birlikte, yurt dışından gelecek olan çok değerli konuşmacılarımızla da kongremizi zenginleştirme çabası içerisindeyiz. Bu toplantı çerçevesinde, Tıbbi Genetik alanındaki son teknoloji ve uygulamalar, ufkumuzu genişletecek yeni, farklı düşünce ve yaklaşımlar ele alınabilecektir. Aynı zamanda Tıbbi Genetik eğitimlerine devam eden genç meslektaşlarımızın da birçok akademisyeni izleme imkanı bularak ve kendi sunumları ile aktif katılarak, kongremizden faydalanacakları inancındayız.

Yoğun bilimsel program dışında kalan zamanlarda, meslektaşlarımızı görebilme, yeni dostluklar kurabilme ve az da olsa dinlenebilmeyi amaçlıyoruz.

Kongre ile ilgili duyurularımıza www.tibbigenetik2016.org adresinden ulaşabilirsiniz. Tüm meslektaşlarımızı, bu sayfaları gözden geçirmeye ve önerilerini iletmeye davet ediyoruz.

Kongremizin, yoğun işlerimizin arasından sıyrılıp bir cenneti kucaklamışçasına zihinlerimizi dinlendireceğini, özlediğimiz dostlarımızla sıcak bir kahve molasında sohbetin verdiği mutluluğu arttıracığını, yeni ve sıcak işbirliklere ortam hazırlayacağını ümit ediyoruz.

Mesleğimizin hak ettiğini düşündüğümüz konuma gelebilmesi için tüm meslektaşlarımızı kongremize bekliyoruz.

05-09 Ekim 2016 tarihleri arasında **12. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi'nde** buluşmak dileklerimizle...

Kongre Düzenleme Kurulu Adına,
Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM



XII ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ (ULUSLARARASI KATILIMLI)

5-9 EKİM 2016
İLİÇA OTEL - ÇEŞME

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL PROGRAM.....	7
KANSER GENETİĞİ KURSU PROGRAMI.....	23
KONUŞMACI ÖZGEÇMİŞLERİ	25
KONUŞMA ÖZETLERİ.....	47
SÖZLÜ BİLDİRİLER.....	96
POSTER BİLDİRİLERİ	194
TEZ ÖZETLERİ	355
VİDEO SUNUMLAR.....	369
İNDEKS	369

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

BİLİMSEL PROGRAM

05 EKİM 2016, ÇARŞAMBA

09:00 - 16:00 Tıbbi Genetik Board Çalıştayı

Salon B

Oturum Başkanları : Dernek Yönetim Kurulu ve Seher Başaran

- EBMG, ESHG, UEMS And The Harmonization Of The European Education and Assesment Efforts in Clinical Genetics - *Béla Melegh: (President-UEMS-Medical Genetics)*
- European Board of Medical Genetics (EBMG) - *Seher Başaran (EBMG Temsilcisi)*
- Tartışma

10:30 - 11:00 Kahve Molası

- Board'un Hedefi ve Diğer Derneklerin Board Deneyimleri - *Serdar Ceylaner*

11:30 - 12:30 Serbest Tartışma

12:30 - 13:30 Öğle Yemeği

Board İlkelerinin Belirlenmesi Oturumu

14:30 - 15:00 Kahve Molası

Board Müfredat Taslağının Tartışılması

17:00 - 17:30 Açılış Töreni

Salon A

17:30 - 18:15 Keynote Speaker: Türk Genom Projesi ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB) - *Fahrettin Keleştimur*

Salon A

18:30 - 19:30 Açılış Kokteyli

Stand Alanı

06 EKİM 2016, PERŞEMBE

09:00-10:30 Genomun Bilinmeyen Yüzü

Salon A

Oturum Başkanı: Nurten Akarsu

- Kodlanmayan Genomu Biyoinformatik Olarak Nasıl Anlamlandırabiliriz? - *Can Alkan*
- Kodlamayan Varyantların Hastalık Önceliklendirilmesi İçin Fonksiyonel Anotasyonu - *Öznur Taştan*
- Mrna-Kodlanmayan Rna Etkileşim Ağlarının Meme Kanseri Metastazında ve İlaç Direncinde Hedeflenmesi - *Özgür Şahin*

09:00-10:30 Sözlü Sunum

- ELMO2'de İşlev Kaybına Neden Olan, Protein Kodlayan ve Kodlamayan Bölge Mutasyonları, Otozomal Resesif İntraosseöz Vasküler Malformasyona Yol Açmaktadır - *Arda Çetinkaya*
- Protein Kodlamayan Bölge Mutasyonlarına Bir Örnek: Nasopalpebral Lipoma Koloboma Sendromu - *Yavuz Şahin*
- 8q22-q23 Bölgesine Haritalanan Otozomal Dominant Peters Anomalisi'nde Kodlanmayan Bölge Varyantlarının Rolünün Araştırılması - *Can Koşukcu*

10:30 - 11:00 Kahve Molası

11:00 - 12:30 İskelet Displazileri

Salon A

Oturum Başkanları: Nursel Elçioğlu - Cavidan Nur Semerci

- Short Limb Skeletal Dysplasias - *Christine Hall*
- Maroteaux Tipi Akromezomelik Displazi Olgusu ve Yeni Mutasyon - *Ozan Çetin*
- Skeletal Dysplasias With Increased Bone Density - *Christine Hall*

11:00 - 12:00 Uydu Sempozyumu - Deta-Gen

Salon B

12:00 - 13:30 Sözlü Sunum – 1

Salon B

Oturum Başkanı : Volkan Baltacı

- S - 02 Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel in Recurrent Pregnancy Loss – **H.Bağış Erdem**
- S - 03 Intervertebral Disk Dejenerasyonu ile Vitamin D Reseptör, Matriks Metalloproteinaz ve İnsulin-Like Growth Faktör Reseptör Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi - **Zeynep Mine Coşkun**
- S - 12 The Possible Association of Some Thrombophilic Gene Polymorphisms with Deep Vein Thrombosis And Pulmonary Thromboembolism - **Malik Ejder Yıldırım**
- S - 34 Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Blastomer ve Trofektoderm Hücrelerinden Tüm Genom Tarama - **Volkan Baltacı**
- S - 35 Tek Gen Hastakları için PGD - **Süleyman Aktuna**
- S - 36 Glikojen Depo Hastalığı Tip 1A'nın (G6PC Geni) Blastomer Analizi ile Preimplantasyon Genetik Tanısı - **Didem Savaş**
- S - 44 Differential Expression of Parental Alleles Of BRCA1 And BRCA2 in Human Preimplantation Embryos - **Pınar Tulay**
- S - 46 The Effect Of Multiple Controlled Ovarian Stimulation on Embryo Development - **Okan Atılan**
- S - 50 Fetal HLA-G Alleles and Their Effect on Miscarriage - **Altuğ Koç**

12:30 - 13:45 Öğle Yemeği

13:45 - 15:00 Epigenetik

Salon A

Oturum Başkanları: Selman Yıldırım, Ahmet Arman

- Kanser ve Epigenetik - **Lale Doğan**
- Micro RNA'ların Kanser Epigenetiğindeki Rolü - **Asude Durmaz**
- Epigenomik Araştırmalar MDS'den AML'ye Geçişte DNA Metilasyonu ve Gen Ekspresyon Profilleri - **Hilal Özdağ**

15:00 - 16:00 Uydu Sempozyum

Salon A

- Agilent ve Yeni Jenerasyon Sekanslama Teknolojileri - *Ece Türkmən – Sem Laboratuar Cihazları*

15:00 - 16:30 Sözlü Sunum – 2

Salon B

Oturum Başkanı: Sevilhan Artan

- S - 21 Primer Amenoreli Olguda array CGH Yöntemi ile Parsiyel Xp Duplikasyonu ve Xq Delesyonu Saptanması - *Hanife Saat*
- S - 22 A Case with Isochromosome 18p And 2q13 Deletion Including BUB1 Gene - *Akif Ayaz*
- S - 23 Entellektüel Yetersizlik ve/veya Konjenital Anomalisi Olan Hastalarda array-CGH Sonuçlarının Değerlendirilmesi - *Gülsüm Kayhan*
- S - 26 20 Hastalık Serimizde %15 Oranında Subtelomerik Değişiklik - *Şule Altın*
- S - 29 Tüm Ekzom Sekanslamının Leigh Sendromlu İki Kardeşe Erken Tanıda Faydası - *Alper Han Çebi*
- S - 31 Prematür Over Yetmezliği Olgusunda Mikroarray ile Saptanan Kompleks X, Y Translokasyonu - *Erhan Parıltay*
- S - 33 Gelişimsel Disleksi: Yp11.2 Kazanımı Saptanan Bir Olgu - *Elifcan Taşdelen*
- S - 38 Marker Kromozomu Tespit Edilen Olgunun Konvansiyonel Sitogenetik ve Mikroarray ile İncelenmesi - *Zehra Cengisiz*
- S - 47 İnvaziv Prenatal Tanı Uygulanan 7305 Olgunun Değerlendirilmesi - *Vehap Topçu*

16:00 - 16:30 Kahve Molası

16:30 - 17:45 İmmünogenetik

Salon A

Oturum Başkanları: Ahmet Yeşilyurt, Fahri Uçar

- Building A 21st Century Bridge Between Immunology and Genetics -
Jack Bleasing
- What's an Immunologist to do when confronted by a V.U.C.S
Yeşim Küçük

Sözlü Sunum

- Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Biyobankası: Primer İmmün Yetmezlikler için Klinik ve Biyolojik Örneklem Modeli - *İbrahim Boğa*
- Primer İmmün Yetersizliklerde Hastalıkla İlişkili Aday Varyantların Tespiti -
Sinem Fırtına

17:45 - 18:30 Tıbbi Genetik Kalite Toplantıları Salon A

Oturum Başkanı: Gönül Ogur

- NIPT in Europe – a Survey of Current Practice and EQA Provision -
Katrina Rack

Tartışma

21:30 - 23:30

Selçuk Ural Konseri ve Kokteyl

Salon A

07 EKİM 2016, CUMA

09:00-10:30 **Genomik Tıp**

Salon A

Oturum Başkanları: Öztürk Özdemir - Hüseyin Yüce

- The Use of Genomewide Data For Population Genetic Purposes - *Béla Melegh*
- Genom Düzenleme Araçlarının Hastalık Modeli Oluşturulmasında Kullanımları - *Pervin Dinçer*
- Genomun Gizemli Gücü - *Filiz Ozen*

10:30 - 11:00 **Kahve Molası**

11:00-12:30 **Gen Tedavisi**

Salon A

Oturum Başkanları: Salih Şanhoğlu - Hatice Ilgın Ruhi

- Monogenetik Diyabette Gen Tedavisi; Zebra Balığı ve İnsan Kök Hücrelerinde CRISPR-Cas9 Kullanımı - *Gökhan Dalgın*
- İskelet Kası Hastalıklarında Gen ve Hücre Tedavisi: Yenilgiler, Dersler ve Yeni Umutlar - *Çetin Kocaepe*
- Diyabette İncretin Gen Tedavisi - *Salih Şanhoğlu*

Sözlü Sunum

- Evaluation of Apoptotic Effect of the CRISPR-SaCas9 Carrier rAAV (Recombinant Adeno-Associated Virus) on the TP53 Gene Deffective Human Prostate PC-3 Cancer Cell Line - *M. Burak Batır*

12:00 - 13:00 Sözlü Sunum – 3

Salon B

Oturum Başkanı: Aynur Acar

- S - 06 Düzce Üniversitesi Hastanesi' Ne Başvuran Romatoid Artritli Hastalarda MVK (Mevalonat Kinaz) ve NLRP12 (Nod Benzeri Reseptör Protein 12) Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi - **Duygu Bircan**
- S - 07 Hypericum Perforatum'un Fibroblastik Aktivite Üzerine "In Vitro" Etkilerinin Belirlenmesi - **Zehra Dilşad Çoban**
- S - 11 Deneysel Epilepsi Modelinde Kalpte Bulunan İçeri Doğrultucu Potasyum Kanallarının Gen Ekspresyonlarının İncelenmesi - **Enes Akyuz**
- S - 20 Nadir Hastalıklar Güçlü Yayınlar için Online Veri Toplama Aracı: T.A.P - **Yavuz Şahin**
- S - 24 Homozygosity Mapping and Exome Sequencing Reveal A Novel VLDLR Mutation in the VLDLR-Associated Cerebellar Hypoplasia (VLDLR-CH) in 2 Siblings - **Muhsin Elmas**
- S - 59 Tıbbi Genetik Eğitim Programı Oluşturulmasında Pazarlama Eğilimli ve İç Paydaş Odaklı Farklılaşma - **Atıl Bişgin**
- S - 62 A Study Of TLR4 Asp299gly and THR399ILE And TLR2 intron 2 Microsatellite Gene Polymorphism in Patients With Acute Biliary Pancreatitis - **Filiz Özen**

12:30 - 13:45 Öğle Yemeği

13:45 - 15:00 Genetik Hastalıklarda Tedavi

Salon A

Oturum Başkanları: Esra Tuğ - Gökay Bozkurt

- Mukopolisakkaridozlarda Enzim Replasman Tedavileri - **Burcu Öztürk Hişmi**
- Anjionörotik Ödemde Yeni Tedavi Stratejileri - **Erkan Koparır**
- Serebrotendinöz Ksantomatozis Tanısı ve Güncel Tedavi Yaklaşımları - **Gözde Yeşil**
- Tıbbi Genetikçinin Tedavi Belirlenmesi ve Yönetimindeki Yeri - **Atıl Bişgin**

Sözlü Sunum

- Romatoid Artrit'te Mikrona-146a, Mikrona-223 Düzeyleri, Sensitive ve Spesifiteleri, Diğer Hastalık Parametreleri ve Biyolojik Ajan Tedavisiyle İlişkisi - *Aşkın Şen*
- Major Depresyon Tanılı Bir Hasta Kohortunda Cyp2c19 ve Cyp2c9 Genotip Dağılımı - *Esra Arslan Ateş*
- Slc6a4 "S" Allelinin Optimal Antidepresan Dozajı Standardizasyonu Yanısıra Major Depresyona Yatkınlık Oluşturması İle İlişklendirildiği Bir Türk Kohortu - *Korkut Ulucan*

15:00-16:00 Uydu Sempozyum – Qiagen

Salon A

15:00-16:00 Sözlü Sunum – 4

Salon B

Oturum Başkanı: Ayfer Ülgenalp

- S - 4 Revealing Novel Mutations in MASP1 and COLEC11 Genes in 11 Patients with 3MC Syndrome - *Yavuz Şahin*
- S - 5 Cockayne Sendromu:Yeni Mutsyonlu Bir Olgu Sunumu - *Hale Önder Yılmaz*
- S - 8 Myhre Syndrome with a Rare Finding: Bilateral Congenital Cataract - *İbrahim Şahin*
- S - 10 SRD5A2 Geni Mutasyonlu Farklı Fenotipe Sahip 2 Kardeş Olgu - *Mine Balasar*
- S - 16 Duchenne/Becker Müsküler Distrofi'sinden Etkilenmiş Olgularda DMD Gen Mutasyonlarının MLPA ve Yeni Nesil Dizileme Teknolojisi ile Araştırılması - *Güven Toksoy*
- S - 30 Geç Tanı Almış Williams Sendromlu Üç Olgunun Klinik Değerlendirmesi - *Esra Arslan Ateş*
- S - 39 Primer Infertil Olguda Saptanan Nadir Bir Sendrom: 3MC Sendromu - *Ash Ece Solmaz*
- S - 42 Primer Infertilite Olgusunda Saptanan Treacher Collins Sendromu - *Tuba Sözen Türk*

16:00 - 16:30 Kahve Molası

16:30-18:00 Biyoinformatik

Salon A

Oturum Başkanları: Can Alkan - Fatma Sılan

- Kişiyeye Özgü Genetik ve Somatik Varyasyonlara Dayalı Hedeflenmiş Tedavi Belirlemek İçin Kullanılan Biyoinformatik Yöntemler - *Uğur Sezerman*
- Otizm için Gen Keşfi ve Genetik Profilin Fenotip ile İlişkilendirilmesi - *Ercüment Çiçek*
- Bilimsel Çalışmalarda Örneklem Seçimi ve Tahmini Relatif Risk Hesaplaması - *Sinem Yalçıntepe*
- GOpred: Birleştirilmiş Sınıflandırma ile Gen ve Mutasyon İşlevi Öngörüsü - *Rengul Atalay*

Sözlü Sunum

- Düzenleyici Microrna, Lncrna, Mrna Etkileşimlerinin Tespiti - *Gülden Olgun*
- Yapısal Varyasyonların Karakterizasyonu - *Arda Söylev*
- Bulutta Kapsamlı Biyoinformatik Analizler - *Yağız Can Şişman, Sevenbridges Genomics*

18:00 - 19:00 Genetik ve Hikayem

Salon A

Oturum Başkanları: İbrahim Akalın - Sırrı Çam

- Progeria Hastalarım- Burcu'ya Mektup - *Nursel H Elçioğlu*

18:00 - 19:00 Workshop: Genomik Veri Tabanlarının Kullanımı Varyant Analizi

Salon B

08 EKİM 2016, CUMARTESİ

09:00-10:30 Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik

Salon A

Oturum Başkanları: Seher Başaran, Birsen Karaman

- Changing Landscape of Genetics, New Technologies At Any Cost? – *Ros Hastings*
- Kromozom Anomalilerin Tanısında Klasik ve Yeni Testlerin Akılcı Kullanımı - *Birsen Karaman*
- Kompleks Kromozom Anomalilerinde Prenatal ve Postnatal Yaklaşımlar - *Gülay Ceylaner*

Sözlü Sunum

- Fetal Serbest Dna Taraması (Fetal Cell-Free Dna Screening, NIPT) ile Takip Edilen 750 Olgunun Sonuçları; Tek Merkez Çalışması - *Altuğ Koç*

10:30 - 11:00 Kahve Molası

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Salon A

Oturum Başkanları: Hülya Kayserili - Özgür Çoğulu

- Türkiye’de Dismorfolojinin Tarihçesi - *Hülya Kayserili*
- Klinik Tanı Kriterleri Belirlenmiş Olan Dismorfik Sendromlar - *Kadri Karaer*
- Kardiyak Bulgusu Ön Planda Olan Dismorfik Sendromlar - *Alper Gezdirici*
- Fasiyal Asimetri Varlığında Ayırıcı Tanı - *Esra Ataman*
- YND Öncesi Genetik İncelemelerin Dismorfolojide Tanıya Katkısı - *Emin Karaca*
- Yeni Nesil Dizileme Teknolojilerinin Dismorfolojik Tanıda Rolü - *Ayca Aykut*
- Gelişimsel Biyolojik Mekanizmalar Işığında Dismorfik Tanı - *Umut Altunoğlu*
- Dismorfolojinin Geleceği - *Burak Durmaz*

12:00 - 13:00 Sözlü Sunum – 5

Salon B

Oturum Başkanı: Yusuf Özkul

- S - 18 Clinical Evaluation Of A MDC1A Case Carrying LAMA2 Mutation - *Ayberk Türkyılmaz*
- S - 19 RAB3GAP1 Geninde Bilinen Bir Splice - Site Mutasyonunun Fonksiyonel Değerlendirmesi - *Ayberk Türkyılmaz*
- S - 32 Moleküler Karyotiplemede Kalite ve Akreditasyon Uygulamaları - *Kanay Yararbaş*
- S - 37 Ektodermal Displazili Bir Ailede EDA Geninde Saptanan Yeni Mutasyon - *Şenol Çitli*
- S - 43 SDR5A2 Gen Mutasyonu Saptanan İki Olgu - *Ezgi Gökpınar*
- S - 49 AMH Geninde Yeni Mutasyon Saptadığımız Persistan Mülleryan Kanal Sendrom Tanılı Bir Olgu - *Emine İpek Ceylan*
- S - 54 "NF1 Mikrodelesyon Sendromlu" Bir Olgu Sunumu - *Kadri Murat Erdoğan*
- S - 55 Ailesel Hipertrofik Kardiyomyopati: MYBPC3 Geninde Yeni Mutasyon - *Sevcan Tuğ Bozdoğan*

12:30 - 13:30 Öğle Yemeği

13:30-14:45 Dernek Genel Kurulu

Salon A

15:00 - 16:00 Bilgisayar Destekli Yüz Dismorfolojisi Çalıştayı

Salon A

Oturum Başkanları: İbrahim Akalın - Nicole Fleischer

15:00-16:00 Tez Sunumları

Salon B

Oturum Başkanı: Afig Berdeli

- array CGH’TE Saptanan Kopya Sayısı Değişikliklerinin Klinikle ve Kantitatif PCR İle Değerlendirilmesi - *Ahmet Cevdet Ceylan*
- Fanconi Anemili Olgularda İlişkili Genlerin Yeni Nesil Dizileme Teknolojisi ile Taranması ve Mutasyonların Saptanması - *Gülendam Bağirova*
- Sebebi Açıklanamayan Mental Retardasyonlu ve\veya Dismorfik Hastalarda array CGH Yöntemi ile Submikroskopik Kromozomal Değişikliklerin Araştırılması - *Hanife Saat*
- Serebral Kortikal Malformasyonlu Olgularda TUBULIN Gen Defektlerinin Araştırılması - *Özge Aksel Kılıçarslan*
- Prematür Over Yetersizliği Olan Hastalarda BMP15 ve FOXL2 Geni Mutasyon Analizi - *Burak Mutlu*
- İnsan Mesane Kanserlerinde Transient Reseptor Potansiyel Melastatin (TRPM) İyon Kanalı Genlerinin Ekspresyonlarının Araştırılması Doktora Tezi - *Gülay Güleç Ceylan*

16:00 - 16:30 Kahve Molası

16:30 - 17:45 Tıbbi Genetik Kalite Toplantıları

Salon A

- CEQAS- How External Assessment Improves The Quality Of The Genetic Counseling And Laboratory Diagnostics Services in Turkey - *Ros Hastings*
- Haematology And Oncology - Lessons to be Learnt From Eqa - *Katrina Rack*

Tartışma

17:45 - 18:45 CEQAS Participants Meeting (CEQAS Katılımcılar Toplantısı) Salon A

Oturum Başkanları: Ros Hastings - Katrina Rack

17:45 - 18:45 Sözlü Sunum – 6

Salon B

Oturum Başkanı:

- S - 14 A Novel Homozygous HOXB1 Mutation in a Turkish Family With Hereditary Congenital Facial Paresis - **Yavuz Şahin**
- S - 57 Rasopatiler: PTPN11 ve Diğer RAS/MAPK Genlerinde Mutasyonlar, İlişkili Fenotipler, Klinik Deneyimimiz - **Elif Yılmaz Güleç**
- S - 58 Primer OR Mikrosefali ve Seckel Sendromu Spektrumu Hastalıklarına Fenotipik ve Genotipik Olarak Genel Tanısal Yaklaşım - **Büşranur Çavdarlı**
- S - 60 Detection Of Tumor Initiating / Cancer Stem CD133 Cells And The Co-Localization With Immunomodulator IL-10 by Novel RNA-ISH in Colorectal Cancer Patients: Its Prognostic And Predictive Value - **Atıl Bişgin**
- S - 65 Atipik HÜS Hızlı Tanı ve Tedavisinde Kompleman Sistemi Genlerinin Yeni Nesil Dizileme(Ynd) Yöntemiyle Araştırılması - **Afig Berdeli**
- S - 68 Parental Dengeli Translokasyon Kökenli Bir del(7)p22.3p22.2 ve dup(17)q25.3 Olgusu: SNP array Karakterizasyonu - **Gökhan Ozan Çetin**
- S - 69 Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Hastalarının Plazma Eksozom Konsantrasyonlarının Klinik Evre ile İlişkisi - **Vildan Caner**
- S - 70 Mülleryan Aplazi ile İlişkili Aday Genomik Bölge ve Genlerin Analizi - **Durkadın Demir Ekşi**

09 EKİM 2016, PAZAR

09.00-10.30 Sözlü Sunum – 7

Salon A

Oturum Başkanı: Sırrı Çam

- S - 13 1p36 Bölgesi Delesyonu ve 5p13-p15 Bölgesi Duplikasyonu Olan Olgunun Klinik Bulguları - **Mutlu Karkucak**
- S - 15 Mikroarray Analiz Yönteminin Dengesiz Submikroskopik Resiprokal Translokasyon Olgularının Tanısındaki Rolü - **Haluk Kavuş**
- S - 27 A Rare Double Aneuploidy Case (Down-Klinefelter) With Hypothyroidy - **Sevcan Tuğ Bozdoğan**
- S - 28 Bilinen Bir Hastalıkta Bilinmeyen Bir Mutasyon: Sanfilippo Sendromu Tip 3a - **Serhat Seyhan**
- S - 40 6p Delesyonlu ve 22q Duplikasyonlu Bir Olgu - **Atıl Bişgin**
- S - 56 Prenatal Tanıda Add(8p) Saptanan Bir Olgu - **Özgür Kırbıyık**
- S - 61 Tümör Spesifik Mutasyonların Tespitinde Yeni Ngs Sistemi (Gene Reader Ngs Systems) Validasyonu, Örnekleme Optimizasyonları ve Genetik Varyantların Biyoinformatik Analizi - **Atıl Bişgin**
- S - 63 Von Hippel-Lindau Sendromu Ailesindeki Asemptomatik 3 Çocuğun Genetik Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi - **Kenan Delil**
- S - 64 İnv Dup Del (8p) Sendromlu Bir Olgu - **Hilmi Bolat**

10:30 - 11:00 Kahve Molası

11:00 - 12:30 Tez Sunumları

Salon A

Oturum Başkanı: Yusuf Tunca

- Multiple Skleroz Hastalığı ile IL7R Geni -504 (T/C), -1085 (G/T) ve -449 (A/G) Promoter Polimorfizimleri Arasındaki İlişki - **Hasan Şimşek**
- Sendromik ve Non-Sendromik Kraniosinostoz Olgularında FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, MSX2, POR, FREM1 ve RAB23 Genlerinde Moleküler Analizler - **Volkan Karaman**
- Akciğer Kanselerinde KRAS ve NRAS Mutasyonlarının Geniş Spektrumlu Analizi - **Müşerref Başdemirci**
- Larenks Kanselerinde Tüm Genom Ekspresyon Farklılığının Belirlenmesi ve Klinik Önemi - **Emine Göktaş**
- BRCA1 ve BRCA2 Mutasyonlarının Araştırılmasında Yeni Nesil Moleküler Yöntem Sonuçlarının Konvansiyonel Dizi Analizi Yöntemi ile Karşılaştırılması - **Taha Bahşi**
- Sendromik Olmayan Anorektal Malformasyonlu Olgularda array CGH Sonuçlarının Analizi – **Pelin Özyavuz Çabuk**

12:30 - 13:30 Ödül Töreni ve Kapanış Salon A

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

KANSER GENETİĞİ KURSU PROGRAMI

05 EKİM 2016, ÇARŞAMBA

09.00-12: 30 SPORADİK KANSERLER

09.00-10.20 Hematolojik Kanserler

- 09.00-09.20 Erişkin Dönem Myeloid Seri Neoplazmları: KML, AML, MPD -
Prof. Dr. Feride Şahin
- 09.20-09.40 Erişkin Dönem Lenfoid Seri Neoplazmları: ALL, KLL, Lenfoma -
Doç. Dr. Beyhan Durak Aras
- 09.40-10.00 Mm Genetiği Tanı ve Takip - *Doç. Dr. Ayça Aykut*
- 10.00-10.20 Çocukluk Çağında Lösemiler - *Prof. Dr. Sibel Berker Karazüm*

10.20 -10.45 Kahve Arası

10.45-11.15 Solid Tümör Genetiği - *Prof. Dr. Zerrin Yılmaz Çelik*

11.15-12.30 Günlük Uygulamalar (Aktif Katılımlı)

Tanı ve Takip İçin Güncel Kılavuzlar - *Prof. Dr. Sibel Berker Karazüm*

Raporlama İle İlgili Düzenleme ve Tartışmalar - *Beyhan Durak Aras*

Hasta Örnekleri İle Tanısal Yaklaşımda ve Takipte Kullanılan Yöntemler -
Prof. Dr. Zerrin Yılmaz Çelik

12:30-13:30 Öğle Yemeği

13.30-17:00 HEREDİTER KANSERLER

13.30-14.20 Kalıtsal Kanser Sendromları

Meme Over Kanser Sendromları: HBOC, Li Fraumeni, Cowden Kalıtsal Gis Kanserleri: HNPCC, Fap, Hereditör Diffuz Gastrik Kanser Kalıtsal Tiroid Kanseri Sendromları: MEN1, MEN2, MTC Retinoblastoma - *Prof. Dr. Ajlan Tükün*

14.20-15.00 Kanser Aileleri

Örnek Olgular İle Risk Hesaplama ve Genetik Danışma - *Prof. Dr. Feride Şahin*

15.00-15.30 Kahve Arası

15.30-17.00 Solid Tümörlerde Laboratuvar Deneyimleri (Aktif Katılımlı)

Hasta Örnekleri İle Tanısal Yaklaşımda ve Takipte Kullanılan Yöntemler -
Doç. Dr. Özge Özalp Yüreğir Dr. Burcu Sağlam Ada

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

KONUŞMACI ÖZGEÇMİŞLERİ

Can ALKAN

Biyoenformatik algoritmaları konusunda çalışmalar yapan Can Alkan, doktorasını 2005'te Case Western Reserve Üniversitesi'nde tamamlamıştır. Bir süre Simon Fraser Üniversitesi'nde araştırmacı olarak çalıştıktan sonra doktora sonrası araştırmalarını Washington Üniversitesi'nde yapmıştır. 1000 Genom Projesi, Neandertal, Denisova ve benzeri uluslararası projelere araştırmacı olarak katılmıştır. Bilim Akademisi BAGEP, Avrupa Birliği Marie Curie Kariyer Geliştirme, EMBO Yerleşim Desteği ve TÜBİTAK Teşvik ödülleri sahibidir. BMC Bioinformatics dergisinin asosiyede editörlüğünün yanı sıra RECOMB, RECOMB-Seq, ISMB, HiTSeq gibi konferansların program komitelerinde görev yapmaktadır. 2012'den itibaren Bilkent Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde akademik hayatına devam etmektedir.

Dr. Umut ALTUNOĞLU

Tıp eğitimini İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesinde 2006 yılında, tıbbi genetik uzmanlık eğitimini ise aynı fakültenin Tıbbi Genetik Anabilim Dalında 2012 yılında tamamlamıştır. 2010 yılında Nijmegen Radboud Üniversitesi, İnsan Genetiği Bölümü'nde Walker-Warburg sendromu ve Herediter konjenital fasiyal paralizi genetik etiyolojisinin aydınlatılmasına yönelik araştırma projelerine 3 ay süreyle dahil olmuştur. 2013-2014 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda zorunlu hizmetini tamamlamıştır. 2014 yılından bu yana İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında uzman doktor olarak görev yapmaktadır. Hasta yoğunluğu fazla olan bir referans merkezinde klinik çalışmalara ağırlık verdiği için, nadir dismorfik sendromlar ve prenatal genetik konusunda özellikle deneyim kazanmıştır. Akademik çalışmalarını uzmanlık tezini tamamladığı frontonazal displazi grubu hastalıklar üzerinde yoğunlaştırmıştır. SCI kapsamında yabancı dergilerde yayınlanmış 20'den fazla makalesi bulunmaktadır. Güncel ilgi alanı lenfödem ile seyreden dismorfik sendromlardır.

Doç. Dr. Rengül ÇETİN-ATALAY

1992’te Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra, Fransız devlet burslusu olarak 1993-1997 yılları arasında Ecole Polytechnique, Paris’te yüksek lisans ve doktora çalışmalarında bulunmuştur. 1994’te yüksek lisans ve 1997 de Université de Paris-Sud, Orsay, Fransa dan doktora derecesini almıştır. 1997-2014 yıllarında Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik halen öğretim üyeliği yapmıştır. 1994 yılında sabbatik izini sırasında Virginia Biyoinformatik Enstitüsü, USA, asistan profesör olarak çalışmıştır. Dr. Atalay 2014 yılından beri ODTU enformatik Enstitüsü KanSil Laboratuvarında görev almaktadır.

Dr Çetin-Atalay’ın araştırmaları karaciğer kanserinin moleküler biyolojisi, anti-kanser ilaç ve biyoinformatik olarak iki grupta toplanmaktadır. Bu alanda yaptığı araştırmalar EMBO Journal, Oncogene, Cancer Research, Bioinformatics, PLoSOne gibi dergilerde yayınlanmıştır. Dr. Atalay 2003 yılında TÜBA-GEBİP ödülüne, 2008 yılında UICC-ICRETT ödülüne layık görülmüştür. Dr Atalay’in ulusal ve uluslararası projeler yürütücülükleri bulunmaktadır ve birçok lisansüstü tez projesinin yöneticiliği yapmıştır.

Öğr. Görv. Dr. Esra ATAMAN

2005 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni, 2010 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimini tamamladı. 9 Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümünde çalışmaktadır.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 9 araştırma makalesi bulunmaktadır. Kongre kitaplarında basılan 20 adet sözlü bildiri ve posterleri bulunmaktadır.

Doç. Dr. Ayça AYKUT

Doç. Dr. Ayça Aykut 1978, İzmir doğumludur. İlk, orta ve lise öğrenimlerini İzmir 'de tamamlayan Dr. Aykut 2002 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2003-2005 yıllarında mecburi hizmetini Kütahya Şaphane Merkez Sağlık Ocağı'nda tamamladı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde 2005 yılında başladığı Genetik Doktorasını, 'Maternal plazmada fetal DNA analizi ile fetal RHD' nin saptanması' tezi ile 2010 yılında tamamladı. 2010-2015 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda görev yaptı. Dr. Aykut kazanmış olduğu " Türk Eğitim Vakfı " (TEV) bursu ile 2011-2012 yılında Almanya Köln Üniversitesi, İnsan Genetiği Enstitüsü'nde Prof. Dr. Bernd Wollnik' in grubunda misafir araştırmacı olarak yeni nesil dizileme teknolojileri ile gen bulma çalışmalarında bulundu. Üniversitelerarası Kurul Başkanlığının, Tıbbi Genetik alanında, 2015 yılında Doçent oldu. Dr. Aykut' un hakemli dergilerde 31 uluslararası ve 5 ulusal bilimsel yayını, ulusal ve uluslararası toplantılarda sunulmuş 119 bildirisi bulunmaktadır. Başlıca ilgi alanları non-invaziv prenatal tanı için maternal kanda serbest fetal nükleik asitlerin belirlenmesi ve yeni nesil dizi analizi teknolojilerin klinik uygulamaları yer almaktadır. Dr. Aykut halen aynı bölümde görev yapmakta ve İngilizce bilmektedir.

Prof. Dr. Seher BAŞARAN

1978 de İstanbul Üniversitesi ve 1981 de Westfaelische Wilhelms Üniversitesi'nde/Münster-Almanya tamamlanan Biyoloji Lisans eğitimi sonrası aynı üniversitenin Tıp Fakültesi, Humangenetik Enstitüsü'nde 1981-1983 yılları arasında Yüksek Lisans ve 1983-1988 yıllarında doktora (doctor rerum medicinalium) eğitimini tamamlamış ve Ekim 1988'den itibaren İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Genetik BD'da çalışmaya başlamıştır. 1989'da Tıbbi Genetik alanında Doçent ve 1996'da Profesör ünvanını almıştır. 2005 yılından beri İ.Ü., İTF, Tıbbi Genetik ABD ve ÇSvHABD, Pediatrik Genetik BD Başkanlığı görevlerini de yürütmektedir. 1997 -2013 arasında European Cytogeneticists Association (ECA)'ın yönetim kurulu üyesi olup ve halen Türkiye danışmanı ve Prenatal Tanı Çalışma Grubu üyesidir.

Prof. Dr. Afig BERDELİ

1988 yılında Tıp Fakültesi'ni, 1992 yılında Moleküler Biyoloji Doktorasını bitirdi. Doktora sonrası araştırma için 1999-2001 yılları arasında İtalya'nın Milano kentinde bulundu. Çocuk Genetik Hastalıklar ve Çocuk Romatolojik Hastalıklar uzmanlığını 2010 yılında aldı.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 223 araştırma makalesi, Türkçe yayınlanmış 36 özgün araştırma makalesi, Kongre kitaplarında basılan 165 adet sözlü bildiri ve poster, 28 farklı dalda araştırma ödülü, 5 adet TÜBİTAK Projesi ve 208 adet BAP projesi, 122 adet Yüksek Lisans, Doktora, Uzmanlık ve Yan Dal İhtisas tez danışmanlığı yapmıştır.

Dr. Atıl BİŞGİN, M.D., Ph.D.

Dr. Atıl Bişgin, 2013 yılından beri Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ile Linköping Üniversitesi, Klinik ve Deneysel Tıp Bölümünde eş zamanlı olarak çalışmaktadır. 2013 yılında Çukurova Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı kurucu öğretim üyesi olarak görevlendirilmiş olup şu ana kadar anabilim dalı bünyesinde Klinik Genetik Polikliniği ile Balcalı Hastanesi Nadir Hastalıklar Biyobankası'nı faaliyete geçirmiştir. Ayrıca bir merkez olarak da Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi'ni (AGENTEM) kurmuştur. Bunlara ilaveten 2014 yılında Çukurova Üniversitesi, Biyoteknoloji Merkezi İmmünojenetik lisansüstü ve doktora eğitim programını başlatmıştır.

Öğretim üyesi olarak, modern altyapısı ile Türkiye'nin en başarılı üniversitelerinden biri olan Çukurova Üniversitesi'nde yıllık ortalama 4500 hastaya hizmet sunan poliklinik faaliyetlerinin yanında tıp ve sağlık bilimleri öğrencilerine ders vermek gibi çeşitli sorumluluklar da üstlenmektedir. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Eğitim Programı'nı NHS International Genetic Education and Development Center işbirliği ile geliştirmiş, 2 ayrı fakülte ve 5 ayrı anabilim dalı asistan eğitim programlarına Tıbbi Genetiği entegre ederek gerekli akreditasyonları almıştır.

Tıbbi Genetikçi olmasının yanı sıra geniş bir araştırma yelpazesine sahip bir araştırmacı ve klinisyen olarak immünojenetik, nadir hastalıklar, gen ve hücre terapisi üzerine çalışmaktadır. Kariyeri boyunca, çeşitli kongrelere 30'dan fazla davetli konuşmacı sıfatı ile katılmış, 4 ayrı klinik kongrede genetik kurs düzenleyicisi olarak klinisyenlerin eğitim ve sertifikasyonlarında yer almıştır. 2006'dan bu yana 100'ün üzerinde bilimsel sunum yapmıştır. NPG, Elsevier, BMC, Oxford University Press ve Impact Journals'da da dahil olmak üzere uluslararası dergilerde 40'ın üzerinde makalesi yayımlanmıştır. Devam etmekte olan, Avrupa Birliği

Kanser Araştırmaları, İsveç Kanser Araştırmaları Konseyi, Avrupa LIONS Kanser Fonu ve AK Wallenberg Araştırma Fonu destekli 3 uluslararası projesi ve 1 çok merkezli klinik denemeler ortaklığı bulunmaktadır.

Şu anda akademisyen olarak kuruculuğunu yaptığı ve görev aldığı anabilim dalı ve merkez ulusal ve uluslararası seviyede birçok grup ile işbirliği yapmakta, farmasötik ve medikal firmalarla eğitim programları ortaklığı yürütmektedir.

Jacob Jan Hendrik (Jack) BLEESING, MD, PhD

Degree: M.D., August 1989; University of Leiden, Leiden, The Netherlands
Degree: Ph.D., June 2002; University of Leiden, Leiden, The Netherlands

Certification and Examination

Board certified in Allergy & Immunology by the American Board of Allergy & Immunology (1999)
Board certified in General Pediatrics by the American Board of Pediatrics (1993) (recertified 2002)
Federation Licensing Examination (FLEX) (1991)
Foreign Medical Graduate Examination in the Medical Sciences (FMGEMS) (1989)

ACADEMIC APPOINTMENTS

Intern in Pediatrics, University of Florida, Gainesville, FL (July 1990 – June 1991).
Resident in Pediatrics, University of Florida, Gainesville, FL (July 1991 – June 1993).
Fellow, Division of Pediatric Allergy & Immunology, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC (July 1993 – June 1995).
Fellow, Division of Immunology, Hematology, Oncology, Bone Marrow Transplantation and Autoimmune Diseases,
Assistant Professor of Pediatrics/Attending Physician, Division of Hematology/Oncology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center/University of Cincinnati (June 2004 – present).
Associate Director Diagnostic Immunology Laboratories, Division of Hematology/Oncology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center/University of Cincinnati (January 2005 – present).

Ercüment ÇİÇEK

Sabancı Üniversitesi Bilgisayar Bilimi ve Mühendisliği bölümünden lisans ve yüksek lisans derecelerini 2007 ve 2009 senelerinde aldı. 2013 senesinde, Case Western Reserve Üniversitesinden Bilgisayar Bilimi alanındaki doktorasını aldıktan sonra Carnegie Mellon Üniversitesi Bilgisayarlı Biyoloji Bölümünde “Lane Fellow in Computational Biology” unvanı ile 2 sene doktora sonrası araştırmalarını sürdürdü. Ercument Cicek biyolojik verilerin analiz etmek ve karmaşık genetik hastalıkların mimarisinin anlaşılması için makina öğrenmesi metotları geliştirmek üzerine araştırma yapmaktadır. Eylül 2015’ten beri Bilkent Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü’nde öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Aynı zamanda Carnegie Mellon Üniversitesinde adjunct fakülte üyesidir.

Gökhan DALGIN, Ph.D.

Throughout my training I have applied basic research approaches to understanding complex diseases, such as thrombosis, blood disorders, obesity and diabetes. In order to investigate disease models in depth I joined the lab of Gokhan Hotamisligil at Harvard University to learn about the genetics of obesity. In my graduate work I developed more insight into complex biological problems by studying how embryos form distinct cell types during development in Jan Christian’s lab at the Oregon Health and Science University. As a postdoctoral scholar in the Victoria Prince lab at The University of Chicago, I extended my training in developmental biology by moving into the zebrafish system to study pancreas development. A prestigious fellowship from the Juvenile Diabetes Research Foundation, allowed me to complete studies establishing that zebrafish *mnx1* (*hb9*) and *neurod1* function in the beta cell and endocrine precursors respectively for proper differentiation of beta cell fate.

I expanded my training and expertise by combining developmental biology tools with powerful deep sequencing techniques, metabolomics and human induced pluripotent stem cells (hiPSC) analysis. The overall goal of my research is to utilize next generation analysis to develop more effective protocols for the generation of functional beta cells from stem cells for replacement therapies. I investigated the zebrafish beta cell transcriptome and metabolome, supported by a Pilot and Feasibility grant by The University of Chicago Diabetes and Research Center. I completed a RNAseq and metabolome experiments and identified candidate factors necessary for maturation of functional beta cells. I focused on identification of genetic pathways necessary for specification/differentiation of beta cells by combining RNAseq and metabolomics analysis. My goal is to translate the knowledge generated through zebrafish model system into better understanding of human beta cell biology for clinical applications.

To achieve this goal I work with Graeme Bell and Lou Philipson to understand the biology of monogenic diabetes. Monogenic diabetes is caused by a single gene abnormality and patients develop diabetes early in life. My current focus is on mutations in three distinct classes of genes: insulin, potassium channels (KCNJ11) and transcription factors (GATA-6 and PDX1). In addition to diabetes patients with KCNJ11 and GATA-6 mutations develop neurological and cardiac defects respectively. Therefore, in order to understand the complete disease state of these patients I am developing 2D/3D and organoid culture conditions to generate pancreatic, neural and cardiac tissues. Our ultimate goal is to generate functional beta cells for cell replacement therapies. To accomplish these goals, I successfully established a tissue culture facility for working with hiPSCs. I composed an in vitro differentiation protocol to generate beta-like cells from normal and patient derived hiPSCs. To generate patient derived functional beta cells I use CRISPR-Cas9 genome editing system to correct the causal mutation in patient-derived hiPSCs.

Prof. Dr. Pervin Rukiye DİNÇER

lisans eğitimini Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümünde, yüksek lisans ve doktora eğitimini 1988-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında tamamladı. 1999 yılında aynı bölümde Doçent ünvanını, 2004 yılında Profesör ünvanını almıştır. Araştırma alanları arasında kas hastalıklarına neden olan yeni genlerin tanımlanması, kas hastalıklarının moleküler patogenezinin anlaşılması için işlevsel çalışmaların yapılması, kas distrofileri için model organizma olarak zebra balığının ve genom düzenleme araçlarının kullanımı yer almaktadır.

Prof. Dr. A. Lale DOĞAN

Hacettepe Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Bornova Anadolu Lisesi'ni ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini 1998'de tamamladı. Hacettepe Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı'nda Kanser Biyokimyası bilim uzmanlığı eğitimini 2000 yılında tamamladı. 2005 yılında doçent ve 2013 yılında profesör oldu. 1998 ve 1999 yıllarında Fransa Hükümeti Bursu alarak, Paris'teki Hotel Dieu Hastanesi'nde çoklu ilaç direnci alanında çalışmalar yaptı.

Tümör hücrelerinde çoklu ilaç direnci mekanizmaları, kanserde sinyal iletimi ile hipoksi ve kanser konularıyla ilgilenmektedir. SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 25 araştırma makalesi, iki Türkçe, bir İngilizce kitap bölümü bulunmaktadır. Çalışmalarına toplam 732 atıf yapılmıştır.

Asude (Alpman) DURMAZ

29-10-1975'te İzmir'de doğdum. 1993 yılında İzmir Bornova Anadolu Lisesi, 1999 yılında da Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2001 yılında Ege Üniversitesi'nde Genetik doktora programına başladım. 2004 yılında Eurogene bursu ile 6 aylığına İsveç Karolinska Enstitüsünde Nörogenetik Departmanında çalıştım. 2007 yılında doktora ünvanını aldıktan sonra Tıbbi Genetik Anabilim Dalında çalışmaya başladım. 2013 Şubat ayında Yardımcı Doçent kadrosuna atandım. 2015 Nisan ayında doçent ünvanını kazandım. Şu ana kadar 16 projede yardımcı araştırmacı, 2 projede yürütücülük görevim bulunmaktadır. Yayınlarım arasında 38 adet SCI kapsamındaki dergilerde, 5 adet yerli dergilerde makale, 1'i yabancı dilde basılı kitap bölümü olmak üzere 4 adet kitap bölümü yazarlığı bulunmaktadır. Ayrıca çeşitli SCI kapsamındaki dergilerde hakemlik, çeşitli kongre ve dernek toplantılarında sözlü ve poster bildirilerinin yanında konuşmacı ve organizasyon komitesi üyeliği gibi bilimsel aktivitelerim olmuştur.

Doç. Dr. Burak DURMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

1979 yılında İzmir’de doğmuştur. İlk, orta ve lise eğitimini İzmir’de tamamladıktan sonra 2004 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun olmuştur. 2005 yılında Ege Üniversitesi’nde Genetik doktora programına başlamıştır. 2008 yılında Atina Üniversitesi’nde Prof. Dr. Jan Traeger-Synodinos’un gözetiminde preimplantasyon genetik tanı ile ilgili çalışmalarda bulunmuştur. 2009 yılında doktora eğitimini tamamladıktan sonra Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda uzman kadrosunda çalışmaya başlamıştır. 2015 Nisan döneminde doçent ünvanını almıştır. Şu ana kadar 26 projede yardımcı araştırmacı, 1 projede yürütücülük görevleri bulunmaktadır. 36 adet SCI kapsamındaki dergilerde, 12 adet yerli dergilerde makale, 3 adet kitap bölümü yazarlığı, 200’ü aşkın atıfı bulunmaktadır. Temel ilgi alanları arasında preimplantasyon genetik tanı, kanser genetiği ve yeni genetik teknoloji uygulamaları bulunmaktadır. Ayrıca çeşitli ulusal/uluslararası dergilerde hakemlik, birçok ulusal/uluslararası kongre ve dernek toplantılarında sözlü ve poster bildirilerinin yanında, konuşmacı ve organizasyon komitesi üyeliği, çeşitli destek, araştırma ve bildiri ödülleri, American Society of Human Genetics (ASHG) ve European Society of Human Genetics (ESHG) gibi bilimsel derneklere üyelikleri bulunmaktadır.

Prof. Dr. H. Nursel ELÇİOĞLU

Prof. Dr. H. Nursel Elçioğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesini bitirdikten sonra aynı Fakülte’deki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığı eğitimini takiben, Almanya-Giessen Justus-Liebig Üniversitesinde Tıbbi Genetik ihtisasını 1991 de tamamlamıştır.

1992 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalında Yrd Doç Dr. Kadrosuyla öğretim üyeliğine başlamış, 1998 de Doçentlik ünvanını almış ve daha sonra 2000 yılında da Marmara Üniversitesi Hastanesi-Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalına kurucu başkan olmuştur. 2004 yılında Profesörlüğe yükseltmiştir. Halen Marmara Üniversitesindeki bu görevine devam etmektedir ve Çocuk Genetik yandal uzmanlığı eğitimi vermektedir..

Mezuniyet öncesi ve sonrasında yurtdışında çeşitli merkezlerde, Almanya Giessen, Mainz ve Berlin, İngiltere Londra Guy’s Hospital ve Great Ormond Street Hospital, Amerika Baltimore, John Hopkin’s Hospital’de ziyaret ve çalışmaları mevcuttur. Dismorfoloji, iskelet displazileri, bağ doku hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları, genodermatozlar özellikle ilgilendiği konulardır. Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik alanında SCI de 90 civarında yayını mevcuttur.

Uzm. Dr. Alper GEZDİRİCİ

2007 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni, 2014 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Uzmanlık eğitimini tamamladı. 2014 yılından itibaren İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik bölümünde çalışmaktadır.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 15 araştırma makalesi, Kongre kitaplarında basılan 35 adet sözlü bildiri ve posterini bulunmaktadır.

Professor Christine HALL

Professor Christine Hall is Professor of Paediatric Radiology in the Institute of Child Health, University College London and retired after 31 years as Consultant Paediatric Radiologist at Great Ormond Street Hospital for Children in 2006. Her specialty has been in musculoskeletal radiology. She was a founder member of the International Skeletal Dysplasia Society and President of this society. She was the organiser of the 5th International Skeletal Dysplasia Meeting and Chairman of the International Nomenclature Meeting on Constitutional Disorders of Bone in 2001. She was a founder member in 1978 and is currently a member of the Committee of Management and former Treasurer of the Skeletal Dysplasia Group for Teaching and Research. This is a registered charity (No 294202) with a current membership of over 200 including 60 overseas members. Funds, from membership subscriptions, donations and the royalties from the 'Atlas of Skeletal Dysplasias' (Wynne-Davies, Hall, Apley) 1985, Churchill Livingstone, are used for the purpose of teaching and research. She was the organiser of the 21st Anniversary and Millennium Conference of the Skeletal Dysplasia Group for Teaching and Research in Oxford. She was a principal investigator of a 3 year project on SDD - Skeletal Dysplasia Diagnostician, awarded £120,000 by the Leverhulme Trust and for MSD - Malformation Syndrome Diagnostician - an extension of the work for SDD awarded £60,000 by the Leverhulme Trust. This was in collaboration with the Department of Information Technology at UCL. Oxford University Press donated £50,000 for the development of REAMS, 'A Radiological Electronic Atlas of Malformation Syndromes and Skeletal Dysplasias' which was published on CD ROM in 2000. It consists of a database of 7000 digitised radiographic images selected from 18,000 digitised images. These cover 225 conditions. The radiographs for digitising were selected from a patient database of about 4000 patients suffering from these individually rare disorders. Each image is associated with a list of findings produced in a standardised form (a report) and arrows mark unusual or subtle findings. The software capabilities are such that images may be magnified and sorted for each condition by various parameters such as age. Searches may be conducted on individual

radiological findings or on groups of findings to retrieve images with the findings or images of conditions with the findings. This search capability provides an aid to diagnosis. The data were verified by collaboration with international experts in the field. A demonstration of REAMS was a scientific award winner at the 85th Radiological Society of North America in 1999. A clinical trial of REAMS demonstrated an improvement in the diagnostic accuracy of general radiologists using this database. A correct diagnosis using books (standard method) was achieved in 38% of cases compared with 69% using REAMS. Professor Hall is an author of 'Fetal and Perinatal Skeletal Dysplasias, an atlas of multimodality imaging' published in 2012. This was highly commended by the BMA medical book awards in 2013. She is an invited member of the European Skeletal Dysplasia Network panel for the diagnosis of rare genetic disorders throughout Europe. She is also an author of a Radiographic atlas of Child Abuse. She was awarded Honorary Membership of the European Society of Paediatric Radiology in 2004 for services to paediatric radiology.

Ros HASTINGS PhD, FRCpath

- Scheme Director of CEQAS (Cytogenetics External Quality Assessment Service)
- Chair of ESHG Eurogentest Quality Sub-Committee
- ECA PWG Working Group on Quality issues and training in Cytogenetics
- ESHG Eurogentest Committee
- Director of UK NEQAS executive

She is a state registered scientist and a Fellow of the Royal College of Pathologists. She has more than 30 years' experience in constitutional (including prenatal), acquired and molecular cytogenetics, both in a research and diagnostic setting. Initially she worked on research projects into cancer and immunological disorders at the Imperial Cancer Research Fund, London; the MRC Cytogenetics Unit, Edinburgh and the Cancer Research Campaign Laboratory, Manchester. She has also worked in four diagnostic Cytogenetics Laboratories within the UK. For the last 14 years she has been Director of CEQAS, an UKAS accredited (ISO17043) EQA provider, based at the John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford. CEQAS provides 25 EQA programmes including acquired, constitutional and pre-implantation genetics, as well as genetic counselling. CEQAS has more than 400 laboratories participating from across the world. Dr Hastings has many publications on genetics and EQA and is also an author on many best practice guidelines. The EQA scheme assesses laboratory performance and is both educational and useful for benchmarking performance.

Dr. Burcu ÖZTÜRK HİŞMİ

Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Uzmanı
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Hişmi, 1979 Ankara doğumludur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında derece ile mezun olmuş ve aynı üniversitede 2008 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 2008-2010 yılları arasında devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında Ankara Elmadağ Devlet Hastanesi ve Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde uzman doktor olarak çalışmıştır. Yan dal uzmanlık eğitimini, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2013 yılında tamamladıktan sonra, devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında Gaziantep Çocuk Hastanesi'nde çalışmıştır. Bu dönemde, çok sayıda ve çeşitlilikte kalıtsal metabolik hastalığı olan olgunun tanı ve/veya takibini üstlenmiştir. Yaklaşık 80 Mukopolisakkaridoz hastası da bunlar arasındadır. 2015 yılı Eylül ayından beri İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapmaktadır. Uluslararası çalışmalarda sorumlu ve yardımcı araştırmacı olarak çalışmıştır. Ulusal ve uluslararası kongrelerde bildirileri, Türkçe kitap bölümü yazarlığı, kitap bölümü çevirisi katkısı, ulusal kongrelerde sözel bildiri birinciliği ve üçüncülüğü mevcuttur.

Doç. Dr. Emin KARACA

1997 yılında 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni, 2007 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genetik Bilim Dalı'nda Genetik Doktora eğitimini tamamladı. 2015 yılında Doçent ünvanı almıştır. Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümünde çalışmaktadır.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 44 araştırma makalesi bulunmaktadır. 20 bilimsel araştırmada görev almış ve bilimsel çalışmalar kapsamında 7 ödülü bulunmaktadır.

Kadri KARAER

07 Temmuz 1979 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Ankara'da Kavaklıdere İlkokulu'nda, orta ve lise eğitimimi ise Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1997 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2003 yılında mezun oldum. 2004-2009 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD da uzmanlığımı tamamladım. 2010-2011 yılları arasında GATA Tıbbi Genetik bölümünde askerliğimi tamamladıktan sonra 2 yıl devlet hizmet hükümlülüğü görevimi Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik AD'da yerine getirdim. 2 yıl İntergen Genetik Merkezi'nde özel merkez tecrübesi sonrası 1.5 yıldır Gaziantep Dr.Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Uzman Doktor olarak çalışmaktayım. Evli ve 2 kız çocuk babasıyım.

Birsen KARAMAN ÖZGEÇMİŞ

1983-1984 Eğitim-öğretim yılında, Dicle Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü lisans eğitimini tamamladım. 1984-1985 Eğitim-Öğretim yılında , Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladım. 1986'da Prof. Dr. Işık Bökesoy danışmanlığında " Vicia Faba Kök Ucu Hücrelerinde MYC ve ISI+MYC etkilerinin araştırılması" başlıklı tezimi tamamladım. Aynı yıl, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. 1991-1992 eğitim yılında başladığım Doktora eğitimimi 1997-1998 döneminde, Prof. Dr. Seher Başaran danışmanlığında " DNA problemlerinin kullanımı ile X ve Y kromozom yapısal anomalilerinin araştırılması " konulu tez ile tamamladım. 2009 yılında "Tıbbi Genetik" Doçentlik ünvanını aldım ve halen bu ünvanla İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım. Çalışma alanlarım, genetikle tanıştığım gün koşullarında kromozom anomalilerinin tanısında kullanılan klasik sitogenetik tekniklerle başlayıp moleküler sitogenetik tekniklerle devam etmiştir.

Prof. Hülya KAYSERİLİ MD. PhD.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi mezunu olan Dr. Kayserili, aile hekimi uzmanlığının ardından İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünde 1991-1998 yıllarında Genetik doktorasını tamamladı. 2000'de Tıbbi Genetik Doçenti, 2009'da profesör unvanı aldı. İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı ve Araştırma Merkezi ile Çocuk Sağlığı AD Tıbbi Genetik Bilim dalında 1992-2004 döneminde uzman doktor, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'nın yapılandığı 2004-2015 döneminde öğretim üyesi olarak görev yaptı. Şubat 2015'den günümüze Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD ve Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi sorumlu hekimliği görevini sürdürmektedir.

Klinik genetik ile prenatal genetik ilgi duyduğu, nadir tek gen hastalıkları ile dismorfoloji en yoğun deneyim kazandığı alanlardır. Çok merkezli çalışmalar yürüten Dr. Kayserili, Avrupa birliği ERA-Net projelerinin en başarılıları arasında kabul edilen "Kraniyofasiyal Anomalilerin Etyopatogenezine Yönelik Araştırmalar: CRANIRARE ve CRANIRARE2" konulu iki farklı projenin İstanbul grup yöneticiliği görevini üstlenmiş, klinik deneyimi ve geniş hasta arşivi ile birçok nadir tek gen hastalığının geninin klonlanmasında, fonksiyonel çalışmalarının tamamlanmasında kilit rol üstlenmiştir.

SCI kapsamındaki dergilerde 180'in üzerinde makalesi, ulusal dergi/kitaplarda 40tan fazla çalışma/ derleme/ kitap bölümü yazarlığı mevcuttur. Genetik alanının saygın dergilerinde (

American Journal of Medical Genetics Part A; European Journal of Medical Genetics; Journal of Human Genetics) yayın kurulu üyeliği ve ondan fazla ulusal dergide hakemlik görevi yapmaktadır. İstanbul Dismorfoloji Günleri olarak anılan uluslararası katılımlı sempozyumu özveri ile iki yılda bir düzenlemiş ve yedincisi planlanan toplantıyı dismorfoloji alanındaki geleneksel, tanınır konumuna ulaştırmıştır.

Klinik genetik deneyimi ile tıbbi genetik uzmanlık eğitiminin ülkemizde yapılmasında aktif rol üstlenmiş, tıbbi genetik / klinik genetik uzmanlık alanının Avrupada kabul görmesi için UEMS ülke temsilciliğini üstlenmiştir. Türk Tıbbi Genetik derneği üyesi olan Dr.Kayserili, 2007-2009 döneminde dernek genel sekreterlik görevi yapmıştır. Avrupa İnsan Genetiği Derneği (European Society of Human Genetics, ESHG), Amerikan İnsan Genetiği Derneği (American Society of Human Genetics ; ASHG) ile ESHG'nin Toplum ve Profesyonel İlkeler Komitesi (Public and Professional Policy Committee 2011-2017) çalışma gurubunun aktif temsilcisidir.

Prof. Dr. Y. Çetin KOCAEFE

1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni, 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Doktora eğitimini tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında çalışmaktadır.

Araştırma Konuları ve Projeler ise; İskelet kas dokusu ve hastalıklarının moleküler fizyolojisi ve yeni tedavi araçları, Enzim eksikliklerinin ve diğer nadir genetik hastalıkların tedavisine yönelik yeniden programlama yaklaşımları ve Moleküler biyoloji ve moleküler genetik teknoloji uygulamaları eğitimi.

Erkan KOPARIR

Biruni Üniversitesinde Yardımcı Doçent Doktor olarak görev yapmaktadır. Fırat Üniversitesinde Tıp eğitimini 2009, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesinde Tıbbi Genetik uzmanlık eğitimini 2014 yıllarında tamamlamıştır. Mecburi hizmet görevini İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Hastanesinde yapmıştır. Nörojenetik, otizm genetiği, tüm ekzom/genom dizi analizi ilgi alanları arasındadır. Halen rutin genetik polikliniği ve genetik tanı laboratuvarında çalışmaktadır.

Bela MELEGH, MD

Bela Melegh, MD, PhD, DSc, graduated at the University of Pecs in 1978; he is professor of medical genetics and pediatrics, head of the Department of Medical Genetics, University of Pecs, Hungary. He got PhD (1991) and DSc (1999) degrees at Hungarian Academy of Sciences, Budapest. His long-term scientific interest includes the investigation of selected neuromuscular and neurogenetic diseases, population genetics, and reconstructing origin of populations. His laboratory is the leading molecular diagnostic center in Hungary, which offers also diagnostic platform for several genetic and genomic conditions. He is a co-leader of the national biobank consortium; using the local significant biobank collections his group performs population genetic research also on many rare and common disease entities. He is the head of the National Rare Disease Research Coordinating Center. He has National Board Exam qualification in Pediatrics, Laboratory medicine, Clinical Genetics, Laboratory genetics. Dr. Melegh actively involved in the undergraduate and postgraduate training of medical doctors and biologists, was formerly vice-dean of the Faculty of Medicine in one round of service. He is currently the president of Hungarian Society of Human Genetics, he was board member of European Society of Human Genetics (2010-15), president of the Medical Branch of the European Board of Human Genetics, president of the Section of Clinical Genetics of the UEMS (European Union of Medical Specialists), board member of the UDNI (Undiagnosed Disease Network International). Dr. Melegh is authored over 300 peer-reviewed research articles and book chapters.

Prof. Dr. Hilal ÖZDAĞ

1996 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü, 2000 yılında Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde Doktora eğitimini tamamladı. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsünde çalışmaktadır.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 37 araştırma makalesi, 13 adet TÜBİTAK ve diğer kurum Projeleri yapmıştır.

Prof. Dr.Öztürk ÖZDEMİR

ÇOMU Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Tıbbi Genetik ABD Bşk.

Dr.Özdemir 1961 Göle doğumludur. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD - Tıbbi Genetik Programı 1989 da Yüksek lisans ve 1992 de Doktora (PhD) derecesi almıştır. NATO bursları ile 1994 yılında University of Sheffield, Sheffield/İngiltere ve 2000 yılında Università' Degli Studio De Bari, Bari/İtalyada post-doktorant olarak araştırmalar yapmıştır. Tıbbi Genetik alanında 1997 yılında Yardımcı doçent, 2000 yılında doçent ve 2006 yılında profesör olmuştur. Halen, 2010 yılında itibaren ÇOMÜ Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Tıbbi Genetik profesörü olarak görev yapmaktadır. Tamamlanmış 5 adet yüksek lisans 1 adet doktora ve 4 adet TUS tezi yönetmiştir. İki adet yurtdışı, 1 adet DPT, olmak üzere toplam 13 adet projede yürütücüsü olarak, 1 adet TÜBİTAK olmak üzere toplam 60 bilimsel araştırma projesinde araştırmacı olarak görev almıştır. Tıbbi Genetik Tanı laboratuvar kapsamında; 5000<karyotip - kromozom analizi, 500 prenatal tanı, 14.000-15.000 civarında çeşitli genetik hastalıklarda moleküler tanı raporu hazırlamıştır. Uluslararası 90, ulusal 39 makale ve 82 tanesi uluslararası olmak üzere toplam 209 adet kongrelerde sunulmuş bildirisi bulunmaktadır. Ulusal, uluslararası Üniversiteler ve çeşitli kurumlardan/ derneklerden kendi alanında verilmiş toplam 15 adet ödül sahibidir.

Uzm. Dr. Filiz ÖZEN

1993 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni, 2009 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini tamamladı. İstanbul Medeniyet Üniversitesi SB. Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğinde çalışmaktadır.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 17 araştırma makalesi bulunmaktadır. Yurtdışı dergilerde yayınlanan 10 adet makalesi bulunmaktadır. Kongre kitaplarında basılan 32 adet sözlü bildiri ve posterleri bulunmaktadır.

Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM

1991 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni, 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Doktora eğitimini tamamladı. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik bölümünde Anabilim Dalı Başkanı olarak çalışmaktadır.

Dr. C. Nur SEMERCİ

1989 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 4 yıl süre ile pratisyen hekim olarak görev yaptı. 1997 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda Tıbbi Genetik Uzmanlığı eğitimini tamamladı. Uzmanlık eğitimi sırasında 2 ay süreyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi GETAM'da Dismorfoloji alanında eğitim aldı. Eskişehir Doğum ve Çocuk Bakımevi'nde 4 ay süre ile görev yaptıktan sonra 1998 yılında Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi'ne tayin oldu. Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ni kurarak 4 yıl Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi Sorumlu Hekimi olarak çalıştı. Bu sırada prenatal ve postnatal alanda deneyimlerini artırmak için GATA Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda 5 ay süreyle çalıştı. 2002 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na Yardımcı Doçent olarak atandı ve Genetik Ünitesi'nde çalışmaya başladı. 2004 yılında "Karolinska Institutet Department of Molecular Medicine Clinical Genetics Unit"de 2 hafta süre ile FISH alanında çalıştı. 2005 yılında European Genetics Foundation'dan "6 Month Fellowships for Cytogenetics and Molecular Genetics Practical Training" bursu kazanarak 6 ay süre ile "Radboud University Nijmegen Medical Center Department of Human Genetics"de "Molecular Dysmorphology" grubunda "Elucidation of Molecular Basis of Waardenburg-anophthalmia Syndrome" isimli projede çalıştı. Bu sırada STS makerleri ile linkage analizi, STS and SNP haplotyping (10K Affymetrix SNP arrays) teknikleri konusunda tecrübe kazandı. 2009 yılında Doçent ünvanını aldı. Aynı yıl kurulan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın Anabilim Dalı Başkanlığı'na atandı ve 2011 yılına kadar bu görevi sürdürdü. 2014 yılında Profesör kadrosuna atandı. Halen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Yabancı dili İngilizce'dir.

O. Uğur SEZERMAN

Lisans ve yüksek Lisan eğitimini Boğaziçi Üniversitesi Elektrik Elektronik ve Biyomedikal Mühendisliği Bölümlerinde yapmıştır. Doktorasını Boston Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliğinde Prof. Charles DeLisi ile yapmıştır. 1999 yılında Sabancı Üniversitesi Biyoloji Bilimleri ve Biyomühendislik Programında göreve başlamıştır. Burada İşlemsel Biyoloji Laboratuvarını ve protein mühendisliği laboratuvarlarını kurmuştur. 2015 yılından itibaren Acıbadem Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana bilim Dalına katılmıştır. Araştırma alanları arasında kompleks hastalıklarda kişiye özel tıp uygulamaları, protein mühendisliği yöntemleri ile biyoteknoloji uygulamaları vardır.

Yard. Doç. Dr. Özgür ŞAHİN

(Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü/Bilkent Üniversitesi)

Yard. Doç. Dr. Özgür Şahin Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ), Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde lisans eğitimini 2003 yılında derece ile tamamladı. Heidelberg Üniversitesi Uluslararası Moleküler ve Hücre Biyolojisi Tam Burslu Programı'ndan 2005 yılında yüksek lisansını aldıktan sonra Alman Kanser Araştırma Merkezi (DKFZ), Moleküler Genom Analizi Bölümü'nden 2008'de doktorasını 'summa cum laude' derecesi ile aldı.

Doktora çalışmaları sonrasında, DKFZ Moleküler Genom Analizi Bölümü'nde 2008-2011 tarihleri arasında araştırma grup lideri ve daha sonra Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi'nde 2012-2013 tarihleri arasında araştırmacı öğretim üyesi (Instructor) olarak çalıştı. Almanya'daki çalışmaları Wilhelm Sander-Stiftung (Vakfı) ve Ulusal Genom Araştırma Ağı, Amerika'daki çalışmaları ise MD Anderson Kariyer Geliştirme projeleriyle desteklendi. Eylül 2013'de Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde yardımcı doçent olarak göreve başladı.

Dr.Şahin'in projeleri EMBO Yerleştirme Fonu, FP7 Marie Curie Kariyer Entegrasyon Fonu, TÜBİTAK-Almanya ve TÜBİTAK-Fransa ikili işbirliği fonları ile desteklenmektedir. Nature Reviews Genetics, Molecular and Cellular Biology, Oncogene, PLOS Computational Biology, BMC Cancer, BMC Genomics, Cancer Letters, Molecular Cancer Therapeutics, International Journal of Cancer, Molecular Biosystems, FEBS Letters, vb. dergiler ve US-Israel Binational Science Foundation (BSF), Italian Association for Cancer Research (AIRC) ve TÜBİTAK için hakemlik yapmaktadır. American Association for Cancer Research (AACR) ve European Association for Cancer Research (EACR) üyesidir.

Dr. Şahin'in aralarında Cancer Cell, PNAS, Molecular Systems Biology ve Oncogene gibi uluslararası prestijli dergilerde olmak üzere 30'dan fazla uluslararası yayını bulunmakta olup bu makalelerin 8'inde sorumlu yazar (corresponding author) olmuştur. Dr. Şahin'in aldığı ödüller arasında Türkiye Bilim Akademisi Üstün Başarılı Genç Bilim adamı (TÜBA-GEBİP) ödülü (2014), Bilimler Akademisi Genç Bilim Adamı ödülü (2014), Bilim Kahramanları Derneği Yılın Bilim İnsanı ödülü (2015) ve Alman Kanser Araştırma Merkezi'nden aldığı En İyi Performans ödülü (2010) bulunmaktadır.

Prof. Dr. Salih ŞANLIOĞLU

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 1988 yılında mezun olan Dr. S Şanlıoğlu, Ohio State Üniversitesi'nde Moleküler Hücre Biyolojisi ve Genetik alanında; yüksek lisansını 1992 yılında yeni insan genlerinin keşfi üzerine, doktorasını da 1996 yılında deneysel in vivo gen transfer yöntemleri üzerine tamamladı. Doktora sonrası araştırmalarına önce Institute for Human Gene Therapy, University of Pennsylvania (1997-1998) ve sonrasında da Gene Therapy Center of The University of Iowa'da (1998-2001) devam eden Dr. S Şanlıoğlu; 2002 yılında Akdeniz Üniversitesi akademisyenleri arasına katılarak Türkiye'nin ilk gen tedavi ünitesini kurdu (2003). Dr. S Şanlıoğlu'nun başlangıçtaki çalışmaları kanser gen tedavisi üzerine odaklansa da; 2005 yılından günümüze kadar yaptığı çalışmaların ana temasını, çağın hastalığı olarak nitelendirilen diyabetin gen ve hücre nakli yoluyla çözümüne yönelik araştırmalar yapmak oluşturmuştur. Dr. S Şanlıoğlu'nun araştırma sonuçları gen tedavisi alanında günümüzün saygın dergilerinde yayınlanmış olsa da, kendisi diyabetin önümüzdeki yıllarda genetik açıdan tedavisini sağlayabilecek yeni genetik yaklaşımlar-buluşlar geliştirme peşinde halen yoğun çaba sarfetmektedir. Şu anda, Akdeniz Üniversitesi Gen ve Hücre Tedavi Merkezi'nde akademik çalışmalarını yürüten Prof. Dr. S Şanlıoğlu, vücudumuzda antidiyabetik etkileri olabilecek genleri (insulinotropik, anorektik ve rejeneratif özellikler taşıyan) tesbit ederek, bunları HIV tabanlı Lentiviral vektörlere klonlayarak ilgili genlerin in vivo terapötik etkinliklerini diyabetik deney hayvan modellerinde belirlemeye çalışmaktadır. Böylelikle geliştirilen gen nakil vektörlerinin gelecek klinik uygulamalarıyla diyabet gibi kronik hastalıkların eradikasyonunun sağlanabileceğini planlanmaktadır.

Doç. Dr. Esra TUĞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1995 yılında mezun olup, 1997 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım. Haziran 2003'te doktora ünvanını aldıktan sonra, Ekim 2005'te Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent olarak göreve başladım ve aynı zamanda Anabilim Dalı Başkanı olarak görevlendirildim. AİBÜ Tıbbi Genetik AD kurucu öğretim üyesi olarak klinik genetik, sitogenetik ve moleküler genetik alanlarında rutin çalışmalarımın yanı sıra araştırmalar gerçekleştirdim. AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Tıbbi Genetik lisans dersleri, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Yüksek Lisans dersleri verdim ve bir yüksek lisans tezi yürüttüm. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Üyeliği, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Enstitü Müdür Yardımcılığı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Bölüm Başkan Yardımcılığı, Tıp Fakültesi Dönem I Koordinatör Yardımcılığı görevlerinde bulundum. Şubat 2011'de Abant İzzet Baysal Üniversitesi'ndeki görevimden ayrılarak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda Öğretim Görevlisi olarak göreve başladım. Mart 2014'te Doçent ünvanı aldım. Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda rutin ve araştırma faaliyetlerimin yanı sıra Tıp Fakültesi Dönem I, III ve V Tıbbi Genetik lisans dersleri, ayrıca tıpta iletişim becerileri, probleme dayalı öğretim, akılcı ilaç kullanımı, klinik beceri eğitimi, kanıta dayalı tıp uygulamaları dersleri vermekteyim. Evli ve 2 çocuk annesiyim.

Prof. Dr. Yusuf TUNCA

1990 yılında GATA Tıp Fakültesini tamamladı. GATA Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında çalışmaktadır. SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 5 araştırma makalesi, Kongre kitaplarında basılan 5 adet sözlü bildiri ve posterleri bulunmaktadır.

Uzm. Dr. Sinem YALÇINTEPE

2009 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni, 2013 yılında Çanakkale Üniversitesi Onsekiz Mart Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik uzmanlık eğitimini tamamladı. 2014 yılından itibaren Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi çalışmaktadır.

SCI ve SCI-E kapsamındaki dergilerde 17 araştırma makalesi, Kongre kitaplarında basılan 55 adet sözlü bildiri ve posterini bulunmaktadır.

Gözde YEŞİL

Gözde Yeşil; Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde Tıbbi Genetik Doçenti ve Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapmaktadır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ndeki Tıp eğitimini 2004, uzmanlık eğitimini ise 2009 yılında tamamlamıştır. Mecburi hizmet görevini Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde yaptıktan sonra 2011 yılında Bezmialem Vakıf Üniversitesinde göreve başlamış, 2016 yılında ise Doçent ünvanını almıştır. 2012 yılında Baylor College of Medicine Department of Molecular & Human Genetics James R.Lupski Lab'ta özellikle Nörogenetik ve İmmunogenetik hastalıklarda eksom dizilime ve değerlendirme yöntemleri üzerinde çalışmıştır. 2013 yılından itibaren her yıl üniversite bünyesinde Nadir Hastalıklar sempozyumu düzenlemekte ve halen rutin olarak Genetik polikliniği ve tanı merkezinde klinik genetik çalışmalarına devam etmektedir.

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

KONUŞMA ÖZETLERİ

06 Ekim 2016, Perşembe

09:00-10:30 Genomun Bilinmeyen Yüzü

Kodlamayan genomu anlamlandırmak

Can Alkan, Bilkent Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Ankara

Yeni nesil dizileme teknolojilerinin sunulmasıyla birlikte hastalıkların genetik nedenlerinin araştırılması eskisinden çok daha hızlı ve çok daha ucuza mümkün olmaya başlamıştır. Bu nedenle kanser, epilepsi, otizm başta olmak üzere bir çok hastalığın incelenmesi için büyük projeler başlatılmıştır. Maliyetinin nispeten daha düşük olması nedeni ile sadece protein kodlayan bölgeleri hedef alan ekzom dizileme yöntemleri tek gen hastalıklarının çözümlenmesinde önemli bir rol oynamasına karşın, özellikle kompleks hastalıkların nedenlerinin bulunmasında yetersiz kalabilmektedir. Bunun da başlıca nedeni, protein kodlamayan bölgelerde olduğu halde kodlanan proteinlerin regülasyonuna etkisi olabilecek varyantların kapsam dışında kalmasıdır. Tüm genom dizileme ile bu bölgelerdeki varyantlara da erişim sağlanabilir, ancak, kodlamayan DNA bölgelerindeki değişimlerin etkileri çok iyi bilinmemektedir. Bu nedenle 2003 yılında, transkripsiyon ve translasyon regülasyonunda rol alan bölgelerin bulunması için ENCODE projesi başlatılmıştır.

Bu konuşma, kodlamayan DNA türleri, genom biyolojisindeki rolleri, hastalıklarla ilişkilendirilen bazı örnekleri ve bu bölgelerin fonksiyonlarının karakterizasyonu için başlatılan projeleri kapsayacaktır. Bu projelerde üretilmiş verilere nasıl erişilebileceğini ve kodlamayan DNA'da bulunan varyasyonların nasıl anlamlandırılacağını özetleyeceğiz.

06 Ekim 2016, Perşembe

09:00-10:30 **Genomun Bilinmeyen Yüzü**

Kodlamayan varyantların hastalık önceliklendirilmesi için fonksiyonel anotasyonu

Öznur Taştan, Bilkent Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği

İnsan genomunun dizinlemesini takip eden çalışmalar büyük ölçüde protein kodlayan genler üzerindeki genomik varyasyonları anlamlandırmaya ve onların hastalık ve diğer fenotipik özelliklerle olan ilişkilerini anlamaya yönelmiştir. Ancak, tüm genom dizilemesinin mümkün kıldığı çalışmaların sonucunda, kodlamayan bölgelerdeki genomik varyasyonların aslında hastalıklarla ilişkili varyasyonların çoğunluğunu oluşturduğu ortaya konulmuştur. Genomun kodlamayan bölgeleri fonksiyonel açıdan zengindir; bu bölgeler transkripsiyonel ve translasyonel regülasyon bölgelerini içerdikleri gibi bir çok hücrel mekanizmada önemli rollere sahip olan microRNA, lncRNA gibi kodlamayan RNAleri de içermektedirler. Bu sözlü sunumda, kodlamayan bölgelerdeki varyantların işlevsel olarak anlamlandırmaya yönelik çalışmalar ve hastalıklar ile ilişkilerinin önceliklendirilmesi için geliştirilen hesapsal yöntemler ele alınacaktır.

06 Ekim 2016, Perşembe

09:00-10:30 Genomun Bilinmeyen Yüzü

mRNA-kodlanmayan RNA etkileşim ağlarının meme kanseri metastazında ve ilaç direncinde hedeflenmesi

Yard. Doç. Dr. Özgür Şahin (Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü/Bilkent Üniversitesi)

İnsan genomunun sadece %3'ü proteinlere dönüştürülürken, %75'i protein kodlaması yapmayan RNalara transkripte edilir. Bu bilgi, özellikle normal ve patolojik durumlarda farklı ekspresyon profiline sahip kodlamayan RNAların (ncRNAlar) görevlerini açığa çıkarmada yeni bir sayfa açmıştır. Bu kodlanmayan RNAlardan mikroRNAlar (miRNAlar) 20-22 nükleotit uzunluğundaki ncRNA grubudur ve gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel seviyede düzenlerler. Tümör oluşumu ve gelişimi, ilaç direnci ve metastaz gibi patolojik olaylarda miRNAların aktif bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Kodlanmayan RNAların bir diğer türü olan uzun kodlamayan RNAlar (lncRNA), 200 nükleotitten büyük ve protein translasyonu özelliğine sahip olmayan RNA molekülleri olarak tanımlanır. miRNAlar gibi lncRNAlar da tümör patojenezinde rol alırlar. Ayrıca tümörlerde farklı şekilde eksprese edildikleri, miRNA bağlanma bölgelerine sahip oldukları ve dolayısıyla miRNAları üzerlerine çeken birer sünger görevi görerek hedef mRNA ekspresyonunu düzenledikleri için kanser terapisi çalışmalarında önemli bir yer alabilirler. Bu nedenle mRNAların, bu kodlanmayan RNAlar ile nasıl etkileştiğini bir ağ seviyesinde analiz edip kanser ilaç direncini kırabilecek ya da metastazı önleyebilecek yeni hedeflerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Konuşmamda fare zenograft modellerinden elde ettiğimiz (1. primer ve metastatik tümörlerden ya da 2. ilaca dirençli ve duyarlı tümörlerden) RNAlardan yeni nesil dizileme ile RNA-Seq/miR-Seq yaparak nasıl 'miRNA-mRNA' ya da 'lncRNA-miRNA-mRNA' etkileşim ağlarını oluşturduğumuzu, elde ettiğimiz bu ağları nasıl modellediğimizi, kanser hasta verisetleri ile nasıl entegre ettiğimizi ve yeni ilaç hedeflerini nasıl belirlediğimizi anlatacağım.

06 Ekim 2016, Perşembe

11:00 - 12:30 İskelet Displazileri

Dysplasias with short limbs and normal trunk length

Professor Christine Hall

This presentation aims to describe the commonest dysplasias with clinical disproportion, patients presenting with short limbs but almost normal trunk length.

If the proximal limb is predominantly short (rhizomelic) affecting the humerus and femur, then the commonest dysplasias are achondroplasia and hypochondroplasia, These will be described.

If the middle segments show major shortening (mesomelic) with shortening of the radius and ulna and tibia and fibula, then dychondrosteosis (Leri-Weil syndrome) is the commonest condition. Other conditions with mesomelic shortening include asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune syndrome) and chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome), but in both of these conditions the predominant finding in infancy is that of a narrow chest.

If the shortening is affecting the mesomelic segments and the hands and feet (acromelic), then acromesomelic dysplasia (Maroteaux), should be considered.

When only the distal segments, the hands and feet, are short (acromelic) then in particular acrodysostosis and pseudohypoparathyroidism, should be thought of.

This talk gives an overview of the genetics, clinical findings and radiographic features to be expected in these more common conditions with rhizomelic, mesomelic or acromelic limb shortening. Inevitably there are more, rarer conditions within each of these limb subdivisions.

06 Ekim 2016, Perşembe

11:00 - 12:30 İskelet Displazileri

Sclerosing Skeletal Dysplasias

Professor Christine Hall

This presentation aims to cover the genetics, clinical findings and in particular the radiographic findings of the more common and well recognised skeletal dysplasias with increased bone density, with or without alteration in bone modelling.

Conditions with more or less normal bone modelling include the various types of osteopetrosis and their major differential diagnoses of pycnodysostosis and dysosteosclerosis. The differentiating features will be presented. Also in this group with normal modelling is osteopathia striata with cranial sclerosis and examples of this will be shown.

Conditions with abnormalities of bone modelling include those with wide or expanded metaphyses, such as metaphyseal dysplasia (Pyle disease) and craniometaphyseal dysplasia. Those with predominantly diaphyseal widening (undermodelling) include progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease), and craniodiaphyseal dysplasia.

Inevitably all the rarer and many sclerosing dysplasias cannot be included in a presentation such as this, but I hope this may stimulate you to further exploration into this group of dysplasias.

06 Ekim 2016, Perşembe

13:45 - 15:00 Epigenetik

Kanser ve Epigenetik

A. Lale Doğan - Hacettepe Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Epigenetik değişiklik, bir genin ekspresyonunun, o genin primer nükleotid dizisindeki değişikliklerden farklı faktörlerin etkisiyle değişime uğramasıdır. Bu faktörler, histon proteinlerinin modifikasyonu ve DNA metilasyonudur. H3 ve H4 histon proteinlerinin N-terminal kuyrukları asetilasyon, fosforilasyon veya metilasyon yoluyla post-translasyonel modifikasyona uğrarlar. Histon asetiltransferaz (HAT) enzimleri bu bölgedeki lizin aminoasidi kalıntılarına asetil grubu eklenmesini kataliz ederler. Histon deasetilaz (HDAC) enzimleri ise, histon proteinlerinin kuyruklarından asetil gruplarını uzaklaştırmak suretiyle, negatif yüklü DNA sarmalı ile etkileşimi güçlendirir. Buna göre, asetilasyon aktif gen ekspresyonu (ökromatin) ile ilişkili bir süreçtir. Heterokromatik DNA da ise histon proteinleri hipoasetile durumdadır. DNA metilasyonu ise, DNA metil transferazlar (DNMT) aracılığıyla gerçekleşir. Kanser hücrelerinde genlerin promotor bölgelerindeki CpG adacıklarının metilasyonu gen ekspresyonunun baskılanmasını sağlamaktadır. Bu mekanizma, tümör baskılayıcı genlerin susturulması açısından önemlidir. Ancak, güncel çalışmaların ışığında, kromatin modifikasyonunun tümör baskılayıcı genlerin susturulmasında daha önemli ve öncelikli olduğu savunulmaktadır.

Son yıllarda, heterokromatin yapı içinde, H3 lizin 9 dimetilasyon (H3K9me2) modifikasyonuna uğrayan ve LOCK (*large organized chromatin lysine modification*) olarak adlandırılan genomik bölgeler ile nükleer lamina ile ilişkili olan ve LAD (*lamina associated domains*) olarak adlandırılan genomik bölgeler tanımlanmıştır. Kanser hücrelerinde, LOCK ve LAD bölgelerinin azalması/kaybı ve hipometilasyon bloklarının oluşması söz konusudur. Hipometile blokların içinde yer alan genlerin ekspresyonlarının değişkenliğinin, tümör heterojenitesi açısından önemli olabileceği vurgulanmaktadır.

Epigenetik modifiye edici genlere ilişkin mutasyonlar solid tümörler ve hematolojik malignansilerde değişen oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Kanserde mutasyona uğrayan bu genlerin kodladığı proteinler epigenetik işleyişin her seviyesini etkileyebilir. Buna göre, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları (asetilasyon ve metilasyon) ve kromatin organizasyonu ile ilgili proteinler, epigenetik mekanizmada okuyucu (*reader*) olarak adlandırılan proteinler ya da histon varyantları, kanserdeki epigenom ile ilgili değişikliklerin etkeni olabilir. HDAC inhibitörleri ve DNMT inhibitörlerinin yer aldığı epigenetik tedavi stratejilerinde, neoplastik hücrelerin yeniden programlanarak normal hücrelere dönüştürülmesi hedeflenmektedir.

06 Ekim 2016, Perşembe

13:45 - 15:00 Epigenetik

Kanserde miRNA'ların rolü

Asude Durmaz - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

Kanser yüksek mortalite ve morbiditeye sahip genetik ve çevresel çeşitli faktörlerin rol oynadığı önümüzdeki 20 yılda insidansının artacağı öngörülen bir hastalıktır. Kanser etyolojisini aydınlatmaya yönelik son yıllarda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bütün bu çalışmalara rağmen nedeni ve oluşum mekanizmaları halen net olarak açıklanamamıştır. Kalıtsal veya sporadik kanser olgularına çeşitli genetik faktörler aydınlatılmaya başlanmıştır. Genetik faktörlerin yanında son yıllarda kodlama yapmayan RNA'lar gibi çeşitli epigenetik düzenleyiciler ortaya konmaya başlanmıştır. Tüm RNA'ların yaklaşık %4'ünü oluşturan mikro RNA (miRNA)'lar, hematopoez regülasyonu, hücre proliferasyonu, hücre diferansiyasyonu, organogenezis, apoptozis, kanser ve enfeksiyon gelişimi (viral miRNA), kalp hastalıkları gibi birçok hastalık, kanser ve fonksiyonel gelişimde görevli 21-24 baz uzunluğu RNA molekülleridir. Transkripsiyon sonrasında hedef mRNA üzerinden etki gösterirler. Tek bir miRNA 200 kadar mRNA fonksiyonunu düzenleyebilmektedir. Günümüzde 1000'in üzerinde miRNA tanımlanmıştır. Hastalık türüne göre miRNA ekspresyon profillerinin yoğunluğu da çeşitlilik göstermektedir. Örneğin kanser hastalıklarında ekspresyon gösteren miRNA'lar farklı iken, kalp hastalıklarında ekspresyon gösteren miRNA'lar daha farklı olduğu bildirilmiştir. miRNA'ların çeşitli kanser türlerinin oluşumundan sorumlu olan onkogen ve tümör süpresör genlerin disregülasyonuna yol açarak kanser oluşumu ve prognozu ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bu sunumda miRNA'ların yapısı, oluşumu, etkisinin yanında kanser tanısı, prognozu ve tedavisi ile olan ilişkileri ve ileriye yönelik tanısal belirteç olma potansiyelleri tartışılacaktır.

06 Ekim 2016, Perşembe

13:45 - 15:00 Epigenetik

Epigenomik Araştırmalar MDS'den AML'ye Geçişte DNA Metilasyonu ve Gen Ekspresyon Profilleri

Hilal ÖZDAĞ

Genomda DNA metilasyonun bozulmasının MyeloDisplastik Sendromdan (MDS) Akut Myeloid Lösemiye (AML) geçişte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Lösemik kök hücrelerin yenilenmesinde daimi bir metilasyon ihtiyacı olduğu ve bu durumun hastalığın ilerleyişinin ilk adımlarından biri olduğu görülmektedir. Epigenetik düzenlemeler geri dönüştürülebilir olduğu için azasitidin (AZA) benzeri DNA Metil Transferaz (DNMT) inhibitörleri MDS ve AML'nin tedavi protokollerinde yer almaktadır. Bununla beraber bu tedaviye hastaların tümü cevap vermemektedir. Bu çalışmada yüksek riskli MDS ve AML hastalarında AZA tedavisinin moleküler etkisinin genom boyu metilasyon ve gen ifadenmesi yolu ile irdelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla 11 hastanın (5 AML, 6 MDS) kemik iliği CD34+ hücreleri AZA tedavisi öncesi (TÖ) ve 4 döngü AZA tedavisi sonrası (TS) izole edilmiştir. Kemik iliği donörü olan 4 sağlıklı bireyin CD34+ hücreleri de kontrol karşılaştırmaları için ayrıca izole edilmiştir. Metilom analizi MeDIP (Roche NimbleGen Human DNA Methylation 2.1 M Deluxe Promoter Array) mikrodizin analizi ile, gen ifade profillemesi ise Affymetrix HG-U133 Plus 2 mikrodizin platformunda gerçekleştirilmiştir. İstatistik ve biyoinformatik analizler Partek® Genomics Suite® yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Tedavi öncesi tedavi sonrası karşılaştırmasında 10069 genin lokalize olduğu 26024 farklı olarak metillenmiş bölge (FMB) tespit edilmiştir. Tedavi öncesi kontrol karşılaştırılmasında 10381 genin yer aldığı 33385 FMB tespit edilmiştir. Tedavi sonrası örnekler kontrol ile karşılaştırıldığında ise 1148 genin lokalize olduğu 35971 FMB bulunmuştur.

Metilom verisi azasitidinin natural killer hücre sitotoksitesi, sitokin-sitokin reseptör etkileşimi, Jak-Stat sinyal yollarındaki genleri hipometile ettiğini göstermektedir. Aza

sitidinden bağımsız olarak metilom verisi AML ve mTOR yolaklarında yer alan genlerin hipermetile olduğunu göstermiştir.

Gen ifade profillemesi ise farklı ifade edilen genlerin hematopoietic hücre hattı, ECM-reseptör etkileşimi, Nitrojen metabolizması, Aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi, VEGF, Fokal adezyon ve Wnt yolaklarında yer aldığını göstermiştir.

Metilasyon ve gen ifade profillemesinin entegrasyonu hipermetile olan 34 genin ifadesinin düştüğünü, hipometile olan 9 genin ifadesinin de arttığını göstermiştir.

Literatürde MDS ve AML'ye yönelik olarak yapılmış ayrıntılı metilom ve transkriptom çalışmaları bulunmaktadır. Ancak bugüne dek azasitidin tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı metilom ve transkriptom analizlerinin gerçekleştirilmediği görülmüştür. Yürütmüş olduğumuz çalışmanın sonucu azasitidin tedavisinin genomun metilasyon paternini değiştireyorsa da metilasyon değişiminin gen ifade profili üzerindeki etkisinin beklenenden az olduğunu göstermiştir. Tedavi sonrası örnekler tedavi öncesi örneklerle kıyaslandığında yalnızca bir DNA metil transferaz enziminin (DNMT3B) hipermetile olduğu görülmüştür. Ancak bu bulgu gen ifade profillemesi analizinde doğrulanamamıştır. Tedavi öncesi araştırma sonuçlarının validasyonu için meta-analiz çalışmaları sürmektedir.

06 Ekim 2016, Perşembe

16:30 - 17:45 İmmünogenetik

1] Building a 21st Century Bridge between Immunology and Genetics

2] What is an Immunologist to do when confronted by a V.U.C.S.

Jack Bleasing - Yeşim Küçük

The diagnosis of primary immunodeficiency disorders (PID) is becoming increasingly complex. Case in point, the most recent classification of primary immunodeficiency disorders by the International Union of Immunological Societies (IUIS) currently lists approximately 300 unique PID disease entities; many of which were added in the last ~ 5 years. This dramatic increase is largely the result of fast-paced developments in genomics and resultant genetic testing, as well as in bioinformatics of big data sets.

In our daily Immunology practice there are many patients with undefined or ill-defined immunologic and inflammatory conditions, who currently fail to be diagnosed by routine genetic testing. Newer technology, based on whole exome/genome sequencing, is increasingly used in these patients to solve their diagnostic puzzles. This is not merely of academic relevance, as a better understanding of genetic/molecular etiology potentially can be translated into smarter therapeutic options.

We will share examples of cases that remind us that in a substantial portion of patients, these innovative genetic testing modalities uncover “new” clinical entities linked to “old” genes, as well uncover **potentially** new genetically defined disorders, with sequence variants in new genes. In such cases, immunologic testing plays an important role to make sense of large datasets and assign relevance and significance to the discovered genotypes, or even confirm that the sequence variants are in fact mutations (i.e. the **Variants of Unknown Significance [VUCS]** that Immunologists are increasingly confronted with).

Moreover, in many cases, currently available diagnostic testing is unable to – convincingly - connect clinical phenotype, via immunological phenotype, to genotype. Thus, research-based validation is needed to turn a probable/plausible theory into a diagnosis of a **new clinical entity**. In many instances, this early-phase research validation (“pipeline”) of promising genetic findings *appears* relatively simple but a profound bottleneck blocks real progress,

because clinicians/clinical labs do not have the resources or expertise to conduct such research validations, because these clinical findings lack basic validation, research labs are reluctant to risk resources and becoming involved, as these findings are not sufficient for grant applications, and because findings may be tangential to the funded interests/expertise of involved labs.

Thus, as our daily practice is becoming increasingly complex, there is a critical need for shared goals and build a collaborative bridge designed for the 21st century between Immunology and Genetics, and between Clinicians and Scientists from these two areas of expertise.

07 Ekim 2016, Cuma

09:00-10:30 Genomik Tıp

The use of genomewide data for population genetic purposes

Béla Melegh

Genomewide approaches for reconstruction of origin and admixture of contemporary European populations”

Abstract:

Reconstruction of origin and efforts for identification of admixture events in the history of a population by robust genomewide data is a rewarding new challenge in the population genetics. Using array or NGS data insights of Europe living humans could be tracked back to 7-8,000 years from now; the data show that contrary to the previous belief, the present-day Europeans derive from at least three highly differentiated populations: west European hunter-gatherers, ancient north Eurasians, and early European farmers, who were mainly of Near Eastern origin but also harboured west European hunter-gatherer related ancestry. As the biobank data are accumulated from the contemporary Europeans, the analysis approaches also help us to understand also the sturture and the origin of the European populations, including the relatively closed populations, like the Roma (Gipsy) people.

07 Ekim 2016, Cuma

09:00-10:30 Genomik Tıp

Genom Düzenleme Araçlarının Hastalık Modeli Oluşturulmasında Kullanımları

Pervin Dinçer - Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji , Ankara, TÜRKİYE

Nadir hastalıklar düşük prevalansa sahiptir. Geniş klinik spektrum göstermeleri ve nadir olmaları nedeni ile yeterince bilgi sahibi olunamaması bu hastalıklara doğru tanı verilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca çoğu nadir hastalık için henüz uygun bir tedavi yaklaşımı yoktur. Hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile ilaç geliştirilmesi süreci de yavaştır.

Nadir hastalıkların çoğunluğunun genetik temelli olmasından dolayı, genomik ve kişiselleştirilmiş tıp çalışmaları bu alandaki temel araştırma konularıdır. Nadir hastalıklarda hastalar çoğunlukla sporadik vakalardır. Ülkemizde akraba evliliği oranının %21 (%39; güney doğu) olması nedeni ile, otozomal resesif kalıtmı tek gen hastalıkları yüksek prevalansa sahiptir. Doğurganlık sürecinin uzun olması ve ailelerde hasta çocuk sayısının fazla olması, popülasyonumuzda yeni genlerin tanımlanabilmesi imkanını artırmaktadır.

Hacettepe Tıp Merkezi, Türkiye nüfusunun neredeyse yarısını oluşturan yaklaşık 30 milyon hasta için geniş bir referans merkezidir. Klinik muayeneden sonra aileler ilgili bölümden Hacettepe Nadir Hastalıklar Biyobankası'na yönlendirilir. 2016 yılında, bankada toplamda 5800 aileden ve 1200 hücre/dokudan DNA örnekleri (35000) kayıtlıdır. Bu geniş hasta portföyü, genomik araştırmalar için çok önemli bir kaynaktır.

Nadir hastalıklar konusunda 2011 yılında National Institute of Health (NIH) ve Avrupa Birliği arasında kurulmuş olan “The International Rare Disease Research Consortium – IRDiRC” konsorsiyumunun önceliği, 2020 yılına kadar tanı amaçlı genetik testlerin geliştirilmesi, yeni tedavi yaklaşımları ve protokollerin oluşturulmasıdır. Bu tedavi yaklaşımlarından en umut verici olanı genom düzenleme araçları kullanılarak hedefe özgül gen düzeltilmesidir.

Üniversitemizde 2014 yılından itibaren, nadir hastalıkların patofizyolojisini araştırmak ve hastalık modeli oluşturmak üzere zebra balığı modelinde TALEN ve CRISPR/Cas9 araçları kullanılmaktadır. Bu hastalıklar arasında, iskelet kasında mekanotransdüksiyonun etkilendiği öngörülen ve desmin mutasyonunun neden olduğu Limb-girdle kas distrofisi tip 2R (LGMD2R, MIM 615325) için zebra balığında hastalığın modellenmesi amaçlanmıştır (Cetin et al., 2013). Yaptığımız araştırmalar sonucunda, zebra balığında *desma* geninin iskelet

kasında ifade edildiğinin bulunması ile, insan desmin mutasyonu *mutasyon bölgesinde* PAM dizisi bulunmamasından dolayı TALEN ile oluşturulmuştur. Amacımız mutasyonun desma üzerindeki etkisini araştırmak olduğu için, *desmb* geni CRISPR/Cas9 sistemi ile knock-out edilmiştir. Ayrıca genom düzenleme araçlarını grubumuz ve Hacettepe Üniversitesinde tanımlanan diğer genetik hastalıklara neden olan genlerin işlevlerini araştırmak üzere kullanıyoruz. İlaveten, genom düzenleme araçları kullanarak ileride genom düzenleme araçları ile uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarında kullanmak üzere çeşitli mutant zebra balığı stokları oluşturmayı hedeflemekteyiz.

Bu çalışma TÜBİTAK, 214S174 nolu proje tarafından desteklenmektedir.

Cetin N, Balci-Hayta B, Gundesli H, et al, J Med Genet. 2013 Jul;50(7):437-43.

07 Ekim 2016, Cuma

09:00-10:30 Genomik Tıp

GENOMUN GİZEMLİ GÜCÜ

Uzm.Dr.Filiz ÖZEN - İstanbul Medeniyet Üniversitesi S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Genom, bir organizmanın tüm genlerini içeren DNAsının tamamıdır. İnsanlar Nuclear ve Mitokondrial olmak üzere iki genoma sahiptir. Nüklear genom, mitokondrial genomdan yaklaşık 200.000 kat daha büyüktür. ve 1500 kez fazla protein kodlayan gen içerir.

Genetik bilginin akışı DNA-> RNA-> Protein şeklinde

İki insanın DNA dizisi yaklaşık olarak %99.5 oranında aynıdır. DNA dizileri arasındaki bu küçük farklılıklar insanlar arasındaki genetik çeşitliliği sağlamaktadır. DNA daki nukleotid değişiklikleri veya yeniden düzenlenimler fenotipi etkiliyor ise, **mutasyon** ; fenotipi etkilemiyor sadece genetik çeşitlilik sağlıyor ise **polimorfizm** olarak adlandırılmaktadır. Bu değişikliklerin popülasyonda görülme oranları % 1'dir.

İNSAN GENOM PROJESİ

1990 yılında resmi olarak başladığı kabul edilen İGP, 270 gönüllü insanın haploit genomuna ait 3,3 milyar nukleotit baz dizisinin belirlenmesi ile genomdaki mevcut bütün genlerin tespit edilerek genomda var olan gizemin mümkün olduğunca çözülmesini amaçlamıştır., Legal, etik ve sosyal durumlara dikkat çekilmesi de yine bu projenin hedefleri arasında yer almıştır. Proje sonucunda elde edilen veriler 2003 yılında yayınlanmış, İnternette kolaylıkla erişilebilen, genom veri tabanlarında toplanmıştır.

Başlıcaları :

The National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

UCSC Genome Bioinformatics Site <http://genome.ucsc.edu/>

The Ensembl Project <http://www.ensembl.org/index.html>

GENSCAN Gene Model<http://genes.mit.edu/GENSCAN.html>

HUGO Home Page<http://www.genenames.org/>

Human Gene Mutation Database<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=OPN1MW>

Yayınlanan bulgular, bilim insanları tarafından zemin sarsıcı olarak tanımlandı. **Bu çalışma sonucu İGPye** katılan 270 gönüllünün bazı genlerinin % 10'dan fazlasının kopyalandığını, buna karşın bazılarının kopyalanmadığı bulunmuştur. Ancak nedeni henüz netlik kazanmamıştır. Bugün yayınlanan araştırmalar bireyler arasındaki farklılıklarının sebebinin her bir genden sadece iki kopyaya sahip olmanın ötesinde genomunu oluşturan bazı anahtar genlerin çoklu kopyaları olduğu gösterildi.

İncelenen gönüllüler Afrikalı,Asyalı ve Avrupalıydı bulunan farklılıklar adli tıp bilim insanlarına ışık tuttu.Bu sonuçların gerçek sürprizlerinden biri, DNA'nın kopya sayısındaki değişimlerin sayısı idi.. Artık insan özelliklerinin, başlıca basit DNA değişimlerinden sonuçlandığı düşünülemez. Şimdi keşfedilen varyasyonun, kazanımların ve kayıpların ölçeği dramatik bir şekilde eşsiz modellere sahip olduğumuzu gösterdi. Çalışmalardan elde edilen bulgular tedavi edilemez hastalıklara neyin sebep olduğu, çocukluk hastalıklarından seniliteye, hatta kansere kadar olan değişimlerin ve hastalıkların, teşhisini kolaylaştıran testleri ve tedavisini mümkün kılabilir. İlaç ve alerjenlere duyarlılık, toksitite, hastalıklara karşı direnç ve kişisel koruyucu tıbbın geliştirilmesi, insanların yaşam kalitesinin düzeltilmesi , yaşlanma sürecinin uzatılması, hatta ölümsüzlüğe gidişin tespiti bu sınırlar içinde olabilir.

Araştırmacıların daha önce gördüğü kopya sayısı varyasyonu sadece buzdağının ucu idi, denizin altındaki kütle belirlenmemiştir. Bu kütleyle belirlemek amacıyla keşfedilen mikroarray, yeni nesil dizileme gibi son tekniklerin daha fazla geliştirilip multidisipliner çalışmalarla ortak çalışma gruplarının birlikte hareket etmesi şarttır.

07 Ekim 2016, Cuma

11:00-12:30 Gen Tedavisi

Monogenetik diyabette gen tedavisi; zebrabalığı ve insan kök hücrelerinde CRISPR-Cas9 kullanımı

Gökhan Dalgın, Lou Philipson and Graeme Bell - The University of Chicago, Kovler Diabetes Center, Chicago USA

Diyabet (diabetes mellitus) genetik ve fenotipik açıdan heterojen bir yapıya sahip metabolik bir hastalıktır. Diyabet yaygın olarak tip 1 ve tip 2 şeklinde görülür ve birden fazla gendeki varyasyonlar bu tiplerin oluşmasında etkilidir. Az bilinen bir diğer tip ise monogenetik diyabettir ve bir tek gendeki mutasyon hastalığın oluşması için yeterlidir. Monogenetik diyabet türü tahminen bilinen tüm diyabet vakalarının %2 sini oluşturmaktadır. Monogenetik diyabetin doğru teşhisi hastalığın tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Şikago Üniversitesinde ki ulusal monogenetik diyabet merkezimizde 2551 kayıtlı katılımcı bulunmaktadır ve bu diyabet vakalarının 641'i bilinen bir gende ki mutasyonlar ile tanımlanmıştır. Monogenetik diyabetin embryonik seyrini anlamak ve bir tedavi sunmak için zebrabalığı ve hastaların uyarılmış pluripotent kök hücrelerini kullanarak hastalığın biyolojisini anlamaya ve gen tedavisi ön çalışmalarına başladık. Bu amaçları gerçekleştirmek için üç farklı çalışma yürütmekteyiz; 1- hücre kültürü ortamında hastaların kök hücrelerinden insulin salgılayan beta-benzeri hücreleri geliştirmek, 2- monogenetik diyabete sebep olan gen mutasyonlarını zebrabalığında yaratmak ve son olarak CRISPR-Cas9 gen düzenleme methodunu kullanarak hastalığa sebep olan mutasyonu hastaların kök hücrelerinde düzeltmek. Uzun vadeli amacımız hastalarımıza kalıcı bir tedavi sunmaktır.

07 Ekim 2016, Cuma

11:00-12:30 Gen Tedavisi

**İskelet Kası Hastalıklarında Gen ve Hücre Tedavisi:
Yenilgiler, Dersler ve Yeni Umutlar**

Çetin Kocaepe - Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kas hastalıkları, kas dokusunun yapısal proteinlerinin genetik eksikliği sonucunda ortaya çıkan, ilerleyici ve dejeneratif hastalıklar grubudur. En sık görülen Duchenne Kas distrofisi (DMD), 3500 canlı erkek doğumda bir, en sık görülen tek gen hastalıklarındandır. Bilinen bir radikal tedavisi yoktur. Bu hastalıklara neden olan genlerin keşfi, 90'ların ikinci yarısından itibaren gen replasman tedavilerini gündeme getirmiştir. Bu yönde başarı sergileyen deneysel yaklaşımlar klinik denemelerde başarısız olmuştur. Bu durumun en önde gelen nedeni gen aktarımı hedefinin çok büyük olmasıdır; insan vücudunda yer alan her iki çekirdekte biri bir kas hücre çekirdeğidir. Ayrıca, tedavi hedefinde yer alan özelleşmiş kas liflerine yönelik başarılı ve etkin gen transferi yöntemleri yoktur. Klinik tedavi sağlamak için her 10 kas çekirdeğinden en az birine başarılı gen aktarımının sağlanması gereklidir.

Diğer yönden, dejenerasyon sürecinde kas dokusu mikroçevresi ve doku mimarisi bozulmaktadır. Kinetik özelliği sağlayan kas lifleri atrofiye giderken, dejenere olan dokuda bağ dokusu artışı (fibrozis) ve yağ infiltrasyonu ortaya çıkmaktadır. Bu yapısal değişiklikler kas dokusunu hedefleyen gen aktarımını kısıtlayan önemli engellerdir. İskelet kası genetik bozukluklarının tedavisine yönelik günümüzde devam eden klinik denemeler, “exon skipping” sağlayan genetik müdahale yaklaşımlarıdır. Ancak, gen aktarımı başarısını sınırlayan faktörler bu yeni yaklaşımların etkinliğini engellemektedir.

Genetik kökenli kas hastalıklarının tedavisine yönelik denenen hücresel yaklaşımların ilki, erişkin insanda kas dokusu tamirini sağlayan myoblast transferi olmuştur. Kemik iliği kökenli hücreler de dahil olmak üzere, kas dokusuna dönüşümü mümkün olan pek çok hücre ile model organizmalar üzerinde çeşitli denemeler yapılmış, ancak başarılı sonuçlara ulaşılamamıştır. Mesoangioblast adı verilen CD133(+) perisit hücreleri, yakın zamanda klinik denemelerde kullanılmıştır. Bu klinik denemelerin başarısızlığının nedenleri içinde yukarıda sıralanan mikroçevre değişiklikleri ilk sıralarda yer almaktadır. Kas öncülü hücrelerin gerek dolaşıma verilmeleri gerek kas içine enjekte edilmeleri halinde mikroçevrede başarılı bir adaptasyon sağlayamadıkları anlaşılmıştır.

Kas hastalıkları ile savaşın 30 yılı aşkın süredir sürdüğü göz önüne alınacak olursa, bunca bilgi ve edinilen tecrübelerle rağmen henüz alınması gereken daha fazla yol olduğu anlaşılmaktadır. Kas hastalıklarının temellerini anlamaya çalışan araştırmacılar, iskelet kası dejenerasyonu araçları, sinyal yolları ve etki eden paydaşların daha iyi anlaşılabilmesi için çaba harcamaya devam etmektedir. İnsandaki genetik sorunu mükemmel şekilde yansıtan modellerde gözlenen patolojik tablonun hastalarda gözlenenden çok daha farklı oluşu, bu hastalıkların patofizyoloji süreçleri ve dejenerasyon temellerinin henüz tam anlaşılmadığını ortaya koymaktadır. Araştırma grubumuzun son yıllarda yaptığı çalışmalar, özellikle dejenerasyonun fibrozis bileşenini daha iyi anlamayı hedeflenmekte, fibrozisi durdurmayı amaçlayan yeni tedavi hedeflerini keşfetmeye yöneliktir. Konuşma sunumu, bu yeni aracı ve yollara ilişkin yeni sonuçları içermektedir.

Kas hastalıklarının tedavisine yönelik tüm tedavi yaklaşımlarının rasyonel bilimsel temellere ve bilimsel kanıtlara dayalı neden-sonuç çerçevesinde değerlendirilmesi gereklidir. Bu noktada bilim insanları, gerçek bir rasyonel tedavinin peşinde araştırmalarını sürdürürken, hasta ve aileleri için zaman aynı hızda geçmemektedir.

07 Ekim 2016, Cuma

11:00-12:30 Gen Tedavisi

Diyabet tedavisinde inkretin tabanlı gen tedavi stratejileri

Salih Sanlioglu - Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Özet:

Ağızdan alınan glukozun damardan verilen glukozla oranla pankreas beta hücrelerinden insulin sekresyonunu arttırmasına inkretin etkisi denir. Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) pankreas beta hücrelerinden glukoz indüklü insulin sekresyonunu tetikleyerek insulinotropik etki gösteren bir inkretin hormonudur. Bu hormon pankreas delta hücrelerinden somatostatin salınımını tetikleyerek alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılar. Ek olarak, iştah kaybı, gıda alımının azalması ve gastrik boşaltımın yavaşlamasıyla oluşan kilo kaybının dışında, myokardiyal performansın artması, infark alanının daralması ve Tip 2 Diyabet (T2DM) hastalarında endotelial fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkiler sergiler. Bunların haricinde GLP-1 hormonunun beta hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını tetiklemek, beta hücre apoptozunu engellemek gibi fonksiyonları da vardır (1).

İnkretin yanıt yetmezliği (%60 oranında bir düşüş) T2DM hastalarında görülen en temel bozukluklardan biri olduğundan, GLP-1 gen nakli yoluyla bu yetmezliğin giderilmesi cazip bir deneysel gen tedavi metodu olarak karşımıza çıkar. İlk yıllarda pankreasa direkt olarak etkin bir biçimde gen transferi yapılması konusunda karşılaşılan teknik zorluklar, GLP-1 aracılı in vivo gen transfer çalışmalarının başarısını oldukça sınırlamıştı. Son zamanlarda gen aktarımı için yeni tekniklerden ve farklı gen transfer vektörlerinden faydalanmaya yönelik çabalar sayesinde, Tip 2 Diyabet (T2DM) deney hayvan modellerinde GLP-1 gen naklinin başarısı daha gerçekçi ortaya konabilmiştir (2).

Sonuç olarak, yeni yapılan gen terapi çalışmaları ile GLP-1 peptid ve analoglarının glukoz toleransının gelişmesi, hipergliseminin düşürülmesi, iştahın baskılanması ve gıda alımının azalmasına bağlı olarak ağırlık kaybına sebep olması gibi birçok klinik faydaları deney hayvan modellerinde de tekrarlanabilmiştir. Bunun yanında, GLP-1 odaklı gen terapisi insülin duyarlılığının yanında, uygulama yapılan deneklerde

adipokin profillerinde bariz değişimlere yol açarak obezite indüklü T2DM ile ilişkili abdominal ve hepatik yağlanmayı da azaltmayı başarmıştır. Proje desteği: TUBITAK-112S114

Referanslar:

1. Tasyurek H, Altunbas H, Balci M, Sanlioglu S, Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014. 30(5): p. 354-71.
2. Tasyurek M, Altunbas H, Canatan H, Griffith T, et al., GLP-1-mediated gene therapy approaches for diabetes treatment. *Expert Rev Mol Med*, 2014. 16: p. e7.

07 Ekim 2016, Cuma

13:45 - 15:00 Genetik Hastalıklarda Tedavi

Mukopolisakkaridozlarda Enzim Replasman Tedavileri

Dr. Burcu Öztürk Hişmi

Mukopolisakkaridozlar (MPS), glikozaminoglikanların (GAG) yıkımındaki kalıtsal hatalar sonucunda gelişen bir grup lizozomal depo hastalığıdır. Eksik olan enzime göre dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat, kondroitin sülfat ya da hyaluronik asit gibi GAG molekülleri tek başlarına ya da kombine olarak lizozomlarda birikmeye başlarlar. Sonuçta hastalarda, enzim eksikliğinin derecesine göre değişen hızda ve ağırlıkta, ilerleyici doku ve organ hasarı oluşmaktadır. Bugüne 11 farklı enzimin eksikliği ile ilişkilendirilmiş 8 klinik sendrom tanımlanmıştır: MPS-I (Hurler, Scheie, Hurler/Scheie), MPS-II (Hunter; ağır ve attenüe), MPS-III (Sanfilippo; IIIA, IIIB, IIIC, IIID), MPS-IV (Morquio; IVA, IVB), MPS-VI (Maroteaux-Lamy), MPS-VII (Sly), MPS-IX (Natowicz).

Enzim yerine koyma tedavisi (ERT) ilk kez 25 yıl önce Gaucher hastalığı için geliştirilmiş ve bunu Fabry Hastalığı ve MPS-I izlemiştir. Günümüzde, MPS-I, MPS-II ve MPS-VI için 10 yıldır ERT uygulanmaktadır ve son olarak bu gruba MPS-IVA eklenmiştir (Tablo 1). Hurler Sendromu (MPS-IH) için standart tedavi yaklaşımı hematopoetik kök hücre naklidir, diğer üçü için ise ERT ilk seçenektir. Her bir hastalığa ve uygulanan enzime göre değişmekle birlikte, ERT ile idrar GAG düzeylerinde azalma, karaciğer ve dalak boyutlarında belirgin küçülme, solunum fonksiyonlarında, fiziksel dayanıklılıkta ve büyüme hızında iyileşme görülmektedir. Tanı ne kadar erken konulursa, ERT'ye yanıt o kadar iyi olmaktadır.

Hastaların multidisipliner bir ekip tarafından yakından izlenmesi (çocuk metabolizma hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, kardiyolog, ortopedist, beyin cerrahı, KBB uzmanı, odyolog, fizyoterapist, konuşma terapisti, vb) ve gerekli destek tedavilerin zaman kaybedilmeden uygulanması (atlanto-aksiyel instabilitenin cerrahi olarak fikse edilmesi, spinal basının kaldırılması, adenoidektomi, uyku apnesi için CPAP temini, işitsel rehabilitasyon, vb) hayati önem taşımaktadır.

İntravenöz olarak uygulanan enzimler, kan beyin bariyerini geçemedikleri için kognitif yıkımı engelleyemezler, bu nedenle S.S.S. tutulumu olan tiplerde intratekal ERT uygulamaları geliştirilmeye çalışılmaktadır (MPS-I, MPS-II, MPS-III). ERT'nin, kemik, göz, kalp bulguları üzerindeki etkilerinin de idealden uzak olması, hedefe yönelik ilaç uygulamaları

(implante edilebilen cihaz aracılı, polimerik nanopartiküller ile vb.) ve gen tedavileri de araştırmaların devam ettiği diğer alanlardır.

Tablo. Enzim replasman tedavisi uygulanabilen MPS tipleri

Hastalık Adı	İlgili Sendrom	Eksik Enzim	Gen	Kahtım şekli	Rekombinant Enzim Molekülü	Doz	FDA onay tarihi
MPS-IH	Hurler (ağır)	α -L-İduronidaz	<i>IDUA</i>	OR	Laronidase [Aldurazyme®]	0,58 mg/kg (100Ü/kg) Haftada bir	2003
MPS-IS	Scheie (hafif)						
MPS-IH/S	Hurler/Scheie (ara)						
MPS-II	Hunter	İduronat-2-sülfataz	<i>IDS</i>	XR	Idursulfase [Elaprase®]	0,5 mg/kg Haftada bir	2006
MPS-VI	Maroteaux-Lamy	N-Asetil galaktozamin-4-sülfataz (Arilsülfataz B)	<i>ARSB</i>	OR	Galsulfase [Naglazyme®]	1 mg/kg Haftada bir	2005
MPS-IVA	Morquio-A	N-Asetil galaktozamin-6 sülfataz	<i>GALNS</i>	OR	Elosulfase alfa [Vimizim®]	2 mg/kg Haftada bir	2014

07 Ekim 2016, Cuma

13:45 - 15:00 Genetik Hastalıklarda Tedavi

Anjioödem Patofizyolojisi ve Tedavi Yaklaşımları

Erkan Koparır

Anjioödem, çeşitli patolojik mekanizmaların neden olduğu deri veya doku mukozası altında lokalize inflamatuvar olmayan ödemi tanımlar. Bu fenotipin çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur. Bu sunumuzda, ürtikerin eşlik etmediği, allerjik olmayan, kalıtsal ve kazanılmış tipleri bulunan anjioödem grubunun patofizyolojisini ve güncel tedavi yaklaşımlarını inceleyeceğiz.

Bu grup anjioödemde, C1-inhibitor eksikliği (C1-INH gen mutasyonları ile ilişkili ve C1-INH gen mutasyonları ile ilişkili olmayan), FXII geni mutasyonları ve anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitör ilaçları neden olabilmektedir. Histamin ve bradikinin mediatörleri bu hastalığın patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Aydınlatılan patofizyoloji ışığında günümüzde rekombinant C1-INH başta olmak üzere, bradikinin reseptör blokörleri, plazma kallikrein inhibitörleri güncel tedavi yaklaşımları olarak kullanılmaktadır.

07 Ekim 2016, Cuma

13:45 - 15:00 Genetik Hastalıklarda Tedavi

Serebrotendinöz ksantomatozis tanısı ve güncel tedavi yaklaşımları

Gözde Yeşil

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX), çeşitli dokularda kolestanol birikimine yol açan sterol 27-hydroxylase isimli safra asidinin eksikliği ile karakterizedir. Bu enzim 2q35 bölgesinde yer alan CYP27A1(606530) geni tarafından kodlanır. Günümüze kadar hastalıkla ilgili 50'den fazla farklı mutasyon rapor edilmiştir. CTX, farklı doku ve organlara ait geniş bir klinik bulgu spektrumuna sahiptir. Kronik infantil diyare, bilateral juvenil katarakt, tendon ksantomları, polinöropati ve progresif nörolojik bozukluk bunlara örnektir. Daha nadir olarak, koroner arter ve karotis damar hastalığı, akciğer ksantomları, osteoporoz, hipotiroidi ve atrial septal hipertrofi görülebilir.

CTX'in tahmini prevalansı **1/70.000** ile **1/20.000** arasındadır. Bu prevalans ışığında, Türkiye'deki hasta sayısının da **1.110** ila **3.900** olduğu tahmin edilmektedir. Buna rağmen, tanı alan olgu sayısı oldukça azdır. Bilinirliğinin düşük olması ve klinik bulgularının değişkenliği nedeniyle tanı yıllarca gecikebilmektedir. Ortalama tanı yaşı 35,5'tir ve tanı konduğunda hastaların çoğunda şiddetli, maluliyet yaratıcı ve sıklıkla geri dönüşsüz nörolojik hasar vardır. Kliniğimizdeki takip edilen 4 hastanın tanı alma yaşları ise en erken 6 en geç tanı ise 18'dir. Bu hastaların hepsinde kronik ishal en erken bulgu idi. Kliniğe başvurduklarında nörokognitif gerilik hepsinde hafif derecede, katarakt ise dört hastanın ikisinde mevcuttu. Xantom ise hiçbirinde gelişmemişti. Adölesan/genç erişkin bireylerde başlayan hastalardaki tendon ksantomlarının görülme sıklığı %69'dur. Yetişkin bireylerde demans, davranış bozukluğu, ataksi, entelektüel gerilik, nöbet, epilepsi ve parkinsonizm gibi progresif nörolojik disfonksiyonların görülme sıklığı ise %50'den fazladır.

Neonatal dönemde başlayan CTX hastalarında kolestaz ve karaciğer disfonksiyonu semptomu yaygındır. İnfantil dönemde kronik diyare görülme sıklığı hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Göz bulguları tipik olarak ilk dekada ortaya çıkar, nadir olarak 5 yaşından önce görülebilir. Ayırıcı tanıda hiperkolesterolemi tip II, lökodistrofiler, Niemann-Pick hastalığı tip C, diğer safra asit sentezi ve konjugasyonu bozuklukları, diğer hiperlipidemiler, sitosterolemi, Smith Lemli Opitz Sendromu, Wolman hastalığı/Kolesteril ester depo hastalığı (CESD), ksantomlar düşünülebilir.

Mignari şüphe endeksi ise, CTX'in erken tanısı için kullanılan bir indekstir. İnatçı diyare, presenil katarakt, tendon ksantomları ve nörolojik anormallikler gibi dört kriterden ikisinin hastadaki mevcudiyeti, tanı amaçlı testlerin yapılması için yeterlidir. Bu hastalık tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan, bir kriter varlığı da test için makul kabul edilmektedir.

Hastalığın biyokimyasal tanısında; kanda kolestanola bakılır, Kolesterol/kolestanol oranı, tek başına kolestanolun ölçümünden daha iyi bir belirteçtir.

Tanı sonrası değerlendirmede polinöropati takibi açısından EMG, kardiyovasküler anomaliler açısından EKO ve EKG, serum lipid düzeyleri, osteoporoz takibi için ise kemik ölçümü yer alır.

CTX hastalığı tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan erken tanı büyük önem taşır. Uzun dönem Kenodeoksikolik asit (CDCA) replasmanı ile safra asit sentezinin ve BOS-serum kolestanol seviyesinin normale döndürdüğü ayrıca nörokognitif bozukluklarda ve osteoporoz gibi diğer bulgularda iyileşmenin gözlemlendiği belirtilmiştir. CDCA'nın yanısıra HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, LDL aferezi, Coenzim Q10 denenmiş tedaviler arasındadır.

07 Ekim 2016, Cuma

13:45 - 15:00 Genetik Hastalıklarda Tedavi

Tıbbi Genetikçinin Tedavi Belirlenmesi ve Yönetimindeki Yeri

Dr. Atıl Bişgin - Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı & Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi (AGENTEM), Adana

İnsan Genom Projesi sonrası gelişen modern tıbbın en önemli bilim dallarından birisi de Tıbbi Genetik'tir. Bu sayede artan genomik ve hastalık ilişkilerini irdeleyen çalışmalar, eskiden beri kullanılan ancak doğru tanımlanamayan spesifik mekanizmaların ve birçok hastalığın etyopatogenezin tam olarak çözülmesini sağlamıştır. Bu noktada klinik ile laboratuvarı birleştiren Tıbbi Genetik anabilim dalları klinik genetik yaklaşımlarla hem hastalıkların altında yatan klinikopatolojik durumların tespitini genetik testlerle yapabilmekte hem de bu hastaların sağaltımını yapma yükümlülüğünü üstlenmiştir.

Bugün için tüm insanlık tarihinde bilinen tüm hastalıkların neredeyse üçte biri genetik temellere dayanmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkların tanısının doğru şekilde konması ve altında yatan mekanizmaların açıklanması özellikle de hastalıkların tedavisi için yeni alternatiflerin geliştirilmesi için çok önemlidir. Bütün olarak bakıldığında Tıbbi Genetik uzmanlık alanı genetik hastalıkların tamamını kapsar gözükmele birlikte aslında iş yükünün büyük çoğunluğunu nadir hastalıklar oluşturmaktadır. Nadir hastalıklardan yola çıkıldığında ise Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı örneğinde olduğu gibi Klinik Genetik Polikliniğinde pediatrik yaş grubu için ortalama dosya süresi 7,6 yıl iken, erişkin vakalarda bu süre 11,2 yıl gibi çok uzun süreye çıkmaktadır. Buda aslında Tıbbi Genetikçilerin omuzlarına yüklenen büyük yükü göstermektedir. Biz Tıbbi Genetikçiler olarak hem hastaların doğru tanı almalarını sağlamakla hem de bu hastalığın görüldüğü aileleri bütün olarak ele alıp sağaltmakla yükümlü bir hekim grubuyuz.

Ülkemizde özellikle akraba evliliğinin de yüksek oranda görülmesinin etkisiyle özellikle metabolik hastalıkların genetik polikliniklerinde mutlaka klinik değerlendirmeye alınması gerekmektedir. Metabolik hastalıklar genetik ve klinik olarak heterojen bir grup olması nedeniyle yoğun moleküler test istemleri yapılan hastalıklar olup tanı alan ailelerde diğer aile fertlerinin durumlarının tespiti ve olası ilaç tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

Genetik Hastalıkların tedavisinde sadece son 5 yıl içerisinde rutin uygulamalara giren birçok yeni ilaç olmuş, ancak bunların klinik uygulamaları konusunda ise diğer branş hekimlerinin ciddi çekinceleri nedeniyle rutin uygulamalarda gecikmeler yaşanmaktadır. Buradaki sorunlar diğer branş hekimlerinin bu nadir hastalıklar konusunda olan bilgi eksiklikleri, moleküler genetik tanı testlerinin yorumlanmasındaki sıkıntılar, mevcut sağlık politikaları ve bu ilaçların sosyal sistem üzerindeki maddi yükü şeklinde sıralanabilir. Burada Çukurova Üniversitesi örneğinden yola çıkarak hasta ve ailesinin bir bütün şeklinde ele alınıp sağaltımı, ilaç tedavilerinin ve gerekli ise nutrisyonel tedavilerinin düzenlenmesinde izlenen yolları belli bir uygulama algoritması şeklinde sunulmuştur.

Bu hastalıkların bazılarında sağlık uygulama tebliğine göre ödeme kriterleri net olmakla birlikte, Tıbbi Genetikçiye asıl düşen yükümlülük arada kalan vakalarda moleküler testin yorumlanması ve hangi bireyde esas tedavi endikasyonunun olacağı hususunda yönlendirici hekim olarak görev almasıdır. Tabii ki buradaki yükümlülük sadece ilaç tedavileri için değil, gerekli olduğu durumlarda (immün yetmezlik örneği üzerinden komisyon değerlendirmeleri ve hasta tedavi raporlarının düzenlenmesi örnek üzerinden anlatılmıştır) tespit edilen genetik etyolojiye göre kemik iliği transplant endikasyonu doğmaktadır. Günümüzde uygulanacak cerrahi tedavi seçenekleri için bile artık Tıbbi Genetikçi merkezi bir konumdadır.

Bütün bunların ötesinde çok nadir olmakla birlikte ülkemiz sosyal sağlık sigortası tarafından karşılanarak rutin uygulamaları birçok ülkede başlamış gen ve hücre tedavileri alan hasta örnekleri de sunumda yapılması gerekenlerle birlikte verilmiştir. Burada yönlendirme ve hatta bunlar için ülkemiz genelinde merkezlerin oluşturulması da biz Tıbbi Genetikçilerin sorumluluklarındandır.

Genel olarak bakıldığında genetik temeli olan hastalıklarda ve özellikle de nadir hastalıklar sınıfında yer alan hastalıklarda tedavi seçenekleri gün geçtikçe artmaktadır. Farmasötik firmalar da bu alanda araştırma geliştirmelerini yoğunlaştırıp her yıl birçok yeni ilacı rutin hasta kullanımına sunmaktadır. Tıbbın en genç ve en dinamik branşı olan Tıbbi Genetik bu nedenle ana hizmet sunduğu hasta grubunda artık tanıdan da öte yenilikçi tedavileri başlayan bir branş haline gelmiştir.

07 Ekim 2016, Cuma

16:30-18:00 **Biyoinformatik**

Kişiye özgü genetik ve somatik varyasyonlara dayalı hedeflenmiş tedavi belirlemek için kullanılan biyoformatik yöntemler

Uğur Sezerman

Kişiye özgü genetik ve somatik varyasyonlara dayalı hedeflenmiş tedavi belirlemek için kullanılan biyoformatik yöntemler

Yeni nesil dizileme teknolojilerindeki gelişmelerle hastalık etiyojisinin ve kişiye özel hastalık oluşum mekanizmalarını çalışmak için çok önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Özellikle kanserde tümör ve kan dan elde edilen DNAların dizilenmesi ile tümör spesifik somatik değişimleri ve kopya sayısı değişimlerini elde etmek mümkün olmaktadır. Bu konuşmada bu veriler kullanılarak hastada hangi yolakların etkilendiğini belirlemek için geliştirdiğimiz yöntemler özetlenecektir. Somatik değişimler ve kopya sayısı değişimleri protein protein etkileşim ağlarına haritalanıp bu ağlarda hastalıkta en çok etkilenen aktif alt ağlar bulunmaktadır. Bu ağlarda etkilenen yolaklar belirlenip bunların kanserle olan ilişkisi ve kişiye özel hastalık oluşum mekanizması analiz edilmektedir. Konuşmada bu metodun farklı glioblastoma ve meme kanseri hastalarına uygulamaları da anlatılacaktır.

07 Ekim 2016, Cuma

16:30-18:00 **Biyoinformatik**

Otizm için gen keşfi ve genetik profilin fenotip ile ilişkilendirilmesi

Ercüment Çiçek

Otizm, genetik mimarisinde yaklaşık bin geni barındıran, geniş bir spektrumda semptomlar gösteren, karmaşık bir sinirsel gelişim rahatsızlığıdır. Günümüzde sadece 65 civarında gen otizm ile ilişkilendirilebilmiştir. Gen keşfi üzerinde yoğun araştırma faaliyeti yürütülmesine rağmen, otizm genlerini belirleyen de novo mutasyonların nadir görülmesi süreci yavaşlatmaktadır. Yine bu veri yetersizliği, gen tahminleme algoritması geliştiren araştırmacıları, kişisel analizler yapmak yerine, geniş hasta grupları üzerinde analiz yapmaya ve tüm grup için ortalama bir cevap aramaya itmiştir. Oysa her otizm hastası spektrumun farklı bir noktasında yer alır. Bu konuşmada önce var olan otizm gen keşfi algoritmaları ve bunların kısıtları üzerinde durulacaktır. Daha sonra su an üzerinde çalıştığımız, biyolojik ağlar ve bilgi yayma teknikleri kullanarak, kişiselleştirilmiş gen keşfi ve fenotip tahminlemesi yapan algoritmalar anlatılacak ve ilk sonuçlar sunulacaktır.

07 Ekim 2016, Cuma

16:30-18:00 **Biyoinformatik**

Bilimsel Çalışmalarda Örneklem Seçimi ve Tahmini Relatif Risk Hesaplaması

Sinem Yalçıntepe

Araştırılmak istenen bir olayla ilgili evrenden, belli kurallara göre seçilmiş, evreni temsil ettiği varsayılan küçük bir küme örneklem olarak adlandırılır. Örneklem evreni oluşturan varlıkların alt parçalarından oluşur. Örneklem evrenin bir parçası olup hem araştırma, hem de istatistiksel bakımdan büyük önem taşır. Örneklemin en önemli özelliği yansız ve temsili olmasıdır. Örneklem seçilirken, örneklemin temsil yeteneği taşımasına ve yeterli büyüklükte olmasına dikkat etmek gerekir. Örneklem seçilerek yapılan araştırmalar zaman ve maliyet yönünden ekonomik olduğu gibi, çoğu zaman da bütün evrenin incelenmesiyle elde edilen sonuçlar kadar geçerli, sağlıklı ve güvenilir olabilir.

Örnekleme Yöntemleri

- ***Olasıksız örnekleme yöntemleri***

- Gelişigüzel örnekleme
- Kota Örnekleme
- Amaçlı Örnekleme

- ***Olasılıklı örnekleme yöntemleri***

- Basit rastgele örnekleme
- Tabakalı rastgele örnekleme
- Küme örnekleme

- Sistemik örnekleme Örneklem Büyüklüğü Saptanırken Kullanılan Formüller: - Hedef kitledeki birey sayısı bilinmiyorsa $n = \frac{t^2pq}{d^2}$ - Hedef kitledeki birey sayısı biliniyorsa $n = \frac{N t^2pq}{d^2 (N-1) + t^2pq}$ Formüllerde; N : Hedef kitledeki birey

sayısı n : Örneklem alınacak birey sayısı p : İncelenen olayın görülüş sıklığı (gerçekleşme olasılığı) q : İncelenen olayın görülmeyiş sıklığı (gerçekleşmeme olasılığı) t : Belirli bir anlamlılık düzeyinde, t tablosuna göre bulunan teorik değer d : Olayın görülüş sıklığına göre kabul edilen ? örneklem hatasıdır. **Tahmini Relatif Risk** Epidemiyolojide neden-sonuç ilişkisi analitik araştırmalarla (Kesitsel, Vaka-kontrol, Kohort) incelenir. Araştırmanın tipine göre kullanılan ölçüt farklılık gösterir. Etken ile sonuç ilişkisi, kesitsel araştırmalar ve vaka-kontrol tipi çalışmalarda “Odds Oranı (OR)”, kohort tipi araştırmalarda “Görel Risk (RR)” ve bu değerlere ait güven aralıklarının hesaplanması ile araştırılır. Vaka Grubu Kontrol Grubu Toplam

Etken (+) A C A+C Etken (-) B

D B+D Toplam A+B C+D A+B+C+D

Bu tablodaki değerler A : Vaka grubunda etken'e maruz kalan bireyler B : Vaka grubunda etken'e maruz kalmayan bireyler C : Kontrol grubunda etken'e maruz kalan bireyler D : Kontrol grubunda etken'e maruz kalmayan bireyler * Vaka grubunda etken'e maruz kalma oranı : $A / (A+B)$ * Kontrol grubunda etken'e maruz kalma oranı : $C / (C+D)$ * Vaka grubunda etken'e maruz kalmama oranı : $B / (A+B)$ * Kontrol grubunda etken'e maruz kalmama oranı : $D / (C+D)$ * Vaka grubunda Odds Oranı : $A/(A+B) / B/(A+B) = A/B$ * Kontrol grubunda Odds Oranı : $C/(C+D) / D/(C+D) = C/D$ * **Tahmini Relatif Risk (Odds Oranı) : $(A/B) / (C/D) = (A*D) / (B*C)$**

07 Ekim 2016, Cuma

16:30-18:00 **Biyoinformatik**

GOPred: Birleştirilmiş Sınıflandırma ile gen ve mutasyon işlevi öngörüsü

Rengul Atalay

Proteinlerin işlevlerinin belirlenmesi işlemsel biyoloji açısından oldukça önemli bir konudur. İnsan genomunda eğer yaklaşık 20000 gen olduğunu varsayarsak, proteinlerin işlevleri ve karşılıklı ilişkilerinin değişik kombinasyon sayısı milyonları bulabilmektedir. Ayrıca bu genlerin her nonsinonim polimorfizmleri değerlendirildiğinde bu rakamı tahmin etmek bile güçleşmektedir. Bu bağlamda gen dizilerinden proteinlerin polimorfik işlevlerinin öngörülmesi moleküler patolojilerin açıklanabilmesi için önemli bir konudur. Özellikle kompleks gen hastalıklarının moleküler patolojisinin anlaşılmasında, mutasyon sonrası proteinlerin hangi yeni işlevleri kazandıkları veya hangi işlevlerini kayb ettikleri bilişimsel yöntemlerle öngörülebilir. Bu konuşma kapsamında GOPred aracının protein işlev öngörü yöntemi açıklanacak ve örnek olarak otizm hastalığı mutasyon-işlev analizi anlatılacaktır.

08 Ekim 2016, Cumartesi

09:00-10:30 Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik

Kromozom anomalilerin tanısında klasik ve yeni testlerin akılcı kullanımı

Birsen Karaman

Son 40 yılda kromozom anomalilerinin tanısında, teknolojik gelişmelere paralel olarak uygulanan yeni teknikler sayesinde tanı hassasiyeti megabazlardan (Mb) kilobazlar (kb) düzeyine yükselmiştir. Sitogenetik, moleküler sitogenetik ve aCGH/mikroarray teknikleri bugün birbirini tamamlayıcı teknikler olup klinik endikasyona uygun seçim, kombinasyon ve zamanlamayla iş gücünün ve ülke kaynaklarının doğru ve akılcı kullanımının yanı sıra hasta ailelerinin de doğru bilgilendirilmesi ve gereksiz umutlar verilmemesi sağlanabilecektir. Bu konuda ülkemiz için uygun algoritmaların geliştirilmesi gerekmektedir ve bu sunumda deneyimlerimiz paylaşılarak tartışma ortamı oluşturulacaktır.

08 Ekim 2016, Cumartesi

09:00-10:30 **Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik**

Kompleks kromozom anomalilerinde prenatal ve postnatal yaklaşımlar

Gülay Ceylaner

Kromozom anomalileri, kromozomların sayı veya yapılarında meydana gelen değişikliklerdir. Gebelik kayıplarının yaklaşık %50'sinde, tüm canlı doğumların %0.5-1'inde kromozom anomalisi gözlenir. Kromozom anomalilerinin klinik değerlendirilmesi prenatal, postnatal ve düşük materyalinde farklılıklar göstermektedir.

Postnatal değerlendirme ve düşük materyalinin değerlendirilmesi klinik bulgularla birlikte yapıldığı için daha az belirsizliklerle doluyken, prenatal tanıda yaklaşım farklıdır. Bazı anomalilerin klinik sonuçları çok iyi bilindiği için değerlendirirken sıkıntıya yol açmamaktadır. Sık görülen anoploidiler (Down sendromu, Turner sendromu vb) bunlardandır. Ancak bazı tespit edilen değişikliklerin yaratacağı klinik tablo net olmayabilmektedir. Bu durumda fetüsün viabilitesi, etkilenme ihtimali ve etkilenen fetüsün hangi oranda etkileneceği konusunda yorum yapılabilmesi ve aileye bilgi verilmesi gerekmektedir. Bu durumda öncelikle konu ile ilgili farklı veri bankaları ve literatür taraması yapılmaktadır. Ancak bu da genellikle yeterli olmamaktadır. Özellikle etkilenme ihtimali olan fetüste USG bulgusunun olup olmadığının değerlendirilmesi çok önemlidir. Ama bazen USG'de saptanan bir bulgu olayın daha da belirsizleşmesine yol açmakta, USG'de bulunan değişikliğin kromozomal değişiklikle ilişkisi var mı yoksa tesadüfi bir birliktelik mi olduğu sorusu gündeme gelmektedir.

Klasik kromozom analizi yöntemi ile 2-3 milyon bazdan daha büyük değişiklikler saptanabilmektedir. Yeni gelişen teknolojiler ile moleküler yöntemlerin devreye girmesi ile çok daha küçük değişiklikler saptanabilmekte ve klasik yöntemlerle saptanamayan uniparental dizomi gibi bazı değişiklikler de yakalanabilmektedir. SNP array yöntemi bunlardandır. Tüm klinik branşlarda bu yeni teknolojilerin kullanımı her geçen gün artmaktadır. Ancak özellikle prenatal tanıda bu yöntemlerin kullanılması hem tanı koyma yüzdelerimizi artırmakta hem de gereğinden fazla tanıya (over-diagnose) yol açmaktadır. Saptanan değişikliklerin klinik anlamı bazen net olamamaktadır. Bu durumda anne baba ve fetüsten birlikte değerlendirme

tercih edilmektedir. Bu şekilde değerlendirildiğinde fetüste var olan ve polimorfizm mi mutasyon mu karar veremediğimiz bazı değişikliklerin, anne babada var olup olmadığına bakılmakta ve bu yolla fetüsteki de novo değişiklikler tespit edilmektedir. Bazen anne baba ile testlerin yapılması da yorumlama için yeterli olamayabilmektedir.

İster kompleks ister daha basit olsun kromozom değişikliklerinde hastalık oluşabilmesi için ya klinik önemi olan madde kaybı, madde artışı, pozisyon etkisi, bir genin kırılması, iki genin füzyonu (genellikle kanserlerde daha ön plandadır) yada uniparental dizomi gibi bir sorun oluşması gerekmektedir. Kromozom değişikliğinin tespit edilmesi her zaman bu sorunların oluşup oluşmadığının tespiti için yeterli değildir. Ancak kromozom kromozom ve bölge bölge kromozomlar ile ilgili genel bilgilere hakim olunması özellikle sık görülen olayların yorumlanması için gereklidir. Hangi kromozomların uniparental dizomisinin kliniğe neden olacağı, hangi tip markerlarda hangi kromozomların olasılıklarının yüksek olduğu gibi klasik kitap bilgileri birçok hastanın aydınlatılmasında anahtar rol oynamaktadır.

Bu sebeple prenatal tanı zamanla yarışılan, bazen net bilgilere ulaştığımız ama bazen gerçekten yorumlarken çok zorlandığımız ve yüzdelerle konuşabildiğimiz genetiğin en stresli alanlarından. Fetüsün ve anomaliye yol açan değişikliğin çok iyi değerlendirilmesi ve tek gen hastalıklarında da kromozomal değişikliklerde de aileye somut bilgiler verilebilmesi gerekmektedir. Ancak o zaman sonraki gebelik için de bir plan yapılabilecek ve gerekirse PGD (Preimplantasyon genetik tanı) önerilebilecektir.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Türkiye’de Dismorfolojinin Tarihçesi

Prof. Hülya Kayserili, MD.PhD. - Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi , Tıbbi Genetik AD.

Dismorfoloji, 1960lı yıllarda, John Wayne Smith (1926-1981) tarafından, interdisipliner bir bilim dalı olarak, embriyoloji, klinik genetik ve pediatriinin kavram, bilgi ve tekniklerini kullanan ve normal morfogeneze den sapmaları inceleyen klinik dal olarak konumlandı. ‘*Konjenital anomalili bir çocuğu değerlendiren her hekim en azından bir süreliğine dismorfologdur*’ sözü bir çok klinisyeni yüreklendirse de, bu alana adanmışlığı olan kişilerin sayısı son 50 yılda hiç bir zaman 200-300 kişiyi aşmamıştır. Dr. J.W. Smith’in özgün, temel kitabının (*Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation*; 7. baskı) ardı sıra bir çok dismorfologun klasikleşmiş kitapları (*Syndromes of the Head & Neck*), veri tabanları (*LMD, POSSUM, vb*), süreli dergiler ve araştırma makaleleri ile dismorfolojinin kapsamı zenginleşti, diğer klinik disiplinlerle ortak paylaşımları arttı. Jon Morton Aase , Bob Gorlin, Robin Winter , Micheal Baraitser, Dian Donnai, Jill Clayton-Smith ve Raoul Hennekam bu alana etkin katkıları ile bilinmesi ve her zaman anılması gereken kişilerdir. Burada ismini anamadığımız, dismorfoloji klinik disiplinine katkıları olan onlarca kişinin yanısıra, 1990 sonrası moleküler dismorfoloji alanında çalışmaları olan çok sayıda bilim adamı vardır.

Türkiye’de dismorfoloji alanında dünya ile eş zamanlı hangi gelişmeler oldu diye baktığımızda, karşımıza çıkan ilk kişi Dr. Burhan Say (1923-2014) olacaktır. *Say, Barber-Say, Barber-Say-Biesecker ve Say-Meyer sendromları* ile dünya literatüründe yerini alan hocamızın, 1968’de Hacettepe’de kurduğu Genetik bölümünde yıllar içinde birçok ardılları yetişmiştir. Dismorfoloji alanına gönül vermiş en yakın takipçisi Dr.Sevim Balcı, uzun yıllar aktif çalışmış, gençleri yüreklendirmiş ve tanınırlığımızı yeni tanımladığı fenotipler ve sınırsız fotoğraf arşivi ile arttırmıştır. Dr.Asım Cenani ise aynı yıllarda Münster, Almanya’da genetik eğitimini tamamlayan, dünya literatürüne *Cenani-Lenz sendromu* ve birçok klinik çalışması ile katkı sunan kişidir. Dr.Memnune Yüksel-Apak Saint-Louis üniversitesinde başlayan genetik eğitimini, Ankara Tıp fakültesi ve İstanbul Tıp fakültesi genetik bilim dallarını kurarak sürdürmüş ve her zaman dismorfoloji alanına gönül verenlerden olmuştur. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı (1931-2005) John Hopkins, ABDde eğitimini tamamladıktan sonra, Ankara Tıp Fakültesinde çalışmalarını devam ettirmiş ve genetik epidemiyoloji örneği diyebileceğimiz

çok sayıda çalışma yürütmüştür. Çok erken yaşlarda kaybettiğimiz, dismorfoloji alanına *Tükel sendromunu* tanımlayarak katkı sunan Dr.Turgut Tükel (1961-2006) ve klinik dismorfoloji alanında birçok özgün çalışması olan Dr. Murat Derbent'in (1964-2014)de dismorfoloji geçmişimizde önemli yerleri vardır.

Dr. Gönül Oğur *Zlotogora-Oğur sendromu* ile, Dr.Beyhan Tüysüz ise çok sayıda sendromun tanımlanmasında, genlerinin klonlanmasında etkin rolü ile bu alana katkıları olan ve halen aktif çalışan dismorfologlardır. Dr.Hülya Kayserili frontonazal displaziler(FND), Moebius sendromu, ekstremite anomalileri ve prenatal-fetal genetik konularında çok sayıda çalışma yürütmüş, *ALX-4* ilişkili FND fenotipi alanında yetkin kişi konumunda olan, *İstanbul Dismorfoloji Günleri* sempozyumunu geleneksel hale getirerek Türkiye'nin dismorfoloji alanında tanınmasına ve uluslararası işbirliği-ortaklıklar ağının genişlemesine katkıda bulunmuştur. Dr. Ferda Perçin bu disipline gönül verirken, katkılarını moleküler dismorfoloji alanında da etkinleştirmiş, *Perçin-Malik sendromu* ve moleküler etyopatogenezini tanımlama fırsatını yakalayarak tıp literatüründeki yerini almıştır. Dr.Munis Dünder, *Dünder sendromu* ile dismorfoloji literatürüne katkıda bulunmuştur. Dr. Yasemin Alanay iskelet displazileri alanında çalışmalarını yoğunlaştırırken, Osteogenezis İmperfekta'nın otozomal çekinik formlarından birinin kliniğini ve genini tanımlamış, ve dismorfoloji alanında nadir tek gen sendromlarının tanısı, genlerinin klonlanmasında etkin ve aktif katkı sunmaya devam edenlerden (*serebro-fasiyo-torasik sendrom* gen lokalizasyonu ve klinik detaylandırılması vb) olmuştur.

Moleküler sendromoloji alanında Dr.Nurten Akarsu öncü rol üstlenmiş ve ondan fazla sendromun moleküler etyopatogenezinin aydınlatılmasını sağlamıştır. Ersan Kalay, PhD moleküler sendromoloji alanına yoğun emek ve katkı sunan bir diğer öğretim üyesidir ve beşten fazla sendrom geninin klonlanmasında etkin olmuştur. Yurtdışında çalışmalarını sürdüren klinik-moleküler dismorfolog olarak tanımlayacağımız Dr. Mustafa Tekin'in de *KBG*, *3MC sendromları* vb birçok sendromun moleküler etyopatogenezinin aydınlatılmasında katkıları çok değerlidir. Bu kısa tarihçede ismini sayamadığımız bir çok hekim ve PhD klinik hizmet ve laboratuvar çalışmaları ile dismorfoloji alanına bilimsel katkıda bulunmuşlardır.

2005 sonrası ivme kazanan gen klonlaması, fonksiyonel ve model organizma ile ekspresyon çalışmaları, dismorfoloji pratiğinde yeni yönelimin *reverse dismorfoloji* olarak tanımlanmasına neden olmuş ve genç genetikçilerin kendilerini konumlandığı bir alan haline gelmiştir.

Bu toplantıda, dismorfoloji alanına laboratuvar çalışmaları ile destek veren, klinik hizmet yükü ile çalışan genç arkadaşlarımızı hep birlikte can kulağı ve gönül gözü ile dinlemek için biraraya geliyoruz. Geçmişi bilmeden, geleceği doğru yapılandıramama kaygısı, aramızda olmayan/olamayan kişilerin birikiminin üzerine nasıl bir dismorfoloji alanı/dünyası/yapısı yaratılabilir diye önsözün kısa tarihçe olmasını hedefledik. Amacımız, ülkemizde 50 yıla yakın geçmişi olan genetik yapılanmasında dismorfoloji alanında bizlere yol açan, esin veren hocalarımızı kısa, özgün, akıl çelici yönleriyle tanıtmak, dünya literatürüne katkıları olan sendromları örnekleri ile sunmak ve hepimizin hafızalarındaki yerlerini pekiştirmektir.

Bizler (Ferda Perçin, Nursel Elçioğlu, Hülya Kayserili) *Cenani- Lenz sendromunun* genetik etyopatogenezini 8. Ulusal Tıbbi Genetik kongresinde Dr. Asım Cenani'ye sunarak onurlandırma fırsatı yakalamıştık. Sizlerin de 12. Ulusal Türk Tıbbi Genetik Kongresinde ve gelecek toplantılarda klinik, moleküler, biyolojik mekanizmalarla sunacağınız öyküleriniz olmasını diliyoruz.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Klinik Tanı Kriterleri Belirlenmiş olan Dismorfik Sendromlar

Dr.Kadri Karaer - Dr.Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

"Dismorfik" kelime anlamı; ilk olarak Dr. David Smith tarafından insanın doğuştan şekil bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Genetik bir bozukluk sonucu ortaya çıkmış olan dismorfik hastalıklarda, özellikle yüz bölgesinde, hastalığa özgü belirgin özellikler bulunmaktadır. Yüz özelliklerinin yanında tanı kriterleri için sistemik muayene ve anamnezde dismorfik sendrom tanısı için oldukça önemlidir. Yeni doğan bebeklerin % 2-3'ünde çoğu genetik bozukluk sonucu oluşan doğuştan anomaliler saptanmaktadır. Yaşamın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan genetik hastalıklarda bu oran % 7-8 değerine ulaşmaktadır. Dünya nüfusunun % 1-2'sinin dismorfik hastalıklara sahip oldukları tahmin edilmektedir. Doğuştan şekil bozukluklarının nedenleri günümüzde halen araştırılmakta ve çözüm üretilmeye çalışılmaktadır.

Doğumsal anomalilerin işlevsel sınıflandırmasında majör ve minör anomali terimleri kullanılır. Canlı doğumların yaklaşık % 3'ünde saptanabilen, işlevsel bozukluğa yol açan ve medikal ya da cerrahi yaklaşım gerektiren anomaliler majör anomalilerdir. Özellikle yüz, kulak ve eller gibi, karmaşık genetik mekanizmalarla oluşan bölgelerde daha sık görülen yüzlerce minör doğumsal anomali ise yalnızca estetik kaygıya neden olur. Dikkat çekici olduklarından, majör doğumsal anomalileri olan olgular genellikle ileri araştırmaya yönlendirilir, önemli olan minör anomalilerin fark edilmesi ve çoklu minör anomali varlığında klinik genetik değerlendirme istenmesidir. Yaklaşımı yapan genetik hekiminin adeta bir dedektif gibi ipuçları ve deliller toplar tarzda fizik muayene yapması gerekir. Tanısal testleri de aynı mantıkla yönlendirmelidir.

Tanınabilir ve/veya sık görülen bazı sendromlar için, çok sayıda hastanın yıllar boyunca takip edildiği uluslararası referans merkezlerinin deneyimlerini bir araya getirerek belirlediği tanımlanmış tanı kriterleri mevcuttur. Minimal tanı kriterleri, sendromla ilişkilendirilmiş bulguların, etkilenmiş bireylerde görülme sıklığına ve objektif olarak tanınabilirliğine göre seçilerek, skor cetvellerinin ve minimal tanı kriterlerinin belirlenmesi ile oluşturulur ve belirli aralıklarla uluslararası konsensusa göre yenilenir. Bunlara örnek olarak Marfan sendromu, Noonan sendromu, Bardet-Biedl sendromu verilebilir. Kesin tanı - olası tanı ayrımı yapılarak hasta izleminin niteliği belirlenebilir. Minimal klinik kriterlerin belirlenmediği ya da çok az sayıda hastanın bildirildiği sayıca çok daha fazla olan sendromların düşünüldüğü hastalar içinse, klinik derlemeler (Genereviews vb.) ya da OMIM veri tabanından ulaşılabilecek klinik özetler kullanılır. Bu hastalıklar içinde yapılacak yurtiçi ve yurtdışı konsensuslar ile tanı kriterleri oluşturulması planlanmalıdır.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Kardiyak bulguları ön planda olan dismorfik sendromlar

Alper Gezdirici - Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

GİRİŞ VE AMAÇ:Konjenital kalp hastalığı (KKH) yenidoğan bebeklerde en sık görülen doğumsal anomalidir. KKH kardiyak embriyogenez sırasında ortaya çıkan yapısal ve işlevsel bozuklukların büyük bir kümesini tanımlar. Majör konjenital anomalilerin yaklaşık 1/3 ünü oluşturur. Dünya genelinde her yıl ortalama 1,35 milyon bebek KKH'na sahip olarak doğmaktadır. KKH ayrıca ölü doğumların yaklaşık %10'unda tanımlanmıştır ve erken fetal kayıplarında önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. KKH'ları çok geniş bir spektrumu içerdiğinden bazı hafif lezyonlar yıllar boyu belirti vermeden seyredebilir. Örneğin; Bikspit aort kapağı. Toplumdaki prevalansı 0.5% - 0.9% arasında olmakla birlikte genelde bulgu vermeden seyreder.

YÖNTEM:Biz burada sıklıkla KKH'nın eşlik ettiği genetik hastalıklarda dismorfik bulgularla birlikte tanıya nasıl ulaşabileceğimizi örnekler ile özetlemek istedik.

BULGULAR:KKH'nın genetik nedenlerini genel olarak Kromozom anomalileri, Mikrodelesyon sendromları, Tek gen hastalıkları ve Teratojeniteye bağlı gelişen hastalıklar olarak gruplayabiliriz. Bu hastalıklardan en sık gözlenenleri sahip oldukları dismorfik özellikleriyle birlikte değerlendirerek kesin tanıya nasıl ulaşabileceğimizi gösterdik.

TARTIŞMA VE SONUÇ:KKH'nın çoğu ek dismorfik bulgu gözlenmeden karşımıza gelebileceği gibi, bazılarını dismorfik muayene ile ayırt ederek kesin tanıya ulaşmak tedavi ve takip açısından oldukça önem arz etmektedir. Bunlardan özellikle kardiyomyopati, ritm bozuklukları ile seyredenlere doğru ve erken teşhis konulabilmesi mortalite oranlarında kontrol altına alınması açısından oldukça önemlidir. Sonuç olarak iyi bir dismorfolojik muayene ile KKH'na eşlik eden çoğu sendrom kolayca tanınabilir. Kesin tanıya ulaşmak hastalığın takibi, tedavisi ve prognozu açısından oldukça önemli bilgiler vermekle birlikte, aynı aile içerisinde tekrar etme olasılığını da bize kesin ve net olarak sağlar. Bu; genetik danışmanlık açısından da kesin tanıya ulaşmak oldukça önemlidir.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Fasiyal Asimetri Varlığında Ayırıcı Tanı

Esra Ataman, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İzmir

Özellikle fotoğraf ve resim sanatçılarının vurguladığı üzere, her kişide minimal bir fasiyal asimetri vardır. Dikkat çekecek boyutta fasiyal asimetriye neden olabilecek pek çok neden bulunmakla birlikte, doğuştan olanlar daha çok genetik nedenleri akla getirir. Bunlar arasında bebeklerde en sık görüleni okülo-aurikülo-vertebral spektrum (OAVS)'dur. Yapısal olduğu düşünülen fasiyal asimetri durumunda, öncelikle aile hikayesi sorgulanmalıdır. Genetik bir sendroma bağlı olduğu düşünülen durumlarda, OAVS (Goldenhar sendromu, hemifasiyal mikrozomi) dışlanmalıdır. Eşlik eden başka organ patolojilerinin olup olmadığına detaylı olarak bakılmalıdır. Eğer eşlik eden patolojiler diğer sendromlar için spesifik değilse, dismorfoloji veri tabanları, genetik sendromlarda bulgulara göre ayırıcı tanıya gidilebildiği veri tabanları ya da özel olarak tasarlanmış programlar kullanılabilir. Fasiyal asimetri bulgusunun özellikle eşlik ettiği ve OAVS ile örtüşen bulguları olan sendromlar arasında; Treacher Collins sendromu (TCS), brankio-oto-renal sendrom (BOR), CHARGE sendromu sayılabilir. Bu genetik problemlerin bazıları Mendeliyan kalıtım gösterir, otozomal dominant ya da resesif özellikli tek gen kusurlarına bağlıdır, bazıları kromozomal anomalileri içerir, bazılarında ise genetik neden/nedenler aydınlatılamamıştır. Eşlik eden anomaliler ağır düzeyde ise veya mental retardasyon eşlik ediyorsa, ailelere sonraki gebelikler için prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı imkanı sunabilmek için daha bir önem kazanmaktadır.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

YND öncesi Genetik İncelemelerin Dismorfolojide Tanıya Katkısı

Emin Karaca

Genetik, genler ve genleri yönlendiren çevresel faktörlerin araştırıldığı, kalıtımının bilimsel olarak çalışıldığı bir bilim dalıdır. Bilimsel genetik tarihi 19. yüzyılın ortalarında, Gregor Mendel'in çalışmaları ile başladı. Mendel'den önce, genetik teorik olarak ele alınırken, Mendel'den sonra, genetik bilimi deneysel alana geçiş yaparak hızla genişletildi. Genetiğin her alanında ve genetik teknolojilerdeki gelişmeler 20. yüzyılın ilk yarısında genetik için bir temel oluşturduğu görülmektedir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında ise moleküler genetik çalışmalar hız kazanmış ve genetiğin moleküler arka planı daha anlaşılır hale gelmiştir. Hızlı teknolojik gelişmeler ve buna ek olarak İnsan Genom Projesi'nin tamamlanması, genetik faktörlerin insan hayatı ve hastalıklar üzerindeki etkisi bilgisine büyük katkıda bulunmuştur. Günümüzde, 1800 den fazla hastalık genleri tespit edilmiş, 2000'den fazla genetik test genetik hastalıkların tanısında kullanılabilir hale gelmiş ve bunlarla ilişkili olarak en az 350 biyoteknoloji bazlı ürün hizmete sunulmuştur. Yeni teknolojiler, özellikle yeni nesil dizi analizi, dramatik olarak biyolojik araştırmaları hızlandırmış ve genetik biliminden olan beklentileri hızla yükseltmiştir. Bu sunumda, genetik tarihi, en popüler genetik teknolojilerin gelişimi ile ilgili kısa açıklamalar ve gelecekteki genetik beklentilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Yeni Nesil Dizileme Teknolojilerinin Dismorfolojik Tanıda Rolü

Doç. Dr. Ayça Aykut - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD

Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni nesil DNA Dizilemesi (NGS) artan bir ivme ile, tanı ve tedavide kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının gelişmesine imkan sağlamaktadır. NGS 'nin başarılı uygulamaları olan tüm ekzom sekanslama (WES) ve tüm genom sekanslama (WGS) geni bilinen hastalıklar için moleküler tanının konmasında ve geni bilinmeyen hastalıklarda yeni genlerin tanımlanmasında çok önemli bir teknik olarak öne çıkmaktadır. NGS' nin başka bir uygulaması da hedeflenmiş DNA dizi analizidir.

NGS sadece Mendelian kalıtım gösteren hastalıkların tanısında değil ayrıca dismorfik hastalıklarda olduğu gibi, poligenik ve multifaktöriyel etiyolojilerin sorumlu tutulduğu hastalıklarda da kullanıma elverişli ve gelecekte tüm hastalıklar için kullanılması muhtemel, tüm tıp uzmanlık alanlarının yararlandığı bir gelişme olmuştur.

Şimdiye kadar dismorfik hastaların tanısında kullanılan moleküler testler pahalı ve düşük verimli testler olarak nitelendirilmektedir. Klinisyenler klasik tanısal algortimada, klinik ve laboratuvar bilgilerini toplamakta ve değerlendirmekte oldukça zaman ve para harcamakta, (özgeçmiş ve soy geçmiş, aile ağacı analizleri, görüntüleme, vb.) hastaları gruplandırıp dismorfik özelliklerine göre ayırmakta ve ailelere seçmeleri için sadece bir test veya küçük sayıda testler grubu sunarak tanıya ulaşmaya çalışmaktadırlar.

Bunun yanında tanıya ulaşmada hastaların klinik özellikleri, persentilleri ve fotoğraflarının eklediğinde yüz tanıma özelliği ile dismorfik özelliklerini ve olası sendrom ön tanımlarını ortaya koyan (Face2gene) ya da London Dysmorphology Database (LDDDB), Possum ve Orphanet gibi dismorfik özelliklerin girilip tanıya ulaşmaya çalışıldığı, OMIM / Mendelian Inheritance in Man bilinen tüm hastalıklar hakkında bilgiler ve kataloglar içeren, dismorfoloji için kullanılan veritabanlarından da faydalanılmaktadır. Tüm bu yaklaşımla birlikte dismorfik sendromların ancak %40-50' ine tanı konulmaktadır.

Şimdiye kadar dismorfik hastaların etiyolojilerinin aydınlatılması için kullanılan klasik genetik testler güç gerektiren ve maliyet bakımından pahalı testler olup, (kromozom analizi, linkaj analizi, aday gen analizi, tek tek birden fazla sayıdaki genlerin dizilenmesi) uygulamaları oldukça zaman almaktadır. Genetik teknolojisindeki son gelişmelerle birlikte

klasik testler yerine güncel uygulamalar da algoritmalarda yer almaya başlamıştır. Günümüzde açıklanamayan konjenital anomalileri olan hastalar için uluslararası konsorsiyumlar birinci basamak test için kopya sayısı değişikliklerinin (CNVs), delesyonların, ve duplikasyonların incelendiği mikroarray analizini önermektedir. İkinci basamak test için ise hedeflenmiş gen panelleri önerilmektedir. Üçüncü basamak test için ise WES analizi önerilmektedir. Böyle bir yaklaşım orta-ciddi entellektüel yetersizlikle seyreden malformasyon ve dismorfik bulguların eşlik ettiği hastalarda %20–25 artı tanı olanağı sağlamaktadır.

NGS uygulamaları, yüksek verimli testler olup, tıbbi genetikçilerin dismorfolojide tanıya giden yolda algoritmalarını yeniden gözden geçirip tasarımlarına olanak sağlamıştır. Nadir dismorfik sendromlar, NGS testi sonrası ilk yarar gören genetik hastalıklar grubu olmuşlardır. 2010 yılında NGS ile geni bulunan ilk Dismorfik sendromlardan bazıları Freeman– Sheldon Sendromu (*MYH3*), Miller Sendromu (*DHODH*), ve Schinzel–Giedion Sendromu (*SETBP1*)’dur. Moleküler olarak NGS yaklaşımı ile tanımlanan diğer bilinen dismorfik sendromlara; Weaver Sendromu (*EZH2*), Floating- Harbor Sendromu (*SRCAP*), Hajdu–Cheney Sendromu (*NOTCH2*), Proteus Sendromu (*AKT1* gene) olarak örnek verilebilir. Bu sayı zaman içerisinde artış göstermektedir. Ayrıca hedeflenmiş DNA dizi analizi uygulamaları, özellikle ayırıcı tanıda örtüşen bulguları olan dismorfik hastalıklarda, (Noonan, Costello, LEOPARD, ve Kardiofasiokutanöz Sendrom) hastalıkla ilişkili olabilecek genleri hedef alan ya da Coffin–Siris Sendromu gibi hastalığa neden olan, daha önce tanımlanmış birçok genin (*SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCA2*, *SMARCE1* ve *ARID1A*) tamamının tek seferde bir panel şeklinde dizilenmesi için çok verimli olmaktadır.

Ayrıca ters dismorfoloji kavramı verilen bir terminoloji ile genotipleme sonrası fenotipe dikkate edilerek bilinmeyen nadir dismorfik sendromların tanısı konur hale gelmiştir. Bununla uyumlu olarak NGS verilerinde hastalık yapıcı bir mutasyon saptandığında, klinisyenler fenotipi tekrar değerlendirerek doğru tanıya ulaşır olmuşlardır. Ayrıca dengeli translokasyonu bulunan hastaların kırık noktaları NGS analizleri ile tekrar değerlendirildiğinde hastalık yapıcı varyantların saptandığı yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir. NGS ayrıca azalmış penetrans ve önemi bilinmeyen değişkenlerin (VUS)’ların fenotipe yansımalarını görmek için dismorfik sendromlarda potansiyel bir yöntemdir.

NGS görüldüğü gibi dismorfolojinin eksik kısımlarını, çok kısa bir sürede tamamlar ve rutinde klinik pratikte uygulanır hale sokmuştur.

NGS büyük olasılıkla gelecekte en nadir dismorfik sendromlar için tanıyı kolaylaştıran, hızlandıran ve tanı sürecini kısaltan standart değerlendirmenin bir parçası haline gelecektir.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Gelişimsel Biyolojik Mekanizmalar Işığında Dismorfik Tanı

Dr. Umut Altunoğlu - İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Hücre biyolojisine ait bilimsel verilerin önemli bir kısmı, genetik hastalıkların etyopatogenezi araştırılırken belirlenen mutasyonların hücre içi yolaklardaki etkilerini anlamak çabasıyla edinilmiştir. Klinik dismorfoloji, gelişimsel biyolojinin çalışma ufkunu genişleten bir disiplindir. Postaksiyal polidaktiliden lingual hamartomlara kadar geniş bir yelpazede çeşitli fenotipik özelliklerin görüldüğü bir grup tek gen sendromunda, hücresel siliyaların iyi bilinen mekanik fonksiyonlarının yanı sıra Wnt ve Shh gibi sinyal yolaklarını koordine etmede oynadığı kritik rolün ortaya çıkarılma öyküsü, klinik dismorfoloji gelişimsel biyoloji etkileşiminin klasik örneklerinden biri olmuştur. Fenotipik olarak ilişkisiz gibi görülen antitelerde, moleküler ve hücresel mekanizmaların ortak olduğu belirlenince, fenotipik kalıplar ya da anomali birliktelikleri ile biyolojik mekanizma öngörüsü yapılabilir olmuş ve klinik uygulamalar için yeni klinik tanı akış şemaları tanımlanmıştır. Siliya, mitokondri, lizozom ya da peroksizomlarla ilişkilendirilmiş sık gözlenen, iyi bilinen hastalıkların dismorfik bulguları, daha nadir ve yeni tanımlanan antiteler için moleküler tanı ve biyolojik mekanizmayı öngörülebilir kılmıştır. Son yıllarda özellikle ribozomopatiler ve kohezinoopatilerde, yeni nesil teknolojilerin artan kullanımıyla atipik ve hafif etkilenmiş olgulara tanı koyulabilmesi, moleküler veri ile fenotipik değerlendirmenin yapılmasına olanak sağlamış, yeni uygulama *reverse* dismorfoloji olarak adlandırılmış ve bu sayede gelişimsel yolaklar, mekanizmalar için çok özgün, göz ardı edilebilir bulguların tanımlanması ve ilişkilendirilmesi mümkün olmuştur.

Sunumda siliyopatiler, kohezinoopatiler ve ribozomopatiler özelinde, örneklerle, alta yatan biyolojik mekanizmaya özgün olduğu bilinen majör anomali ve dismorfik bulguların yeni düzenlenmiş tanı akış şemalarındaki yeri anlatılacak; yakın gelecekte bu akış şemalarının kullanımıyla elde edilecek klinik, moleküler ve biyolojik verilerin ilişkilendirilmesi ile oluşturulacak fenotipik, genomik ve işlevsel modüllerin klinik uygulamadaki olası kullanım alanı tartışılacaktır.

08 Ekim 2016, Cumartesi

11:00 - 12:30 Dismorfoloji

Dismorfolojinin Geleceği

Burak Durmaz

Dismorfoloji, multipl anomali sendromlarının tanısı ve yönetimi ile ilgilenen bilimdir. Yaklaşık 5000'in üzerinde tanımlanmış tek gen hastalığı, binlerce kromozom anomalisi bulunduğu ve birçok dismorfik hastalıkların tanımlanmadığı veya nadir görüldüğü düşünüldüğünde insan beyninin kapasitesi tüm bu klinik durumları tanımaya yetmemektedir. Ayrıntılı bir anamnez, aile ağacı çizimi, fotoğraf çekimi, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri tanıya ulaşmada çok önemli basamaklardır ancak doğru tanıya ulaşmada yeni yöntemlerin geliştirilmesi kaçınılmaz olmuştur. Altmışlı yılların başında, bu klinik özellikler ilk kez kitap olarak kataloglanmaya başlanmıştır. Doksanlı yılların sonlarına gelindiğinde bu katalogların bir kısmı yazılım olarak derlenip kullanıcılara ücretli olarak sunulurken diğer bir kısmı ise internet ortamında ücretsiz olarak sunulmaya başlanmıştır. Bu sistemlerin dezavantajı, terminolojiye yabancı olan kişilerin bu veritabanlarını kullanamamasıdır. Artık günümüzde ve gelecek dönem çalışmaları, dismorfik bulgularla karakterize hastalıkların tanısal yaklaşım ve yönetiminde insan beynini yeni teknolojilerin uyumlu kullanımı ve bulguların yorumlanması konumuna getirmektedir. Örneğin 3 boyutlu yüz tanıma sistemleri ve dijital yüz görüntü işleme metodları bu amaçla denenmektedir. Bilgisayar algoritmaları kullanarak, ölçümleri otomatik yapan ve veritabanına kayıtlı benzer imajları kullanarak değerlendirme yapan sistemler üzerinde çalışılmaktadır. Bu gelişmelere paralel olarak geliştirilen popüler cep telefonu uygulamaları sayesinde dismorfik olgunun fotoğrafı çekilip sisteme yüklenerek dakikalar içinde olası sendrom listesine ulaşmak mümkündür. Ayrıca günümüzde, yeni nesil dizileme tekniklerinin klinik uygulamalara gittikçe artan düzeyde girmesi ve maliyetlerin ucuzlaması sonucunda, tanısı konulamayan dismorfik olgularda fenotipten önce genotip yaklaşımı gündeme gelebilecektir. Ancak bu noktada bile, elde edilecek olan genomik bilginin fenotipik bulgularla karşılaştırmasını yapabilecek, multidisipliner bir takımda görev alan, temel klinik beceri ve tecrübeye sahip genomik dismorfolog olarak adlandırılacak araştırmacılara ihtiyaç olacaktır.



XII ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ (ULUSLARARASI KATILIMLI)

5-9 EKİM 2016
İLİÇA OTEL - ÇEŞME

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

SÖZLÜ BİLDİRİLER

S-01

ELMO2'de İşlev Kaybına Neden Olan, Protein Kodlayan ve Kodlamayan Bölge Mutasyonları, Otozomal Resesif İntraosseöz Vasküler Malformasyona Yol Açmaktadır

Arda Çetinkaya¹, Jingwei Rachel Xiong², İbrahim Vargel³, Kemal Kösemehmetoğlu⁴, İbrahim Canter⁵, Ömer Faruk Gerdan⁶, Nicolo Longo⁷, Ahmad Alzahrani⁸, Ekim Zihni Taşkıran¹, Lorenzo D. Botto⁷, Zeliha Görmez⁶, Elif Uz⁹, Bayram Yüksel¹⁰, Şevket Ruacan¹¹, Mahmut Şamil Sağıroğlu⁶, Tokiharu Takahashi¹², Bruno Reversade², Nurten Ayşe Akarsu¹

¹Tıbbi Genetik AD, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

²Tıbbi Biyoloji, İnsan Genetiği ve Embriyoloji Enstitüsü Laboratuvarı, A*STAR, Singapur

³Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

⁴Patoloji AD, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

⁵Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul

⁶İleri Genom ve Biyoinformatik Araştırma Merkezi (İGBAM), BİLGEM, TÜBİTAK, Kocaeli

⁷Tıbbi Genetik Bölümü, Pediatri AD, Utah Üniversitesi, Salt Lake City, UT, USA

⁸Anne-Çocuk Hastanesi, Mekke, Suudi Arabistan

⁹Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Fen Edebiyat Fakültesi, Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

¹⁰Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Kocaeli

¹¹Patoloji AD, Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi, İstanbul

¹²Tıp, Sağlık ve Biyoloji Fakültesi, Manchester Üniversitesi, Manchester, Birleşik Krallık

GİRİŞ VE AMAÇ:Primer intraosseöz vasküler malformasyon, nadir, çoğunlukla sporadik, özellikle kafanın intramembranöz ossifikasyonla oluşan kemiklerini ilgilendiren bir hastalıktır. 2002 yılında ilk kez grubumuz tarafından bu hastalığın kalıtsal formu tanımlanmış ve kalıtım kalıbının otozomal resesif olduğu bildirilmiştir (VMOS, MIM 606893). Ailelerin etkilenmiş bireylerinde, mandibular bölgede başlayan giderek diğer kraniofasial bölge kemiklerine genişleme gösteren ilerleyici vasküler malformasyonların yanısıra umbilikal herni ve supraumbilikal rafe bulunmaktadır. Patolojik incelemede kemik dokusu içerisinde yerleşmiş anormal şekilde genişlemiş damarlar ve vasküler düz kas tabakasında eksik matürasyon tanı koydurucudur. Bu çalışmada VMOS fenotipine yol açan genetik etyolojiyi belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM:VMOS fenotipi gösteren 8 bireyin bulunduğu 5 bağımsız ailede yapılan homozigotluk haritalaması ve ileri nesil dizileme çalışmaları ile hastalıktan sorumlu gen saptanmıştır. Ayrıca, VMOS'tan sorumlu genetik değişikliğin hücresel düzeyde etkileri

incelenmiştir.

BULGULAR: SNP çip genotiplleme ve homozigotluk haritalaması sonucunda VMOS malformasyonu 20q13 bölgesine haritalanmıştır. Bölgeye özgü dizileme sonucunda ELMO2 geninde toplam 4 homozigot mutasyon saptanmıştır. Bunlardan 2 tanesi splice bölgesi mutasyonu, 1 tanesi tek nükleotid delesyonudur. Bir ailede ise genin 5' ucu kodlanmayan bölgesi (5'UTR) ve birinci ekzonun kaybı ile sonuçlanan kompleks bir mikrokromozom anomalisi belirlenmiştir. Kıvrık bölgeleri incelendiğinde bu anomalinin bölgede bulunan bir "hairpin" yapısı tarafından tetiklenen atasal bir DNA replikasyon hatası sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür. İşlevsel deneylerde, ELMO2 proteini kusurlu veya eksik hücrelerde, ELMO2 ilişkili DOCK1 proteininin azalması, RAC1 aktivitesinin düşmesi ve hücre göçünün yavaşlaması, ELMO2 eksikliği ile ilişkilendirilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: ELMO2 mutasyonlarının sebep olduğu işlevsel bozukluklar kraniofasyal bölgede anjiyogenez sürecini bozarak VMOS fenotipine yol açmaktadır. Bu durum, ELMO2'nin intramembranöz kemikleşmede vasküler stabilitenin sağlanmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan ileri nesil dizileme yöntemlerinde sıklıkla gözden kaçabilecek kompleks kromozom anomalileri mRNA'nın protein kodlamasına katılmayan bölgelerini de etkileyerek hastalıklara neden olabilmektedir. Otozomal resesif hastalıklarda nadiren tanımlanan bu durum, kalıtsal hastalığın sebebinin bulunmadığı ileri nesil dizileme çalışmalarında akılda tutulmalıdır. Bulgular AJHG, 2016; 99: 299-317'de yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Homozigosite Haritalaması, İleri Nesil Dizileme, 5'UTR, Intraosseöz Vasküler Malformasyon, ELMO2

S-02

Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel in Recurrent Pregnancy Loss

Omer Atis¹, Haktan Bagis Erdem², İbrahim Sahin², Zehra Yazici³, Abdulkadir Kaya⁴, Mehmet Yilmaz⁵, Sener Tasdemir², Abdulgani Tatar²

¹Department of Biochemistry, Erzurum Region Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

²Department of Medical Genetics, Ataturk University Medical Faculty, Erzurum, Turkey

³Department of Biology, Ataturk University Faculty of Science, Erzurum, Turkey

⁴Family Medicine Clinic, Adilcevaz Oncology Hospital, Bitlis, Turkey

⁵Department of Gynecology and Obstetrics, Ataturk University Medical Faculty, Erzurum, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Recurrent pregnancy loss (RPL) is a common complication during pregnancy, especially for early gestation and affects about 1–5 % of pregnant. Although, the several identifiable risk factors have been determined, such as genetic, anatomic, immune, endocrine and infectious defects, in up to 30–50 % of cases, the etiology of RPL is undefined in other cases. In this study, we analyzed mean platelet volume (MPV) and platelet count (PLT) values; Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, β -fibrinogen, Factor XIII A (V34L) and glycoprotein IIIa (L33P) polymorphisms of patients who have RPL history and searched the relationship between genetic thrombophilia markers and platelet parameters in RPL.

METHODS:A clinical trial was performed by reviewing the RPL history of 229 patients, and 200 controls. Polymorphisms were analyzed by pyrosequencing system with the specific primers. Results were evaluated with PyroMark Q24 Advanced Software. The results of the genetic thrombophilia panel were used to classify the study group and control group into low, intermediate and high risk for thrombophilia groups.

RESULTS:Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden mutations, MTHFR (C677T, A1298C) and PAI-1 (4G/5G), β -fibrinogen and Factor XIII A (V34L) polymorphisms are significant for recurrent pregnancy loss. According to platelet parameters; additively, there was significant difference between MPV and PLT values of RPL and control group.

CONCLUSIONS:Genetic thrombophilia markers, PLT and MPV have a significant effect in RPL. And also severities of genetic thrombophilia markers have a significant effect on MPV and PLT values in RPL.

Keywords: Genetic, Mean platelet volume, Platelet count, Recurrent pregnancy loss, Thrombophilia

S-03

İntervertebral Disk Dejenerasyonu İle Vitamin D Reseptör, Matriks Metalloproteinaz Ve İnsulin-Like Growth Faktör Reseptör Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi

Zeynep Mine Coşkun¹, Serkan Kitiş², Pelin Taşdemir³

¹İstanbul Bilim Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ:İntervertebral diskler, omurgada birbirini takip eden iki vertebrayı birbirine bağlayan hareket segmanlarıdır. İntervertebral disk dejenerasyonu (İVDD) kronik bel ağrısının en önemli nedenlerinden biridir. Klasik yaklaşımda, İVDD hastalıklarının etyolojisinde yaş, boy, kilo, cinsiyet, meslek ve sigara kullanımı sorumlu tutulmuş ancak son yıllarda genetik faktörlerin İVDD etyolojisindeki rolüne ilişkin bulgular artmıştır. Poligenik hastalıklarda polimorfizm değerlendirme çalışmaları toplumun hastalığa olan yatkınlığını belirlemek açısından önemlidir. Farklı popülasyonlarda, İVDD'nin ilişkili olduğu gen polimorfizmleri arasında vitamin D reseptör genleri(VDR), agrekan, kollajen genleri, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinler ile insulin-like growth faktör 1 reseptörü (IGF1R) ve metalloproteinazlar (MMP) önemli bir yer tutmakta ancak elde edilen verilerin yeni bulgularla desteklenmesi gereği vurgulanmaktadır. Bu nedenle; VDR, IGF1R ve MMP-2 genleri ile İVDD arasındaki ilişkinin Türkiye popülasyonunda araştırılması amacıyla mevcut çalışma planlanmıştır.

YÖNTEM:Çalışmaya 199 (43.9±10.2 ortalama yaş) İVDD tanısı almış hasta ve 197 (42.6±11.8 ortalama yaş) sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm olgulardan, çevresel faktörlerin etkisini değerlendirmek üzere yaş, boy, kilo, sigara kullanımı ve mesleki özellikleri belirten bilgiler toplandı. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden izole edilen genomik DNA kullanılarak VDR ApaI (rs7975232), IGF1R (rs11247361) ve MMP2 (rs243865) polimorfizmlerinin genotiplemeşi Real-Time PCR yöntemi ile gerçekleştirildi.

BULGULAR:Çevresel risk faktörlerinden, vücut kitle indeksinin hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve travmanın İVDD etyolojisinde önemli bir etken olduğu saptandı. VDR ApaI gen mutasyonları değerlendirildiğinde, İVDD'lu hastaların %55.3'ü'nün AA genotipine, %33.7'sinin AC genotipine, %11.1'inin ise CC genotipine sahip olduğu belirlendi ve bu değerlerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. IGF1R ve MMP2 genotip dağılımları her iki grupta benzerdi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Bulgularımız, İVDD'ye yatkınlıkta IGF1R ve MMP2 gen polimorfizimlerinin bir rolü olmadığını ancak VDR ApaI gen mutasyonunun İVDD tanısı almış hastalarda kontrollere göre daha sık olduğunu göstermiş ve bu mutasyonun İVDD gelişiminde etkin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak toplumumuzdaki İVDD risk profilinin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D reseptör geni, matriks metalloproteinaz, insulin-like growth faktör geni, intervertebral disk dejenerasyonu, polimorfizm

S-04

Revealing novel mutations in MASP1 and COLEC11 genes in 11 patients with 3MC Syndrome

Yavuz Sahin¹, Asuman Koparır², Kadri Karaer³, Murat Erdogan⁴, Bilgin Kutukcu⁵, Atıl Bişgin⁶, Abdullah Gurler³, Taha Bahsi³, Askin Sen⁷, Tuncay Bal⁸, Olcay Gungor⁹, Serdar Ceylaner¹⁰

¹Tıbbi Genetik Bölümü, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş

²Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

³Tıbbi Genetik Bölümü, Ersin Aslan Hastanesi, Gaziantep

⁴Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri EAH, Kayseri

⁵Adli Tıp Bölümü, Adalet Bakanlığı, Ankara

⁶Tıbbi Genetik Bölümü, Çukurova Üniversitesi, Adana

⁷Tıbbi Genetik Bölümü, Fırat Üniversitesi, Elazığ

⁸Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş

⁹Çocuk Nöroloji, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş

¹⁰İntergen Genetik Merkezi, Ankara

BACKGROUND AND AIM:3MC syndrome encompasses four rare autosomal recessive disorders characterized by intellectual disability, short stature, umbilical anomalies and distinct craniofacial features including hypertelorism, highly arched eyebrows, cleft lip and palate. According to the causative genes, the 3MC syndrome is classified into the two main types as 3MC1 and 3MC2. As this is a very rare disorder with about 30 patients reported in the literature, there is no genotype/phenotype correlation in 3MC syndrome.

METHODS:For collecting the data of very rare syndromes such as 3MC syndrome we set up an online system. We evaluated eleven unrelated Turkish individuals with clinically diagnosed 3MC syndrome from 6 unrelated kindred families. To identify the molecular basis, we utilized the gene panel analysis including MASP1 and COLEC11 genes as a diagnostic tool by using next-generation sequencing platform and confirmed the mutations by Sanger sequencing.

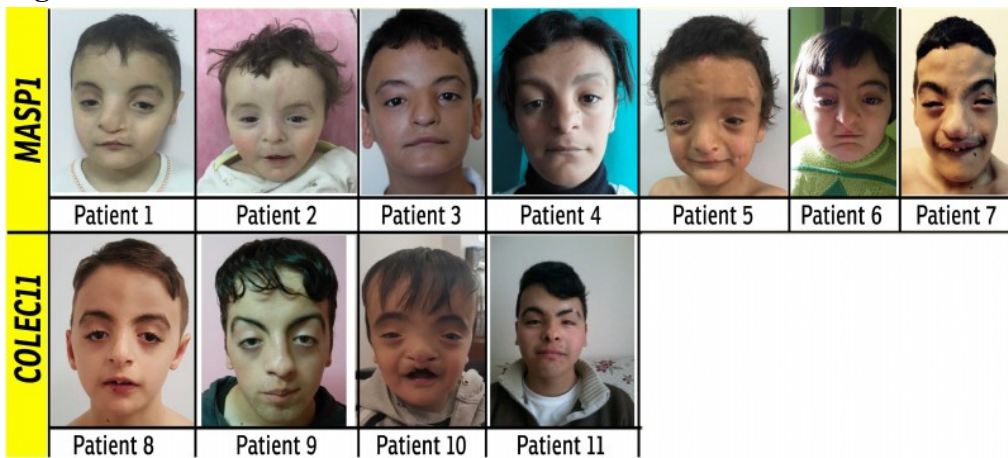
RESULTS:In the current study, 4 different mutations were identified in MASP1 gene, 3 of which were novel mutations. In addition, 2 novel mutations were detected in COLEC11 gene. We found a novel frameshift mutation, c.82-85delTTTG (p.F28Afs*18) in two siblings, a novel nonsense mutation, c.1312C>T (p.Q438*), a nonsense mutation c.9G>A (p.W3*) and a novel missense mutation, c. 1993G>A (p. G665S) in MASP1. On the other hand we described

a novel splice site mutation, (c.130+1G>A) and a novel missense mutation, c. 767G>T (p. C256F) in COLEC11.

CONCLUSIONS: Novel mutations and additional phenotypic features expand the genotypic and phenotypic spectrum of 3MC1 and 3MC2 syndrome.

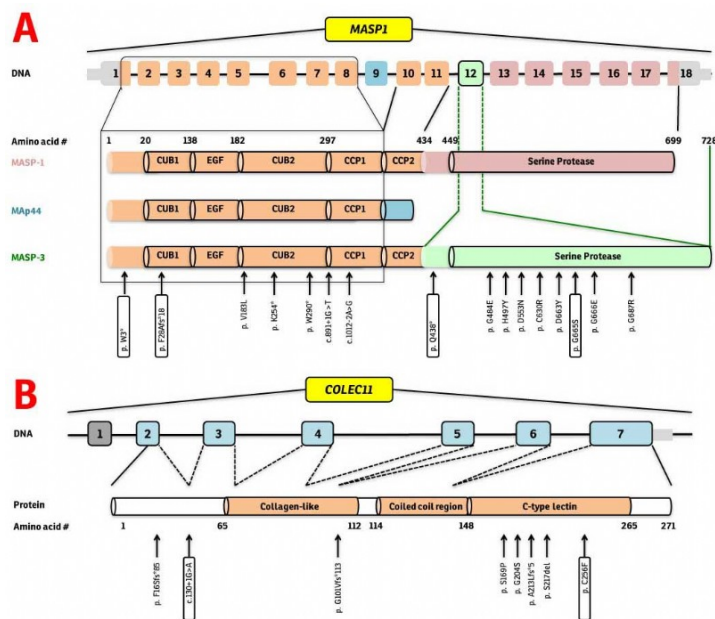
Keywords: COLEC11, MASP1, Next Generation Sequencing, 3MC Syndrome

Figure 1



Photographs of all patients with MASP1 and COLEC11 mutations. Note distinctive phenotypic features.

Figure 2



Structure of the MASP1 and COLEC11 gene, coded proteins, protein domains and demonstration of the mutations in the literature on the protein. Mutations with only black arrows were reported previously, whereas circles mark the mutations identified in present study.

Figure 3

3MC2 (COLEC11)			3MC1 (MASP1)	
Highly arched eyebrows Blepharoptosis / blepharophimosis Hypertelorism Downslanting palpebral fissures	%100 (15/15) %100 (15/15) %100 (16/16) %100 (4/4)	Main Features	%100 (27/27) %100 (27/27) %96 (26/27) %100 (22/22)	Highly arched eyebrows Blepharoptosis / blepharophimosis Hypertelorism Downslanting palpebral fissures
Craniosynostosis / Skull asymmetry Intellectual disability / developmental delay	%81 (13/16) %80 (12/15)	Major Features	%75 (21/28) %71 (20/28) %70 (19/27) %64 (18/27)	Caudal appendage and/or spina bifida Cleft lip / palate Abnormal umbilicus / diastasis Hearing loss
Hearing loss Abnormal umbilicus / diastasis Cleft lip / palate Limitation of elbow movements/ Radioulnar synostosis Caudal appendage and/or spina bifida	%53 (8/15) %50 (8/16) %43 (7/16) %43 (7/16) %43 (7/16)	Common Features	%50 (13/26)	Intellectual disability / developmental delay
Vesicorenal abnormalities Genital anomalies Congenital heart disease	%37 (6/16) %25 (4/16) %25 (4/16)	Minor Features	%40 (11/27) %39 (9/23) %30 (8/27) %32 (9/28) %25 (7/28)	Genital anomalies Craniosynostosis / Skull asymmetry Vesicorenal abnormalities Congenital heart disease Limitation of elbow movements/ Radioulnar synostosis
Cranial or Spinal abnormality in MRI Recurrent infection	%40 (2/5) %50 (2/4)	Weak Association	%36 (4/11) %75 (6/8)	Cranial or Spinal abnormality in MRI Recurrent infection

Summary of clinical findings in 3MC2 and 3MC1 patients

S-05

Cockayne Sendromu:Yeni Mutsyonlu Bir Olgu Sunumu

Hale Önder Yılmaz, Alper Han Çebi, Serhat Seyhan, Murat Hakkı Yazar, Mücahit Göktaş, Mevlit İkbal

Karadeniz Teknik Üniversitesi,Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,Trabzon

GİRİŞ VE AMAÇ:Cockayne sendromu boy kısalığı, karakteristik yüz görünümü, erken yaşlanma, fotosensitivite, ilerleyici nörolojik disfonksiyon ve entelektüel gerilik ile karakterize ilerleyici bir multisistem hastalıktır.Hastalığın görülme insidansı yaklaşık 1/200000 civarındadır ve otozomal resesif olarak kalıtılır. Cockayne Sendromu kliniğinde %75 oranında ERCC6 geninde;%25 oranında ise ERCC8 geninde mutasyon görülmektedir.

Tipik yüz görünümü mikrosefali,büyük kulaklar,enoftalmi,lipoatrofiye bağlı yaşlanmış cilt görünümü,ince burun şeklindedir; bazı hastalarda fotosensitiviteye bağlı olarak ciltte kızarıklık ve soyulmalar görülebilmektedir. Yapılan beyin görüntüleme yöntemlerinde serebral beyaz cevherde hipomyelinizasyon, putamende kalsifikasyon ve vermis hipoplazisi gözlemlenebilmektedir.

YÖNTEM:Hastamıza Cockayne Sendromu ön tanısı ile önce daha sık mutasyon görülmesi sebebi ile ERCC6 Geni tüm gen dizi analizi çalışıldı ancak normal geldi;sonra ERCC8 geni bakıldı ve günümüze kadar tanımlanmamış olan c.719-1G>A Homozigot mutasyon tesbit edildi Bunun üzerine anne ve babaya aynı bölge bilinen mutasyon olarak çalıştırıldı ve her ikisi de c.7191G>A Heterozigot olarak tesbit edildi.

BULGULAR:Hastamız bize 4,5 yaşında iken global gelişme geriliği nedeni ile başvurdu. Hastanın öyküsünde aynı ilçede yaşayan akrabalık öyküsü bulunmayan anne ve babanın G1P1Y1 olarak miadında 2400 gr olarak dünyaya geldiği öğrenildi. Fizik muayenesinde mikrosefali(Baş çevresi: 43 cm[<-2SD]), fotosensitivite, diş çürükleri, global gelişme geriliği (Boy: 89 cm[<3P], Kilo: 10,5 kg[<3P]) hafif çıkıntılı burun,belirgin kulaklar ve yaşlı yüz görünümü mevcuttu.Hastamız konuşmıyor, yürüyemiyor,söylenenleri algılamıyordu; sadece desteksiz oturabiliyordu; başını tutması ise 2 yaş civarında olmuş ayrıca doğuştan beri olan bilateral kalça displazisi mevcutmuş. Hastanın yapılan biyokimyasal ve metabolik taramalarında anlamlı bir bulgu tesbit edilmedi. 2,5yaşında iken çekilen MR'da diffüz serebral hipomyelinizasyon, periventriküler beyaz cevher kaybı saptanmış.3,5 yaşında çekilen MR'da diffüz serebral ve serebellar hacim kaybı,periventriküler beyaz cevher kaybı,sentrum semiovalede hafif T2 diffüz intensite artışı rölatif ince korpus kallozum tesbit edilmiş.Yapılan EKO normal gelmiş,kromozom analizi 46,XY olarak raporlanmış.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Mutasyonun daha önce Cockayne Sendromu'nda tanımlanmamış olmasından dolayı sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Cockayne Sendromu,gelişme geriliği,mental retardasyon

S-06

Düzce Üniversitesi Hastanesi' ne Başvuran Romatoid Artritli Hastalarda MVK (Mevalonat Kinaz) ve NLRP12 (NOD Benzeri Reseptör Protein 12) Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi

Duygu Bircan¹, Recep Eröz², Safnaz Ataoğlu³, Hüseyin Yüce²

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Düzce

²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce

³Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Düzce

GİRİŞ VE AMAÇ:Bu çalışmanın amacı romatoid artrit (RA) hastalarında NLRP12 ve MVK genlerinin ekspresyon düzeylerini hasta olmayan kontrollerle karşılaştırmak ve bunların RA' daki klinik önemini belirlemektir.

YÖNTEM:ACR (Amerikan Romatoloji Cemiyeti) 'nin RA tanı kriterlerine uyan ve en az bir yıldır bu tanıyla takip edilen 38 RA' lı hasta (25 kadın, 13 erkek) ve 12 sağlıklı kontrol (9 kadın, 3 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek ve fiziksel fonksiyon kapasitesi için HAQ (Sağlık Değerlendirme Anketi)' nun Türkçe versiyonuyla değerlendirildi. TSH, Sedimentasyon, Lökosit, Trombosit, Karaciğer fonksiyon testleri, CRP ve RF gibi rutin laboratuvar düzeyleri çeşitli metodlarla belirlendi. Kantitatif Real-Time PCR yönteminde RQ (rölatif ölçüm) değerleri göz önünde bulundurularak NLRP12 ve MVK genlerinin ekspresyon düzeyleri ise hesaplandı.

BULGULAR:RA' lı hastalarla sağlıklı kontroller arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p = 0,505$ ve $p = 0,728$). Ortalama hastalık süresi $8,58 \pm 8,56$ (1-33) yıl ve ortalama HAQ skoru $0,81 \pm 0,73$ (0,1-2,4) olarak bulundu. NLRP12 ve MVK ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RA' lı hastalarda anlamlı derecede bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,001$), ancak hastalık remisyon değerleri ve rutin laboratuvar değerleri açısından korelasyon yoktu. Hasta grubunda NLRP12 ekspresyon seviyesi 5,72 kat ve MVK ekspresyon seviyesi 4,39 kat kontrol grubundan fazla bulunmuştur. Hastalarda diğer hastalık parametreleri ile hem NLRP12 hemde MVK ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). NLRP12 ve MVK gen ekspresyon düzeyleri arasında hasta grubu için güçlü bir anlamlı ilişki varken ($p=0,000$), kontrol grubunda anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,491$).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Sonuç olarak MVK ve NLRP12 genlerinin ifade düzeylerinin RA' lı hastalarda arttığı, bu iki genin ifade düzeyinin birbiri ile hastalığın patogenezinde ilişkili olduğu ve hastalığın erken tanısında bu genlerin bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya çıkarılmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışma olmasından dolayı daha fazla bilgi elde edebilmek için çok sayıda katılımcının olduğu longitudinal çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Gen ekspresyonu, MVK, NLRP12, Real Time PCR, Romatoid artrit

S-07

Hypericum Perforatum' Un Fibroblastik Aktivite Üzerine “In Vitro” Etkilerinin Belirlenmesi

Zehra Dilşad Çoban¹, Pınar Elçi², Meral Sarper², İlhami Sürer³, Şefik Güran¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyoloji AD., Ankara, Türkiye

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kanser ve Kök Hücre Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Cerrahisi AD., Ankara, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) adlı bitki geçmişte geleneksel tıp uygulamalarında yara iyileştirici özellikleri dolayısıyla yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. Antiviral, antibakteriyel ve antienflamatuar etkinliği saptanmış olup bitkinin %0.05-0.3 ünü oluşturan hiperisin ve psödohiperisin adındaki bileşenleri bitkinin karakteristik etkilerinden sorumludur. Yara iyileşmesi travma ile başlatılan hücrel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır. Birbiri üzerine binen; hemostaz/inflamasyon, proliferasyon, maturasyon/remodeling adlı 3 aşamada gerçekleşir. Hypericum perforatum' un yara iyileşmesi üzerine ampirik etkileri bilinmesine rağmen iyileşmenin hangi fazında ve hangi mekanizma ile etkin olduğu üzerinde gerçekleştirilmiş detaylı bir bilimsel çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda sarı kantaron ekstraktının farklı konsantrasyonda solüsyonları hazırlanarak fibroblast hücre kültüründe hücre çoğalması (proliferasyon) ve migrasyon (yara iyileşmesi) üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM:Sarı kantaronun LD 50 dozu belirlenmiş, XTT (XTT 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide assay) analizi ile hücre proliferasyonu değerlendirilmiş, apoptoz ve migrasyon özellikleri çalışılmıştır. Yara iyileşmesinin özellikler proliferasyon fazında etkin olduğu bilinen anjiyogeneze rolü olan; VEGFA-B (Vascular Endothelial Growth Factor A-B), FGF1-4 (Fibroblast Growth Factor1-4) ve PDGF A-B (Platelet-Derived Growth Factor Alfa ve Beta), genlerine ait gen ekspresyon profilleri sarı kantaronun farklı konsantrasyonlarında incelenmiştir.

BULGULAR:Sonuçta fibroblastlarda sarı kantaronun LD50 dozlarında hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Melatoninin hücre anjiyogenezi ve yara iyileşmesinde rolü olan genlerden VEGFA, VGFB, FGF1, PDGFA ve PDGB genlerine ait ekspresyon düzeylerini LD50 dozlarında arttırdığı saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bulgular sarı kantaronun fibroblastlarda mitotik aktivite ve anjiyogenezi aktive ettiği yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Hypericum Perforatum', sarı kantaron, yara iyileşmesi, fibroblast, gen ekspresyonu

S-08

Myhre Syndrome with a Rare Finding: Bilateral Congenital Cataract

Haktan Bağış Erdem, İbrahim Şahin, Pelin Ercoşkun, Şener Taşdemir, Abdulgani Tatar
Department of Medical Genetics, Ataturk University, Erzurum, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Myhre syndrome is a rare disorder characterized by intellectual disability, short stature, muscular appearance, skeletal abnormalities, decreased joint mobility, thickened skin, early-onset deafness of mixed conductive and sensory type, characteristic facial features (short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, prognatism, short philtrum and small mouth). Other clinical features include ocular impairments, behavioral disorder, congenital heart disease, cryptorchidism and delayed or precocious puberty. To our knowledge, 32 cases have been reported, related with this unique syndrome. This syndrome is caused by recently identified SMAD4 mutations. Here we reported a 14-year-old boy who presented with multiple features consistent with Myhre syndrome and a rare finding bilateral congenital cataract.

METHODS:All coding 11 exons of SMAD4 gene sequencing analysis was performed using the MiSeq next generation sequencing platform (Illumina, San Diego, CA).

RESULTS:We identified heterozygosity for an A-to-G transition at position c.1498, which leads to I500V mutation. This mutation was described before and was associated with Myhre syndrome (HGMD: CM110610).

CONCLUSIONS:The present case had rare clinical findings such as microcephaly, hyperintense plaque on the right cerebral hemisphere and bilateral cataract. Microcephaly was determined 3/25 (12%) of the patients (data not available for seven patients), and only 2 patients had hyperintense plaques in brain MRI. Bilateral cataract was also described on only 1 patient with Myhre syndrome. Although these rare findings; decreased joint mobility, deafness, intellectual disability, muscular appearance and thickened skin are very common in 32 Myhre syndrome cases. According to radiological findings, our patient had brachydactyly, which is the most common radiological feature in Myhre syndrome and fifth finger clinodactyly. Behavioral disorders were frequent (18/32) and consisted of a wide range of findings, including attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder and autistic features. Only seven reported cases (including our patient) received normal school education, whereas the other 26 patients received special education.

Keywords: Myhre syndrome, cataract, SMAD4 mutation

Figure 1

Figure 1. a, b. Facial appearance of the patient. Note the short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, prognathism, short philtrum, thin upper lip and small mouth (a). Note the dry skin with rashes (especially on the limbs) and brachydactyly with the fifth finger clinodactyly (b).

S-09

Primer İmmün Yetersizliklerde Hastalıkla İlişkili Aday Varyantların Tespiti

Sinem Fırtına¹, Yuk Yin Ng², Özden Hatırnaz Ng¹, Yıldız Camcıoğlu³, Elif Aydın⁴, Aysenur Kaya⁵, Funda Çipe⁶, Müjde Tuba Çoğurlu⁷, Uğur Özbek¹, Müge Sayitoğlu¹

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

²İstanbul Bilgi Üniversitesi, Doğa Bilimleri ve Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul

⁵Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul

⁶İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve Enfeksiyon Bölümü, İstanbul

⁷Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Kocaeli

GİRİŞ VE AMAÇ:Primer İmmün Yetersizlik (PİY), 100'ün üzerinde hastalığı kapsayan, başta immün sistem bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından hastalık ile ilişkili 300'ün üzerinde gen bildirilmekle beraber bu genler hastaların sadece bir kısmını kapsamaktadır ve büyük bir kısmında halen genetik nedenler bilinmemektedir. Batı Avrupa ülkelerinde sıklığı 1/10.000-1/100.000 iken, Türkiye gibi akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda (%25-40) daha yüksek oranda gözlenmektedir.

YÖNTEM:Bu çalışma ile klinik ve immünofenotip bulgularına göre dört temel gruba (1) Ağır kombine immün yetersizlikler (AKİY) (17 aday gen) 2) Kombine immün yetersizlikler (31 aday gen) 3) Primer antikor yetersizlikleri ve yaygın değişken immün yetersizlikler (PAD/CVID) (22 aday gen) ve 4) Doğal immün sistem bozuklukları (31 aday gen) ayrılan hastalarda öncelikle belirlenen tüm aday genleri amplikon yeni nesil dizileme panelleri (Smartchip-TE) ile Illumina MiSeq kullanılarak taranmaktadır. Varyasyon saptanmayan hastalar (anne-baba-hasta) ekzon dizilemeye yönlendirilmektedir.

BULGULAR:İlk grupta AKİY tanısı alan 36 hasta taranmıştır (9 hasta tanısı değiştiği için sonradan dışlanmıştır). Yirmi yedi hastanın 17'sinde hastalığa sebep olan varyasyonlar tespit edilmiştir (%63). Bulunan varyasyonlar RAG1/2 (n=5), ADA (n=2), DCLRE1C (n=2), CD3E

(n=2), IL2RG (n=2), JAK3 (n=2) NHEJ1 (n=1) ve IL7R(n=1) genlerinde tanımlanmıştır. Varyasyonların altı tanesi ilk defa bu çalışma ile gösterilmiştir. İkinci olarak PAD/CVID paneli ile 16 hasta taranmış ve 5 hastada hastalık ile ilişkili varyantlar (BTK (n=3), CD40L (n=1), IGHM (n=1)) tespit edilmiştir. Diğer hastaların analizleri devam etmektedir. Bulunan tüm hastalıkla ilişkili varyasyonlar Sanger dizileme ile konfirme edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu projenin tamamlanması ile amaçlanan hastalık ile ilişkili yeni nadir varyantların tespiti, rutin uygulamada birçok genin, hızlı ve uygun bir maliyet ile taranmasını mümkün kılacak bir yaklaşım oluşturulması ve Türkiye’deki hastaların varyasyon sıklıkları ve haritalarının çıkartılmasıdır. Proje İ.Ü. BAP birimi tarafından (52575 ve 54891) desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, Primer İmmün Yetersizlikler, Genetik Tanı, Ağır Kombine İmmün Yetersizlikler

S-10

SRD5A2 geni mutasyonlu farklı fenotipe sahip 2 kardeş olgu

Mine Balasar¹, Beray Selver Eklioğlu², Pelin Taşdemir¹, Emine Aktaş¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Mehmet Emre Atabek²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Ana Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:5 alfa redüktaz enzim yetmezliği, doğumdan önce ve puberte boyunca erkek cinsiyet gelişimini etkileyen bir durumdur. 5 alfa redüktaz enzim yetmezliği ve Androjen İnsensitivite Sendromu, 46, XY cinsel gelişim bozukluklarının (46,XY CGB) yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. SRD5A2 geninden kodlanan 5 alfa redüktaz 2 enziminin yetersizliği sonucunda hasta bireylerde dış genitalya normal dişi görünümünden, kliteromegali, izole hipospadias veya sadece mikropenisin eşlik ettiği erkek dış genitalya görünümüne kadar değişebilen çok farklı fenotipik özellikler görülebilmektedir. Otozomal resesif geçişli olan hastalık, genellikle akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumları etkilemektedir. Bu çalışmada SRD5A2 geninde aynı birleşik heterozigot mutasyona sahip 2 kardeşteki farklı fenotipik özellikleri sunmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Kuşkulu dış genitalya ile başvuran her iki olguya karyotip analizi ve SRY FISH analizi uygulandı. Biyokimyasal ve radyolojik görüntüleme yapıldı. 5 alfa redüktaz 2 enzim eksikliği düşünülerek SRD5A2 tüm gen dizi analizi yapıldı.

BULGULAR:1. olgu 5 aylık erkek bebek mikropenis, hipospadias, inmemiş testis nedeniyle başvurdu. Karyotip analizi 46,XY idi. SRY FISH analizinde delesyon saptanmadı.2. olgu olan kuşkulu genitalya nedeniyle opere edilmiş 7 yaşındaki kız kardeşte karyotip analizi 46,XY, SRY FISH ise normaldi. Kliteromegali nedeniyle opere olan hastanın ayrıca her iki inguinal kanalda bulunan testislerinin de alındığı öğrenildi. SRD5A2 geni dizilendiğinde her iki kardeşte de 2. ekzonda c.433 C>T (p.Arg145Trp) ve 4. ekzonda c.586 G>A (p.Gly196Ser) mutasyonları tespit edildi. Anne ve babanın heterozigot taşıyıcı oldukları belirlendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:5 alfa redüktaz 2 enzim eksikliği olan olgularda fenotipik çeşitliliğin olduğu bilinmektedir. Bu çeşitlilik spesifik mutasyonun oluşturduğu rezidüel enzimatik fonksiyon oranına bağlanmaktadır. Ancak aynı mutasyona sahip kardeşlerde de nadiren de olsa genotip-fenotip uyumsuzluğu gözlenmekte ve bu durum AR-aracılı sinyal transdüksiyon aktivitesine, in utero lokal ve dolaşan testosteron konsantrasyonuna yada çevresel faktörlerin hastalığın değişken klinik ekspresyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada otozomal resesif geçişli olmasına rağmen aynı birleşik heterozigot mutasyona ve farklı fenotiplere sahip kardeş 2 olguyu sunarak literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: 46,XY CGB, birleşik heterozigot, SRD5A2

S-11

Deneyisel epilepsi modelinde kalpte bulunan içeri doğrultucu potasyum kanallarının gen ekspresyonlarının incelenmesi

Enes Akyuz¹, Fahri Akbas², Cilem Ercan², Gozde Yesil³, Cagla Yildiz⁴, Pinar Mega Tiber⁵

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

⁵Marmara Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:İçeri doğrultucu potasyum kanallarının (Kir kanalları) epilepsi ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklarda beyinde nitelik ve nicelik olarak değiştiği gösterilmiştir. Kalp kası hücrelerinde de önemli fonksiyonu bulunan Kir kanallarının epileptik kalpte nasıl etkilendiği henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada, epilepsiye bağlı kardiyolojik patolojilerin temelindeki sebebin kalp kasındaki Kir kanallarının rolünün araştırılması amaçlandı. Epilepside merkezi öneme sahip Kir4.1 kanalı geni (KCNJ10) yanı sıra kalp kasında en çok bulunan Kir kanallarının (Kir2.1(KCNJ2), Kir2.2(KCNJ12), Kir3.1(KCNJ3), Kir3.4(KCNJ5) ve Kir6.2(KCNJ11)) gen ekspresyonunu araştırıldı.

YÖNTEM:Pentilentetrazol (PTZ) kimyasal maddesi ile “PTZ tutuşma modeli” sıçanlarda oluşturuldu. Bu modele göre, sıçanlara bir aylık sürede iki günde bir 40 mg/kg PTZ'nin intraperitoneal olarak sistematik bir şekilde verilmesiyle hayvanlarda kronik epilepsi oluşturuldu. Çalışmada; 4 farklı grup oluşturulup dişi/erkek kontrol ve epilepsi grupları olmak üzere Wistar albino (250-350 gr, 28 adet (n=7)) sıçan kullanıldı. Hayvanların epileptik nöbet dereceleri, “Modified Racine skorlama” sistemine göre gözlemlendi. Sakrifiye edilen sıçanların kalp dokularından izole edilen mRNA, cDNA'ya çevrilerek KCNJ10, KCNJ2, KCNJ12, KCNJ3, KCNJ5 ve KCNJ11 genlerinin gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemiyle gen düzeyleri araştırıldı.

BULGULAR:Uygulanan PTZ tutuşma modeli sonucunda dişi ve erkek sıçanlarda skorlama sisteminde en yüksek dereceye sahip tonik ve klonik nöbetler gözlemlendi. Kalp ventrikülü ve atriyumundan yapılan gen ekspresyonu sonuçlarına göre erkeklerde KCNJ2 ve KCNJ12'de kontrole kıyasla epileptik sıçanlarda ekspresyonda değişiklik görülmezken; KCNJ3(p=0.05), KCNJ5(p=0.01) gen ekspresyonlarında anlamlı azalma görüldü. Ayrıca, yine erkek sıçanlarda

KCNJ10($p<0.01$) ve KCNJ11($p=0.002$) gen ekspresyonlarında anlamlı artış görüldü. Dişilerde ise, yalnızca KCNJ11($p<0.01$) geninde anlamlı artış görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Beyinden kalbe gelen vagus sinirinden ortama salınan asetilkolin ile aktive olan KCNJ3 ve KCNJ5 gen ekspresyonlarındaki azalma; epilepside merkezi önemi olan KCNJ10 genindeki artış; ve kalpte intraselüler ortamda ATP miktarının artmasıyla ve iskemi gibi patolojilerden sistemi korumak amacıyla açılan KCNJ11 genindeki artış epilepsiye eşlik eden kardiyak patolojilerde Kir kanallarının rolü olabileceğini gösterdi. Bu sonuçlar, epilepside kalpte bulunan iyon kanallarının da araştırılmasının önemi göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kir kanalları, epilepsi, PTZ modeli, gen ekspresyonu, kardiyomiyosit

S-12

The possible association of some thrombophilic gene polymorphisms with deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism

Malik Ejder Yıldırım¹, Hande Küçük Kurtulgan¹, Hasan Kılıçgün², Öztürk Özdemir³, Osman Beton⁴, Yusuf Kenan Tekin⁵

¹Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Cumhuriyet University 58140 Sivas/Turkey

²Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetic, Erzincan University 24030 Erzincan/Turkey

³Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Canakkale 18 Mart University 17100 Canakkale/Turkey

⁴Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Cumhuriyet University 58140 Sivas/Turkey

⁵Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Cumhuriyet University 58140 Sivas/Turkey

BACKGROUND AND AIM:Some thrombogenic genetic markers (gene polymorphisms) may contribute to the formation of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. We investigated the distribution of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 4G/5G, ACE I/D gene polymorphisms and their allelic frequencies in patients with deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in a certain population in Turkey.

METHODS:157 patients with deep vein thrombosis, 147 patients with pulmonary thromboembolism and 140 controls were included in this study. Genomic DNA was extracted and isolated DNA samples were screened for aforementioned thrombotic gene polymorphisms using reverse hybridization procedure (Strip assay).

RESULTS:The difference between pulmonary thromboembolism cases and controls was significant in terms of MTHFR A1298C genotypes and C allele frequency ($p=0.020$ and $p=0.030$). The frequency of 4G allele of PAI-1 was statistically higher in deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism cases in comparison with control group ($P=0.002$ and $P=0.015$). MTHFR C677T and ACE I/D polymorphisms were not associated with neither deep vein thrombosis nor pulmonary thromboembolism ($p>0.05$).

CONCLUSIONS:MTHFR A1298C polymorphism may contribute to the formation of pulmonary thromboembolism and PAI-1 4G/5G polymorphism may be related to the development of either deep vein thrombosis or pulmonary thromboembolism. Any association could not be found between MTHFR C677T and ACE I/D polymorphisms and these diseases.

Keywords: Deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, gene polymorphisms.

The characteristics of DVT and PTE patients and the control group. (NS: Nonsignificant).

	DVT (n=157)	PTE (n=147)	Control (n=140)	P value
Mean age	55.45 ± 9.58	55.66 ±9.45	54.88 ±10.39	NS
Sex				
Male	82 (52.2%)	78 (53%)	73 (52.1%)	NS
Female	75 (47.8%)	69 (47%)	67 (47.9%)	NS

The distribution of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and allele frequency in DVT cases and control group.

	DVT (n=157)	Control (n=140)	P value
MTHFR C677T			
Genotype			
CC	75 (47.8%)	70 (50%)	
CT	54 (34.4%)	58 (41.4%)	P= 0.056 P>0.05
TT	28 (17.8%)	12 (8.6%)	
Allele frequency			
C	65%	70.7%	P= 0.135 P>0.05
T	35%	29.3%	
MTHFR A1298C			

Genotype			
AA	60 (38.2%)	60 (42.8%)	
AC	69 (44%)	61 (43.6%)	P= 0.240 P>0.05
CC	28 (17.8%)	19 (13.6%)	
Allele frequency			
A	60.2%	64.6%	P= 0.934 P>0.05
C	39.8%	35.4%	

Odds ratio'ları tabloya eklemedim.

The distribution of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and allele frequencies in PTE cases and control group.

	PTE (n=147)	Control (n=140)	P value
MTHFR C677T			
Genotype			
CC	66 (44.9%)	70 (50%)	
CT	67 (45.6%)	58 (41.4%)	P= 0.688 P>0.05
TT	14 (9.5%)	12 (8.6%)	
Allele frequency			
C	67.7%	70.7%	P= 0.432 P>0.05
T	32.3%	29.3%	
MTHFR A1298C			
Genotype			
AA	40 (27.2%)	60 (42.8%)	

AC	84 (57.2%)	61 (43.6%)	P= 0.020 P<0.05
CC	23 (15.6%)	19 (13.6%)	
Allele frequency			
A	55.8%	64.6%	P= 0.030
C	44.2%	35.4%	P<0.05

The distribution of PAI-1 4G/5G polymorphism and allele frequency in DVT cases and control group.

	DVT (n=157)	Control (n=140)	P value
PAI-1 4G/5G			
Genotype			
5G/5G	27 (17.2%)	37 (25%)	
4G/5G	80 (51%)	81 (57.1%)	P = 0.003 P<0.05
4G/4G	50 (31.8%)	22 (17.9%)	
Allele frequency			
5G	42.7%	55.4%	P= 0.002
4G	57.3%	44.6%	P<0.05

The distribution of PAI-1 4G/5G polymorphism and allele frequency in PTE cases and control group.

	PTE (n=147)	Control (n=140)	P value
PAI-1 4G/5G			
Genotype			
5G/5G	21 (14.2%)	37 (25%)	
4G/5G	91 (62%)	81 (57.1%)	P = 0.020 P<0.05
4G/4G	35 (23.8%)	22 (17.9%)	
Allele frequency			
5G	45.2%	55.4%	P = 0.015 P<0.05
4G	54.8%	44.6%	

The distribution of ACE I/D polymorphism and allele frequency in DVT cases and control group.

	DVT (n=157)	Control (n=140)	P value
ACE I/D			
Genotype			
II	18 (11.5%)	22 (15.7%)	
ID	88 (56%)	83 (59.3%)	P= 0.278 P>0.05
DD	51 (32.5%)	35 (25%)	

Allele frequency			
I	39.5%	45.4%	P= 0.148 P>0.05
D	60.5%	54.6%	

The distribution of ACE I/D polymorphism and allele frequency in PTE cases and control group.

	PTE (n=147)	Control (n=140)	P value
ACE I/D			
Genotype			
II	22 (15%)	22 (15.7%)	
ID	73 (49.6%)	83 (59.3%)	P= 0.150 P>0.05
DD	52 (35.4%)	35 (25%)	
Allele frequency			
I	39.8%	45.4%	p= 0.178 P>0.05
D	60.2%	54.6%	

S-13

1p36 bölgesi delesyonu ve 5p13-p15 bölgesi duplikasyonu olan olgunun klinik bulguları

Mutlu Karkucak

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Sakarya

GİRİŞ VE AMAÇ:1p36 kromozomal bölgesinde delesyon sık görülen mikrodelesyon sendromları biridir ve ayırt edici dismorfik özelliklere sahiptir. Öte yandan, 5p13-p15 duplikasyonu değişken fenotip olan nadir bir kromozomal anomalidir. Burada, gelişme geriliği, dismorfik bulguları ve kalp anomalileri mevcut olan 8 aylık olgumuzu sunduk.

YÖNTEM:Dismorfik bulguları ve kalp anomalileri olan olgunun kromozom analizinde, 1. kromozomun kısa koluna ilişkin derivatif yapı saptandı. Derivatif yapının tespiti için Array CGH yöntemi uygulandı ve yapılan analiz sonucunda hastanın 1p36.33-1p36.31 bölgesini kapsayan 5296 kb'lık kayıp ve 5p15.33-5p13.2 bölgesini kapsayan 33759 kb'lık kazanım saptandı. Bu bölgelerdeki kayıp ve kazanımlar, FISH yöntemi ile konfirme edildi. Ayrıca anne ve baba kromozom analizi yapıldı ve normal karyotip olarak gözlemlendi.

BULGULAR:1p36 bölgesinde delesyon ve 5p15-p13 bölgesinde duplikasyon olan olgumuzda, gelişme geriliği, dismorfik bulguları(geniş düz alın, burun kökü basık, upslanted palpebral fissür, düşük kulak, seyrek saç ve kaşlar, uzun filtrum, küçük ağız, ayrık meme başı, ayak parmakları overlap) ve kalp anomalileri(Aorta dekstropozisyonu, VSD) gözlemlendi

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatürde araştırdığımız kadarıyla, de novo olarak 5p13-p15 duplikasyonu ve 1p36 delesyonu kapsayan olgu bildirilmemiştir. Bu açıdan olgumuzun klinik bulguları literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, konvansiyonel kromozom analizinde derivatif yapı kromozomların kökeninin tespitinde, moleküler sitogenetik yöntemlerinin önemi ve tamamlayıcı rolü ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dismorfik bulgular, delesyon, duplikasyon

S-14

A Novel Homozygous HOXB1 Mutation in a Turkish Family with Hereditary Congenital Facial Paresis

Yavuz Sahin¹, Olcay Güngör², Akif Ayaz³, Gülay Güngör⁴, Bedia Sahin⁵, Kursad Yaykasli⁶, Serdar Ceylaner⁷

¹Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kahramanmaraş

²Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş

³Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Adana

⁴KSÜ Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁵KSÜ Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁶KSÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁷İntergen Genetik Merkezi, Ankara

BACKGROUND AND AIM:Hereditary congenital facial paresis (HCFP) is characterized by isolated dysfunction of the facial nerve (CN VII) due to congenital cranial dysinnervation disorders. HCFP has genetic heterogeneity and HOXB1 is the first identified gene.

METHODS:High-throughput sequencing and Sanger sequencing of patients and their parents were performed.

RESULTS:High-throughput sequencing and Sanger sequencing of all patients revealed a novel homozygous mutation p.Arg230Trp (c.688C>T) within the HOXB1 gene.

CONCLUSIONS:The report of the mutation brings the total number of HOXB1 mutations identified in HCFP to four. The results of this study emphasize that in individuals with congenital facial palsy accompanied by hearing loss and dysmorphic facial features, HOXB1 mutation causing HCFP should be kept in mind.

Keywords: Epilepsy, HCFP, Hereditary congenital facial paresis, HOXB1, Moebius

S-15

Mikroarray analiz yönteminin dengesiz submikroskopik resiprokal translokasyon olgularının tanısındaki rolü

Haluk Kavuş¹, Deniz Torun¹, Altuğ Koç², Özgür Kırbıyık², Yaşar Bekir Kutbay², Yusuf Tunca¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:Sayısal ve yapısal kromozomal anomalilerinin insidansı yaklaşık 154 canlı doğumda 1'dir. Dengeli ve dengesiz olarak iki alt gruba ayrılan yapısal kromozom anomalileri ise 375 canlı doğumda 1 görülür. Dengeli kromozomal anomaliye sahip bireylerde fenotipik etkilenme görülmeyebilirken, bu bireylerin çocuklarında dengesiz kromozomal anomali riski artmıştır.

Bu çalışmada ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan ve multipl konjenital anomalili 2 kardeşin tanı sürecinde kullanılan algoritmaların tanımlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Olguların yapılan fizik muayenesinde; 24 yaşındaki kız hastada ağır mental ve motor gerilik, fasiyal dismorfizm, katarakt, epilepsi ve skolyoz bulgusu saptanırken, 18 yaşındaki ikiz eşi kız hastada ise ağır mental ve motor gerilik, fasiyal dismorfizm, tek böbrek, kardiyak problemler, epilepsi bulguları tespit edilmiştir. İkiz eşi ise normal olarak değerlendirilmiştir. Doğum sonrası dönemde her iki olguya da yapılan karyotip analizi sonuçlarının normal olarak değerlendirilmesi nedeniyle yapılan yeni değerlendirmede olgulara mikroarray ve FISH analizleri planlanmıştır.

BULGULAR:Olguların olası CNV'ler açısından yapılan mikroarray analizi sonucunda birinci olguda $arr[hg19]22q13.32q13.33(48,434,061-51,197,838)x1$, $arr[hg19]4p16.3(68,345-3,917,140)x3$, ikinci olguda ise $arr[hg19]22q13.32q13.33(48,473,238-51,197,838)x3$, $arr[hg19]4p16.3(68,345-3,572,803)x1$ bulguları saptanmıştır. Mikroarray sonucunun doğrulanması ve ileri değerlendirme amacıyla 4p16.3 bölgesine spesifik olarak yapılan FISH analizinde, anne ve sağlıklı kardeşte 4p16.3 bölgesini içine alan ve dengeli translokasyonu düşündüren sinyal paterni izlenirken, birinci olguda aynı bölgenin trizomisi, ikinci olguda ise monozomisi ile uyumlu sinyal izlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Ailenin ilk gebeliğinden sonra o dönemdeki mevcut teknolojinin yetersizliği nedeniyle genetik tanının konulamaması, 2. gebelikte de affekte bir bireyin doğmasına neden olmuştur. Her iki kardeşin aynı bölgeler için farklı genotipe sahip olmaları ise farklı fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasına neden olarak klinik değerlendirmeyi güçleştirmiştir. Mikroarray analizi, tespit etmiş olduğu bulgular ile dengesiz resiprokal translokasyonun varlığına işaret ederek FISH analizi ile karyotip analizinde tespit edilemeyen submikroskopik resiprokal translokasyonun tespitine olanak sağlamıştır. Sonuç olarak, multipl konjenital anomalili bireylerde karyotipleme, mikroarray ve FISH yöntemlerinin kombine kullanımı sağlıklı nesillerin devamı ve ailelere prenatal tanı imkanı sağlanabilmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dengesiz Resiprokal Translokasyon, FISH, Karyotip, Mikroarray

S-16

Duchenne/Becker Müsküler Distrofi'sinden etkilenmiş olgularda DMD gen mutasyonlarının MLPA ve yeni nesil dizileme teknolojisi ile araştırılması

Güven Toksoy

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

GİRİŞ VE AMAÇ:Duchenne/Becker Müsküler Distrofi'sinden (DMD/BMD) sorumlu bilinen tek gen DMD, Xp21.2'de, intronik alanları ile birlikte ~2,3 megabaz uzunluğundadır. Bilinen büyük insan genlerinden biri olan DMD'nin, en büyük transkripti (NM_004006.2), 3685 amino asit içeren bir peptid zincirini kodlamakta olup, yaklaşık 14 kilobaz uzunluğundadır. Bu büyüklük ve içerdiği tekrar dizi motifleri, DMD geninde ortaya çıkan mutasyonlarda, rekombinasyonda eşit olmayan parça değişimi sonucu, delesyon ve duplikasyonların (del/dup) nokta mutasyonlarına oranla daha sık ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

YÖNTEM:Moleküler genetik tanı amacıyla ilk aşamada uygulama kolaylığı ve hassasiyeti açısından kullanışlı bir teknik olan MLPA yöntemi ile del/dup analizi, normal çıkanlarda ikinci aşamada dizileme yöntemi ile patojenik varyant analizi yapılmaktadır. DMD geninde hastalık ilişkili olan ve dizi analizi ile taranabilen mutasyonlar tüm gene dağılmış durumda olduğundan, DMD geninin tüm ekzonlarının incelenmesi gerekmektedir. Bu durumda Yeni Nesil Dizileme (YND) teknolojiler, maliyet ve emek açısından büyük kolaylıklar sağlamaktadır.

BULGULAR:Bu çalışmada 2013-2016 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD' na başvuran 264 DMD/BMD olgusu çalışılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Çalışmada bu olguların moleküler genetik tanı amacıyla uygulanan MLPA ve Ion PGM platformunda Ion ampliseq'de tasarladığımız DMD gen paneli ile yapılan YND analiz sonuçları paylaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: DMD, BMD, YND, NGS, MLPA, Kas distrofisi

S-18

Clinical Evaluation of a MDC1A Case Carrying LAMA2 Mutation

Mehmet Ali Söylemez, Ayberk Türkyılmaz, Esra Arslan Ateş, Hasan Şimşek, Taner Karakaya, Kenan Delil, Bilge Bilgen Geçkinli, Pınar Ata, Ahmet İlter Güney, Ahmet Arman

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

BACKGROUND AND AIM: Muscular Dystrophy, Congenital Merosin-Deficient 1A (MDC1A, #MIM: 607855) is an autosomal recessive disorder characterized by muscle weakness at birth or in the first 6 months of life. Affected infants present with hypotonia, failure to thrive, respiratory difficulty, contractures and feeding problems. Most patients also have central nervous system abnormalities on MRI. LAMA2 is the only gene in which mutation is known to cause MDC1A. Aim of this study is to present clinical and molecular genetic features of a MDC1A case.

METHODS: By evaluation of clinical findings and sanger sequencing of LAMA2 gene the case was diagnosed as MDC1A and discussed in the light of literature.

RESULTS: A 5-year-old boy was referred us because of delayed motor development, muscle weakness, increased CK and brain abnormalities on MRI. He was born in a consanguineous family after an eventless pregnancy with normal antropometric measurements. In his history there were neonatal hypotonia, respiratory and feeding difficulties, delayed motor development, generalized muscle weakness. Cranial MRI showed large posterior fossa, cerebellar vermis hypoplasia, elevated tentorium cerebelli which was compatible with Dandy Walker Malformation. He was evaluated for chromosomal abnormalities, SMN1 gene exon 7 and 8 deletions, 15q11.2 deletion and all genetic tests showed no abnormalities. After demonstrating merosin deficiency by immunostaining in muscle biopsy, the patient was thought to be MDC1A and LAMA2 gene was sequenced. We found a novel homozygous c. 4688G>A variation in LAMA2 gene which results in premature stop codon. In silico analyses of the variation predicted it as a disease causing mutation. The parents carried the mutation in a heterozygous state.

CONCLUSIONS: In this study we report a novel nonsense LAMA2 gene mutation in a MDC1A patient. More clinical reports and functional studies are necessary to demonstrate the affect of the mutation.

Keywords: merosinopathy, muscle weakness, LAMA2

S-19

RAB3GAP1 Geninde Bilinen Bir Splice-Site Mutasyonunun Fonksiyonel Değerlendirmesi

Ayberk Türkyilmaz¹, Mehmet Ali Söylemez¹, Esra Arslan Ateş¹, Bekir Ergüner², Hasan Şimşek¹, Taner Karakaya¹, Kenan Delil¹, Bilge Bilgen Geçkinli¹, Pınar Ata¹, Ahmet İlater Güney¹, Ahmet Arman¹

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul
²İleri Genom ve Biyoinformatik Araştırmaları Merkezi, TÜBİTAK BİLGEM, Kocaeli

GİRİŞ VE AMAÇ:Warburg Micro Sendromu (WARBM, #MIM:600118) beyin, göz ve endokrin sistem anomalileri ile karakterize nadir otozomal resesif bir hastalıktır. WARBM'den sorumlu dört gen tanımlanmış olmakla birlikte Türk hastalarda en sık gösterilmiş mutasyon RAB3GAP1 genindeki c.748+1G>A mutasyonudur. Mutasyonun splicingi bozduğu ön görülmele birlikte literatürde bununla ilgili fonksiyonel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada WARBM'na sebep olduğu bilinen RAB3GAP1 geninde intron 8'de yer alan c.748+1G>A mutasyonunun splice noktasının kaybına yol açarak ekzon 8'in atlanmasına sebep olacağı varsayılmış ve bu durumun mRNA düzeyinde gösterilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Konjenital katarakt, kriptoorşidizm, serebral atrofi ve fasiyal dismorfizm sebebiyle yönlendirilen ve WARBM ön tanısıyla yapılan moleküler analizinde RAB3GAP1 geninde c.748+1G>A mutasyonunu homozigot olarak taşıyan olgu ve heterozigot olarak taşıyan ebeveynlerinin periferik kan örneklerinden izole edilen RNA'dan Revers Transkriptaz enzimi ile cDNA elde edildi. RAB3GAP1 geninde cDNA'dan ekzon 7, 8 ve 9'un çoğaltılması için RAB3GAP1 geni ekzon 7'nin 5' ucundan forward primer (5'-TCAGGTGCCACTCTTTGTGC-3') ve ekzon 9'un 3' ucundan reverse primer (5'-CTAATAGGATCTTCGCAGGCACC-3') dizayn edilerek uygun koşullarda normal PCR yapıldı. Elde edilen PCR ürünleri jel elektroforez ve Sanger dizileme yöntemleriyle analiz edildi.

BULGULAR:Dizayn ettiğimiz çalışmada wild type allelden oluşan cDNA uzunluğu 433bç (ekzon 7,8 ve 9), mutant allelden oluşan cDNA uzunluğu 334bç (ekzon 7 ve 9) olarak beklenmekteydi. Olgudan elde ettiğimiz PCR ürününün jel elektroforez görüntüsünde sadece 334 bç'lik fragman mevcutken, anne ve babada ise hem 334bç hem de 433bç uzunluğunda DNA fragmanları görüntülendi. Bu durum ekzon 8'in olgu cDNA'sında biallelik olarak,

ebeveyn cDNA'larında ise monoallel olarak kaybını göstermekteydi. Sanger dizileme ile de cDNA düzeyinde ekzon 8 dizisinin kaybı doğrulandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:WARBM tanılı Türk hastalarda en sık tanımlanmış ve founder mutasyon olabileceği ifade edilen c.748+1G>A splice donör bölge mutasyonunun splicing üzerine olan etkisine ilişkin bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada mutasyon bu açıdan değerlendirilmiş, beklendiği gibi splicingin bozulmasına ve ekzon 8'in matur mRNA'da kaybına sebep olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: RAB3GAP1, splice-site mutasyon, Warburg-Micro sendromu

S-20

Nadir Hastalıklar Güçlü Yayınlar için Online Veri Toplama Aracı: T.A.P

Yavuz Sahin

Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kahramanmaraş

GİRİŞ VE AMAÇ:Nadir hastalıklar, genel nüfusa kıyasla az sayıda insanda görülen hastalıklardır. Son Avrupa popülasyonu verilerine göre 1/2000 sıklıkta görülen hastalıklar nadir kabul edilmektedir. Dünya genelinde 350 milyon bireyin nadir hastalıklardan etkilendiği düşünülmektedir. Nadir hastalıklara sahip bireylerin %75'i çocukluk çağında bulunmaktadır ve bunların %80'i genetik nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında ilk 1 yaşındaki ölümlerin %35'inin nedenini nadir hastalıklar oluşturmaktadır ve yine nadir hastalığa sahip çocukların %30'u ilk 5 yaşta hayatını kaybetmektedir. Şuana kadar toplamda 7000 farklı nadir hastalık tanımlanmış olmakla birlikte hastaların ancak %50'sine tanı konulabilmektedir.

YÖNTEM:Nadir vakalara sahip hekimlerin birbirlerinden haberdar olmalarını, vakalarını birleştirip çalışma yapabilmelerini, kaydedilen verilerle ülkemizde nadir hastalıkların haritasının çıkarılmasını sağlayabilmek için hastanın kimlik bilgilerini asla kullanmadan klinik ve genetik özelliklerinin kayıt edilebildiği bir online araç geliştirdik. Aynı zamanda araştırmacıların yürüttükleri proje bilgilerini girmelerini sağlayarak yeni iş birliklerine olanak sağlandı. Platformu Tıbbi Genetik Derneğinin resmi web sayfası (www.tibbigen.org) üzerinde kurduk ve adına Tıbbi Araştırma Programı (TAP) dedik.

BULGULAR:Şuana kadar toplamda 317 nadir vakanın klinik ve genetik özellikleri sisteme girildi. Bununla birlikte 14 farklı proje/fikir sisteme girilerek araştırmacılara iş birliği çağrısında bulunuldu.

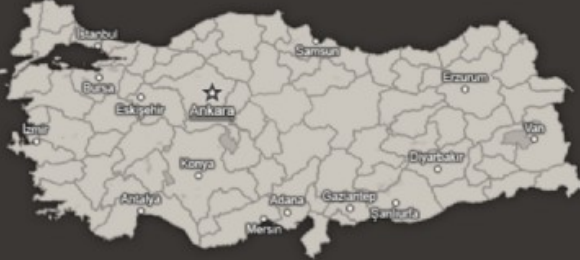
TARTIŞMA VE SONUÇ:Bugüne kadar toplamda 33 vakanın rapor edildiği 3MC Sendromu olan 16 vaka toplandı ve çalışması yapılarak makalesi yazıldı. Yine Noonan sendromu, spondilocostal disostosis, sotos sendromu, otozomal resesif otizm spektrum bozuklukları toplanmaya devam etmektedir. TAP, araştırmacıların birbirleri arasındaki iletişimi artmasına ve birlikte iş yapma kültürüne katkı sağlamıştır. Sonuç olarak, tek tek ele alındığında vaka takdimi olabilecek nadir vakaların bir araya getirilerek çalışma olması için TAP kullanışlı bir online araç olabilir.

Anahtar Kelimeler: nadir hastalıklar, online araç,

Ulaşmak istediğiniz hasta verilerini harita üzerinde illere tıklayarak veya hastalık tanısı seçerek görüntüleyebilirsiniz.

Hastalık

Alkaptonuria



PROJELER	Tüm Projeleri Görüntüle			
Proje Adı	Hekim	Hastalık Adı	Şehir	İrtibat No
aday gen	gozde yesil	Hallermann-Streiff syndrome	Istanbul	
	Deniz TORUN	Pontoneocerebellar Hypoplasia	Ankara	
Oculodentodigital Displazi Vakaları	Yavuz Şahin	Oculodentodigital displazi	K.Maraş	

Adana
Ağrı
Ankara
Artvin
Bartın
Bilecik
Bolu
Çanakkale
Denizli
Edirne
Erzurum
Giresun
Hatay
İstanbul
Karabük
Kastamonu
Kırıkkale
Kocaeli
Malatya
Mersin
Nevşehir
Osmaniye
Samsun
Sinop
Tekirdağ
Tunceli
Yalova

Adıyaman
Aksaray
Antalya
Aydın
Batman
Bingöl
Burdur
Çankırı
Diyarbakır
Elâzığ
Eskişehir
Gümüşhane
İğdir
İzmir
Karaman
Kayseri
Kırklareli
Konya
Manisa
Muğla
Niğde
Rize
Şanlıurfa
Sivas
Tokat
Uşak
Yozgat

Afyonkarahisar
Amasya
Ardahan
Balıkesir
Bayburt
Bitlis
Bursa
Çorum
Düzce
Erzincan
Gaziantep
Hakkâri
Isparta
Kahramanmaraş
Kars
Kilis
Kırşehir
Kütahya
Mardin
Muş
Ordu
Sakarya
Siirt
Şırnak
Trabzon
Van
Zonguldak

T.A.P. Genel Görünüm

S-21

Primer amenoreli olguda array CGH yöntemi ile parsiyel Xp duplikasyonu ve Xq delesyonu saptanması

Hanife Saat¹, Gülsüm Kayhan², Mehmet Ali Ergün², Ferda Perçin²

¹Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara

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

GİRİŞ VE AMAÇ:Primer amenore veya ovaryen yetmezlik etyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamış bir durumdur. Vakaların çoğu idiyopatik olarak sınıflandırılrsa da altta yatan sebeplerin çoğunluğunun genetik nedenler olduğu düşünülmektedir. 18 yaşında primer amenore şikayeti ile başvuran olgumuzun yapılan dismorfik muayenesinde boy ve kilosunun 97 persentil üzerinde olduğu ve kaba yüz görünümü bulunduğu görülmüştür. Yapılan görüntüleme tetkiklerinde ise uterusun normalden küçük ve overlerin atrofik olduğu tespit edilmiştir.

Hastada görülen fenotipin genetik alt yapısını açıklayabilmek için öncelikle konvansiyonel karyotip analizi yapılması ve patoloji saptanması halinde kromozomal değişikliğin büyüklüğünü ve içerdiği genleri tespit edebilmek için array-CGH yöntemi planlanmıştır.

YÖNTEM:Olguya periferik kanından yapılan karyotip analizinde anomali tespit edilmesi üzereine, kırık noktalarını ve içerdiği genleri saptayabilmek için array CGH yöntemi uygulanmıştır. Elde edilen sonuç FISH yöntemi ile doğrulanmıştır.

BULGULAR:Olgunun yapılan sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizleri sonucunda X kromozomlarından birisinin izodisentrik (idic(X)) yapıda olduğu tespit edilmiştir. Array ve FISH çalışmalarının sonucu; 46,X,idic(X)(pter->q21::q13->pter).ish idic(X)(DXYS129++,DXZ1++,pVYS258B-).arr[hg19] Xp22.33p11.21(192689-58081470)x3,Xq11.1q13.1(61931689-67906903)x3,Xq21.1q28(82119115-155208244)x1 olarak raporlanmıştır. Bu sonuca göre; X kromozomunda kısa kolun tamamı ve sentromer ile uzun kolun q11.2q13.1 bölgesinde duplikasyon; uzun kol q21.1q28 bölgesinde ise delesyon vardır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olguda var olan klinik bulgulardan ovaryen yetmezlik kromozom Xq21.1-q28 bant bölgesindeki delesyon ile, eşlik eden bulgulardan uzun boy ise kromozom Xp22.3-p11.2 bölgesinde tespit edilen duplikasyon ve SHOX geninin üç kopya halinde bulunuyor olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca olguda bir diğer bulgu dikkat çekmektedir. Simpson Golabi Behmel sendromundan sorumlu olan GPC3 geni kromozom Xq26.2

bölgesinde bulunmakta olup, genin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonu veya delesyonu sendroma yol açmaktadır. Olguda saptanan Xq21.1-q28 bant bölgesindeki delesyon ilgili geni içermekte olup fenotipik özelliklerden kaba yüz görünümü ve aşırı büyüme bulguları, adı geçen sendromu klinik olarak da desteklemektedir. Bu olgu, X kromozomunun parsiyel delesyon ve duplikasyonunu birlikte içeriyor olması ve gösterdiği klinik bulgular açısından az rastlanan bir olgu olması nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel Xp duplikasyonu ve parsiyel Xq delesyonu, primer amenore, Simpson Golabi Behmel sendromu

S-22

A case with Isochromosome 18p and 2q13 Deletion Including BUB1 Gene

Akif Ayaz¹, Ali Topak², Yavuz Sahin³, Sinem Yalcintepe¹, Ahmet Ozer⁴, Tamer Celik⁵, Kanay Yararbas⁶, Ozge Ozalp Yuregir¹

¹Department of Medical Genetics, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

²Department of Medical Genetics, Bursa Şevket Yılmaz Training and Research Hospital, Bursa, Turkey

³Department of Medical Genetics, Necip Fazıl City Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey

⁵Department of Pediatric Neurology, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

⁶Department of Medical Genetics, Duzen Laboratories, Istanbul, Turkey

BACKGROUND AND AIM: Tetrasomy 18p is one of the most commonly reported isochromosomes [i(18p)] affecting both genders equally. The prevalent mechanism lying at the background of the vast majority of reported cases is de novo nondisjunction followed by centromeric misdivision during maternal meiosis II (MII). Here we report de novo tetrasomy 18p and 2q13 deletion together in a patient with dysmorphic features. With current family, we also aimed to stress that BUB1 deletion may contribute to isochromosome 18p formation.

METHODS: Chromosomal analysis and aCGH of the proband and her relatives with their consent (father, mother) was carried out on cultured peripheral blood lymphocytes by using the standard protocol. FISH analysis of proband was performed according to the manufacturers' protocol. Data were analyzed with the Chromosome Analysis Suite (ChAS) software.

RESULTS: FISH analysis clearly showed that the marker chromosome signal belonged to chromosome 18. aCGH data revealed that the marker chromosome contains chromosome 18p carrying two-copy gain for 15,034 kb pat 18p11.32-p11.21 chromosomal region. There was also an intermittent microdeletion region of 911 kbp on chromosome 2q13 (110,498,141-111,409,433) spanning RGPD6, MALL, NPHP1 and BUB1 genes. The results obtained via aCGH analysis from the proband's parents exhibited the origin of 2q13 deletion was paternal.

CONCLUSIONS:In conclusion, the current case presents an added value to the literature suggesting BUB1 monoallelic deficiency as a possible causative factor leading the formation of i(18p). This is the first case in the literature with the coexistence of i(18p)and intermittent deletion of chromosome 2q13, a critical region spanning important developmental genes especially including BUB1 (602453),RGPD6 (612709), MALL (602022) and NPHP1 (607100).This case report also emphasizes the importance of the use of array-CGH to characterize genetic rearrangements during genetic evaluation of patients displaying mental and motor developmental delay.

Keywords: BUB1, 2q13 deletion, Tetrasomy 18p, Isochromosome

S-23

Entellektüel yetersizlik ve/veya konjenital anomalisi olan hastalarda array-CGH sonuçlarının değerlendirilmesi

Gülsüm Kayhan, Mehmet Ali Ergün, E. Ferda Perçin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Genomdaki kopya sayısı değişikliklerini saptamada kullanılan array-CGH yönteminin, entellektüel yetersizlik, multipl konjenital anomali, epilepsi gibi hastalıkların etyolojisini belirlemede ve marker/derivatif kromozomların orjinini tespit etmede önemli bir yeri bulunmaktadır. Burada yukarıda belirtilen endikasyonlar nedeniyle 116 hastaya uygulanan array-CGH sonuçları ve değerlendirilmesi sunulmaktadır.

YÖNTEM:Gazi üniveristesi Tıbbi Genetik anabilim dalına başvuran 116 hastaya uygulanan Agilent ISCA 8x60K array CGH sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuçların analizinde Agilent Cytogenomic software ve online veritabanları kullanılmıştır.

BULGULAR:Yirmi bir hastada patojenik, 25 hastada klinik önemi bilinmeyen, 3 hastada olası patojenik, 3 hastada olası benign CNV saptanmıştır. Polimorfik / benign değişimler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Endikasyon gruplarına göre patojen / olası patojen CNV saptanan hastaların sonuçları tabloda belirtilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Yüz on altı hastada yapılan array CGH analizi sonucunda patojenite (olası patojenik CNV'ler dahil) oranı %20,6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, Array-CGH yönteminin, genetik hastalıkların tanı algoritmasındaki önemini göstermektedir. Endikasyonlara göre sınıflandırıldığında en yüksek patojenite oranı (%31,7), EY'ye MKA'nın eşlik ettiği grupta görülmektedir. Bunu %28,5 oranıyla EY + epilepsi ile sitogenetik olarak dengeli kromozomal yeniden düzenlenme + konjenital anomalisi olan gruplar takip etmektedir. En düşük oran ise (%9) EY'ye yalnızca minör dismorfik bulguların eşlik ettiği grupta izlenmektedir (Tablo). Array-CGH analizlerinin en sorunlu kısmını oluşturan klinik önemi bilinmeyen CNV'ler ise %21,5 oranında saptanmıştır. Sitogenetik olarak dengeli kromozomal yeniden düzenlenmesi olan, konjenital anomalili hastalarda kırık bölgelerinde del/dup tespit edilmiş olması, mikroarray yöntemlerinin bu alanda kullanımının önemini göstermektedir. Bunun yanında array-CGH yöntemi, kromozomal değişimleri olan hastalarda kırık bölgelerinin belirlenmesine de olanak sağlamakta, genotip-fenotip korelasyonu ile klinik takip ve genetik danışmanlık açısından daha net bir yol izlenebilmektedir. Ayrıca bu

çalışmada olduğu gibi, saptanan yeni CNV'ler, hastalıklarla ilişkili yeni genlerin tespit edilmesinde literature önemli katkılar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Array-CGH, entellektüel yetersizlik, konjenital anomali, epilepsi, kromozomal anomali

Hastalarda saptanan patojen ve olası patojen CNV'ler

Endikasyon	Toplam hasta sayısı	Patojen /olası patojen CNV sayısı ve yüzdesi	CNV bölgesi	Boyut	Del/dup
EY+minor bulgu	53	5 (%9)	19q11q13.31 1q21.1q21.2 10q26.3 22q13.3 1p31.1	16 Mb 1,3 Mb 8,5 Mb 0,93 Mb 326 kb	Dup Del Del Del Del
EY+MKA	41	13 (%31,7)	22q13.2q13.3 14q12q21.2 5q14.1q21.2 22q11.1q11.21 5p15.33p15.2(del)/8q24.23q24.3(dup) 11p14.1p13 7p22.3p15.2 Xp21.1 7q11.23 10q23.31 Xq12 7q11.23 22q11.1 (dup)/ Xq28 (dup)	9,1 Mb 14,7 Mb 21,9 Mb 4,4 Mb 12,8Mb/9,4Mb 6,1 Mb 21 Mb 104 kb 1,3 Mb 452 kb 436 kb 1,5 Mb 305kb / 7,6Mb	Del Del Dup Dup Del/dup Del Dup Dup Del Dup Dup Dup Dup
EY+epilepsi	14	4 (%28,5)	2p25.3p23.2 (dup), 2p25.3 (del) 5q33.1 5q14.3 22q13.3	28,1Mb / 1Mb 304 kb 5,5 Mb 6,5 Mb	Dup/del Del Del Del
Dengeli kromozomal yeniden düzenlenim* + konjenital anomali	7	2 (%28,5)	1q32.2(del), 1q42.13 (del) 3q25.31	476 kb / 3 Mb 1,28 Mb	Del Del
Toplam	116	24 (%20,6)			

*Sitogenetik olarak dengeli olan yeniden düzenlenimler EY: entellektüel yetersizlik, MKA: multipl konjenital anomali

S-24

Homozygosity Mapping and Exome Sequencing Reveal a novel VLDLR Mutation in the VLDLR-associated cerebellar hypoplasia (VLDLR-CH) in 2 siblings

Muhsin Elmas

DEPARTMENT OF MEDICAL GENETIC, AFYON KOCATEPE UNIVERSITY,
AFYONKARAHİSAR, TÜRKİYE

BACKGROUND AND AIM:In this study, we examined WES(whole-exome sequencing) a Turkish family with sporadic MCD(malformation of cortical development). Causative genes are difficult to identify, owing to the large number of MCD candidate genes. Sanger sequencing of potential causative genes is expensive, laborious, and time-consuming; thus, we performed whole-exome sequencing. Using this method, we identified a novel VLDLR mutation. Here, we discuss the advantages of using whole-exome sequencing for the rapid detection of causative mutations and genetic counseling of patients with sporadic MCD.

METHODS:2 siblings case presentation.(Autosomal recessive inheritance)

RESULTS:2 siblings originating from Middle Anatolia. They referred because of their global developmental delay, ataxic walking and mental retardation. Their age were 10 and 2 years old. Their parents second degree consanguinity. Extensive metabolic screening including urine and plasma amino acids, urine organic acids, blood lactate, cholesterol, 7-dehydroxycholesterol, total and free carnitine, acylcarnitine, oligosaccharide, and very long-chain fatty acid levels yielded no evidence of an inborn error of metabolism. Further diagnostic work-up comprised routine biochemical screening with creatine kinase levels, abdominal sonography, audiological evaluation, and electromyography, all with normal results. We examined Whole exome sequencing and we identified a novel VLDLR mutation.

CONCLUSIONS:VLDLR-associated cerebellar hypoplasia (VLDLR-CH) is a subgroup of dysequilibrium syndrome (DES), a spectrum of genetically heterogeneous conditions that combines non-progressive cerebellar ataxia with intellectual disability inherited in an autosomal recessive manner. We will discuss about Genotype-Phenotype Correlations of VLDLR-associated cerebellar hypoplasia (VLDLR-CH).

Keywords: VLDLR, cerebellar hypoplasia, autosomal recessive inheritance, global development delay, mental retardation, ataxic walking

S-25

8q22-q23 Bölgesine Haritalanan Otozomal Dominant Peters Anomalisi'nde Kodlanmayan Bölge Varyantlarının Rolünün Araştırılması

Can Koşukcu¹, Can Koşukcu², Aslı Küçükosmanoğlu³, Yasemin Alanay⁴, Pınar Kavak⁵, Nilüfer Berker⁶, Ekim Z. Taşkiran², Mehmet Alikaşifoğlu², Uğur Sezerman³, Nurten A. Akarsu¹, Nurten A. Akarsu²

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik Anabilim Dalı, Ankara

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

³Acıbadem Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Ataşehir, İstanbul

⁴Acıbadem Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ataşehir, İstanbul

⁵İleri Genom ve Biyoinformatik Araştırma Merkezi (IGBAM), BILGEM, TÜBİTAK, Kocaeli

⁶Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Gözün ön segment hastalıklarından Peters anomalisi (PA; MIM: #604229), korneal opasite, iris ve/veya mercekten korneaya uzanan adezyonlar ve *Descemet* membran bozuklukları ile karakterli bir konjenital anomalidir. Günümüzde 10'dan fazla gen bu anomali ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce beş kuşaktan 19'u etkilenmiş toplam 46 bireylik otozomal dominant PA ailesinin klinik bulguları tarafımızdan yayınlanmıştır (Acta Ophthalmologica 2009;87:52-57). Etkilenmiş bireylerde bilateral PA, mikrokornea, nistagmus ve strabismus ile birlikte görünmektedir. Glokom, katarakt ve Peters Plus Sendromu'nu düşündürecek ek anomali saptanmamıştır. Aday genlerde mutasyon bulunmadığı için PA'ya neden olan yeni bir genetik etiyolojinin tanımlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Affymetrix 250K_SNP genotipleme verileri Merlin Programı kullanılarak parametrik linkage analizi ile değerlendirilmiş, haplotip analizi ile kritik bölge daraltılmıştır Affymetrix CytoScanHD_SNP çip ile CNV analizi yapılmıştır. Illumina HiSeq-2000 ve IonProton ile tüm ekzom ve genom dizileme tamamlanarak MAF>0.0005 varyantlar filtrelenmiştir. Fonksiyonel sınıflandırma UCSC veritabanı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR:Genom boyu bağlantı analizi ile PA 8q22-q23 bölgesinde 97-107 Mb arasındaki bölgeye haritalanmıştır. İndeks vakanın CNV analizinde ilgili bölgede mikrokromozom anomalisi saptanmamıştır. Ekzom dizileme sonucu klasik filtreleme yöntemleri ile kritik bölgede yer alan genlerin protein kodlayan bölgelerinde hastalıktan sorumlu varyant bulunmamıştır. Okuma sayısı <5X olan toplam 14 ekzonda Sanger dizileme yapılmış, kritik varyant tespit edilmemiştir. İndeks vakanın genom dizilemesinde filtreleme sonrası kritik bölgede toplam 245 değişiklik saptanmıştır. Evrimsel korunmuşluk,

transkripsiyon faktörü bağlanma, DNaseI hipersensitif bölge ve literatür çalışmaları göz önüne alınarak yapılan incelemelerde *GDF6* ve *VPS13B*'de iki intronik ve *VPS13B*'de bir 5' UTR değişikliği olmak üzere toplam üç varyant ön plana çıkmıştır. Ailede Sanger dizileme ile hastalık-varyant segregasyonu çalışılarak *VPS13B*_UTR5 varyantı elenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu çalışmada PA'ya yol açan yeni bir gen lokalizasyonu (8q22-q23) saptanmış, hastalıktan non-coding bir varyantın sorumlu olabileceği belirlenmiştir. Kritik varyantların yer aldığı *GDF6* ve *VPS13B*genleri göz gelişimine doğrudan katılmaktadır. Biyoinformatik yöntemler ile elenemeyen varyantların fonksiyon çalışmaları, PA'dan sorumlu varyant/varyantların tespiti için gereklidir (Can Koşukcu Yüksek Lisans Tezi Ankara-2016).

Anahtar Kelimeler: Peters Anomalisi, Bağlantı Analizi, Yeni Nesil Dizileme, Aday Gen Yaklaşımı, Biyoinformatik.

S-26

Multiple konjenital anomali / mental retardasyonlu üç olguda subtelomerik FISH bulguları

Şule Altın, Mustafa Gökoğlu, Timur Tuncalı, Nüket Yürür Kutlay
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ:

Büyüme gelişme geriliği ve mental retardasyon genel popülasyonda %1-3 sıklıkla gözlenir. Ülkemizde akraba evliliğinin de etkisiyle sıklığın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Etiyolojide hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Yüksek çözünürlüklü G-bant analizi ile olguların %3-5'inde, subtelomerik FISH'i de içeren moleküler sitogenetik yöntemlerle olguların ek olarak %3-6'sında tanı konabilir. Son yıllarda kromozomal mikroarray analizleri multiple konjenital anomali / mental retardasyon hasta grubunda tanı koyucu yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Spesifik bir sendrom düşünülmeyen hastalarda mikroarray analizi yapılamadığı takdirde önerilen algoritmik yaklaşım G-bant analizi sonrası subtelomerik FISH / Frajil X incelemeleridir.

Amaç : Subtelomerik değişiklik saptanan multiple konjenital anomali / mental retardasyonlu üç olgunun klinik bulgularıyla birlikte genetik tanı sürecinin tartışılması.

Gereç ve yöntem: Anne-baba akrabalığı olmayan 3 hastada 41 subtelomerik bölge FISH yöntemi ile incelenmiştir. Bu hastalardan 2'sinde karyotip analizi normal olarak raporlanmıştır. Bir olguda G bant düzeyinde dengesizlik saptanmış olup, bu distal bölge düzensizliği subtelomerik FISH ile tanımlanmıştır.

BULGULAR: Hastalarda dengeli olmayan kromozomal değişiklik gözlenmiştir:

Olgu I: der(3)t(3;19)(p26.3-,p13.3+)

Olgu II: der(18)t(6;18)(p25.3+,q23-)

Olgu III: der(10)t(10;16)(q26.3-,p13.3+)

Tartışma : Çalışma sırasında bulunan subtelomerik delesyonlar literatürde tanımlı değildir. Olgular özelinde subtelomerik FISH delesyon/duplikasyon sendromlarının klinik bulguları tartışılmıştır.

Sonuç : Akraba evliliği olmayan ailelerin, ağır klinik bulguları olan olgularının seçilmesi, subtelomerik değişiklik bulunma olasılığını arttırmaktadır.

Bu çalışma seçilmiş hasta grubunda subtelomerik FISH analizinin tanı gücünü ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Subtelomerik FISH, multiple konjenital anomali, mental retardasyon

S-27

A Rare Double Aneuploidy Case (Down-Klinefelter) With Hypothyroidy

Atıl Bisgin, Sevcan Tuğ Bozdoğan

Medical Genetics Department of Balcali Clinics and Hospital, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Down and Klinefelter syndromes are the most common chromosomal abnormalities in humans and the coincidence rate of both Down and Klinefelter syndromes in the same patient is about 0.098% in newborn and it has been found to be parental age dependent. Here in we report the case of a 4 months old patient with Klinefelter Syndrome and Down syndrome due to possible two meiotic non-disjunction whom presented with Down syndrome physical findings with hypothyroidy.

METHODS:The male patient was born at 38 weeks of gestation weighing 2.9 kg (10-25th centile) with 48 cm length (10-25th centile) and had 34 cm head circumference (25th centile). He was born to healthy unrelated parents as the first child of 35-year-old father and 36-year-old mother. When the patient at 4 months old, he was presented to our Clinical Genetics clinic with dysmorphological signs of Down syndrome including flat face, upslanted palpebral fissures, a flat nasal bridge with epicanthial folds, small nose, microcephaly, low-set ears, brachydactyly, bilateral simian creases and sandal gap. His physical examination revealed hypotonia, grade 2/6 systolic murmur. So the echocardiogram performed that he had a small atrial septal defect, small ventricular septal defect and patent ductus arteriosus. He also had hypothyroidy and had been under the levothyroxine treatment.

RESULTS:The cytogenetic test was done to the patient and parents that detected the presence of non-mosaic 48,XXY,+21 in the patient with normal karyotypes of both parents.

CONCLUSIONS:Down-Klinefelter syndrome is really a rare chromosomal abnormality. It presents trisomy 21 characteristics early in life and Klinefelter syndrome features post pubertal stage. It is important to counsel the family about how it occurs and the risk factors for the next pregnancies. Clinical geneticists should be also aware of abnormalities as in our patient whom Klinefelter features will be defined at the post pubertal stage.

Keywords: Aneuploidy, Chromosome, Syndrome

S-28

Bilinen bir hastalıkta bilinmeyen bir mutasyon: Sanfilippo Sendromu tip 3A

Serhat Seyhan¹, Yavuz Şahin²

¹Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

²Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kahramanmaraş

GİRİŞ VE AMAÇ:Sanfilippo Sendromu tip 3A (Mukopolisakkaridoz 3A) N-sülfoglukozamin sülfhidrolaz genindeki mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik özellikler genelde 2-6 yaşları arasında başlar ve heparan sülfat birikimi nedeniyle şiddetli santral sinir sistemi tutulumu gözlenirken somatik tutulum daha hafiftir. Belirgin iskelet sistemi bulgularının olmadığı ve somatik belirtilerin de hafif olduğu Sanfilippo Sendromu'nun bu tipinde, sadece nörolojik tutulumla tanı koymak oldukça güçtür. Tıbbi Genetik Polikliniği'ne başvuran benzer klinik özelliklere sahip hasta iki kardeşe de herhangi bir tanı konulamamıştı.

YÖNTEM:Hasta kardeşlere yeni nesil dizileme yöntemiyle tüm ekzom dizi analizi yapıldı. **BULGULAR:**Hasta iki kardeşe de yaptığımız tüm ekzom dizi analizi sonucunda 17. kromozomdaki SGSH (N-Sülfoglukozamin Sülfhidrolaz) geninde homozigot p.Cys3Profs*8 (c.5_14delGCTGCCCGT) mutasyonunu hasta kardeşlerin ikisinde de saptadık.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Tüm exom dizi analizi sonucunda saptadığımız homozigot p.Cys3Profs*8 (c.5_14delGCTGCCCGT) mutasyon daha önce literatürde bildirilmemiş olup; Safilippo Sendromu tip 3A kliniği ile uyumlu iki kardeşte de saptanması, 1. ekzonun başında meydana gelen 10 bazlık delesyonun bir frameshift mutasyonuna neden olması ve erken stop kodon oluşumuna yol açması nedeniyle hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Vakamızda olduğu gibi tanısı konulamayan hastalarda tüm ekzom dizi analizi yapılması kliniğin bir an önce netleşmesi, tedavinin tanıya göre yeniden şekillenmesi ve tekrar çocuk düşünen aileler için umut olması açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: mukopolisakkaridoz, sanfilippo, sülfoglukozamin sülfhidrolaz

S-29

Tüm Ekzom Sekanslamamın Leigh Sendromlu İki Kardeşe Erken Tanıda Faydası

Alper Han Çebi¹, Tülay Kamaşak², Serhat Seyhan¹, Hale Önder Yılmaz¹, Serdar Ceylaner³, Ali Cansu², Mevlit İkbāl¹

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

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon

³İntergen Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Tedavi edilebilir hastalıkların erken tanısı çocukluk çağında özellikle hastalar ve aileleri açısından çok değerlidir. Bu hastalıklardan bir tanesi de biotin ve tiamin duyarlı ensefalopati tip 2'dir. Bu hastalık grubunda erken başlanan biotin ve tiaminin çocukların nörolojik gelişimi açısından önemi çok fazladır.

YÖNTEM:İki kardeşten Leigh sendromunun bilinen çok fazla geni olması nedeni ile tüm ekzom sekanslama çalışması yapıldı.

BULGULAR:1.5 yaşında erkek ve 3 aylık kız iki kardeş nöbet ve erken başlangıçlı ensefalopati şikayetleri ile polikliniğimize sevk edildi. Fizik muayenelerinde kas güçsüzlüğü ve kasılmaları mevcuttu. Erkek hastamızın beyin MR'ında frontoparyetal ve oksipital korteksinde atrofi mevcuttu. 3 aydan bu yana nöbetleri mevcuttu. Kız hastamızın MR'ında aktif demiyelinizan nöron kaybı mevcuttu. Henüz nöbet öyküsü yoktu. Her iki hastanın metabolik taramaları normaldi. Anne baba hala dayı çocuklarıydı. Aileden tüm ekzom sekanslama için kan alınıp çalışıldı. SLC19A3 geninde homozigot p.Lys290Glufs*16(c.623_624insA) mutasyonu saptandı. Anne baba aynı bölge için heterozigot olarak tespit edildi. Hemen tiamin ve biotin tedavisine başlandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Ülkemizde akraba evlilikleri yaygın olmakla birlikte buna bağlı metabolik hastalıklarla çok sık karşılaşılmaktadır. Son dönemlerde özellikle fiyatlarının nispeten ucuzlaması ile birden fazla gene bağlı ortaya çıkan Leigh sendromu gibi hastalıkların ya da tanısı net olarak öngörülemeyen metabolik hastalıkların erken dönemde tanı konulabilmesi için tüm ekzom sekanslama tercih nedeni olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüm ekzom sekanslama, biotine duyarlı ensefalopati, Leigh sendromu.

S-30

Geç Tanı Almış Williams Sendromlu Üç Olgunun Klinik Değerlendirmesi

Esra Arslan Ateş, Bilge Bilgen Geçkinli, Taner Karakaya, Ayberk Türkyılmaz, Hasan Şimşek, Mehmet Ali Söylemez, Kenan Delil, Pınar Ata, Ahmet İlter Güney, Ahmet Arman Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Williams-Beuren Sendromu (WS; #MIM:194050) “peri yüzü” olarak adlandırılan tipik yüz görünümü, en sık supravavuler aort stenozu (SVAS) olmak üzere kardiyovasküler sistem anomalileri, mental retardasyon ve hiperkalsemi ile karakterize bir mikrolezyon sendromudur. Olguların çoğu sporadik olup, nadiren ailesel olgular bildirilmiştir. Kromozom 7q11.23’de ELN genini içeren delesyonlar sendromdan sorumludur. Bu çalışmada moleküler genetik tanısı konmuş WS’li üç olgunun klinik bulgularının tartışılması amaçlanmıştır

YÖNTEM:Son bir yıl içinde kliniğimizde WS ön tanısıyla takip edilen üç olguda 7q11.23 bölgesinin delesyonu FISH analizi ile gösterilmiş ve klinik bulguları tartışılmıştır.

BULGULAR:Boy kısalığı ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle yönlendirilen 17yaş kız (Olgu 1); mental gerilik nedeniyle yönlendirilen 7 yaş erkek olgu (Olgu 2) ve dismorfik bulguları, SVAS ve pulmoner stenozu olan WS ön tanısıyla yönlendirilen 15yaş erkek (Olgu 3) Tıbbi Genetik polikliniğinde değerlendirildi. Antropometrik ölçümlerde Olgu1’de tüm parametreler 3p altında, diğer iki erkek olguda ise normal sınırlar içinde saptandı. Fizik muayenelerinde uzun yüz, periorbital dolgunluk, bulböz burun, büyük ağız, dolgun dudaklar, oligodonti, ayakta 2-3. parmaklar arası parsiyel deri sindaktilisi, mental gerilik, cana yakın kişilik üç olguda da ortak bulgulardı. Olgu 1 ve 3’te halluks valgus, Olgu 2’de mikropenis ve kriptoorşidizm eşlik eden diğer bulgulardı. Ekokardiyografisi normal olan olgu 1’in diğer vasküler anomaliler açısından tetkikleri planlandı. Karyotip analizlerinde mikroskopik bir anomaliye rastalanmayan üç olguda, WS ön tanısıyla yapılan 7q11.23 bölgesi FISH analizinde delesyon olduğu gösterildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Nadir ancak karakteristik bulguların varlığında kolay tanınabilen bir sendrom olan WS’unun ortalama tanı yaşı 3-4’tür. Bize sırasıyla 17, 15 ve 7 yaşlarında başvuran zeka geriliği olan olguların tipik yüz görünümleri olmasına karşın, tanısal bulgulardan olan kardiyovasküler sistem bulguları ve hiperkalsemi I ve II. olguda yoktu. Yenidoğan döneminden beri WS tanısıyla takip edilen diğer olgu ise moleküler analiz için tarafımıza yönlendirilmişti. Moleküler analizleri yapılan olguların tanısının kesinleşmesinin yanı sıra etkin genetik danışma ile sonraki gebeliklerde risk değerlendirmesi mümkün hale geldi.

Anahtar Kelimeler: FISH, mikrolezyon, Williams Sendromu

S-31

Prematür Over Yetmezliği Olgusunda Mikroarray ile Saptanan kompleks X, Y Translokasyonu

Erhan Parıltay, Aslı Ece Solmaz, Hilmi Bolat, Tuba Sözen Türk, Asude Durmaz, Emin Karaca, Hüseyin Onay, Özgür Çoğulu
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:Prematür over yetmezliği (POI/Erken Menapoz), birçok genetik ve çevresel nedenlere bağlı olarak gelişen heterojen bir durumdur. Olguların % 10-13'ünde kromozomal anomaliler gözlemlenir. Monozomi X, mozaiklikler, X kromozom delesyonu ve yeniden düzenlenmeleri en sık görülen kromozomal anomalilerdir. Ayrıca X kromozomundaki FMR1 premutasyonu, BMP15, PGRMC1, GDF9, FIGLA, NOBOX, NR5A1 ve NANOS3 mutasyonları POI olgularında gösterilmiş olsa da olguların sadece % 1-2'si bu mutasyonları taşırlar. Prematür over yetmezliği ile başvuran 25 yaşındaki dişi fenotipindeki bir olguda sitogenetik, moleküler sitogenetik, mikroarray ve moleküler yöntemlerin bir arada kullanılmasıyla tespit edilen kompleks X/Y translokasyonu ürünü klinik durumu paylaşmayı amaçladık.

YÖNTEM:Yirmibeş yaşındaki dişi fenotipindeki olgu ilk olarak 17 yaşında adet düzensizliği ve 3 yıl sonra adet görememe şikayeti ve hikayesi ile polikliniğimize başvurdu. Olguda yapılan Frajil X incelemesi normal olarak değerlendirilmiştir. Olguda periferik kandan karyotipleme gerçekleştirilmiş ve X kromozomu (q) kolunda delesyon tespit edilmiştir. Olguya ait DNA'dan 320K mikroarray çalışılmış ve sonuçların konfirmasyonu için Y mikrolelesyon testi ve X subtelomerik FISH çalışılmıştır.

BULGULAR:Yapılan mikroarray çalışması sonucu, X kromozomu q21.31 bölgesinden başlayıp qter'e kadar uzanan delesyon ile Y kromozomu q11.222-q11.23 bölgesinin kazancı tespit edilmiştir. Ayrıca X kromozomu (q) subtelomerik bölgesinin de varlığı gösterilmiştir. Mevcut durum olası X ve Y kromozomları arasındaki translokasyon sonucu oluşan derivatif X kromozomunu düşündürmüştür. Yapılan subtelomerik FISH incelemesinde X kromozomu subtelomerik bölgeleri normal olarak değerlendirilmiştir. Konfirmasyon için yapılan Y mikrolelesyon testinde ise AZFa ve SRY bölgelerinin kaybı ve AZFb ile AZFc bölgelerinin varlığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar mikroarray ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Cinsiyet kromozomları yapı, içerik ve inaktivasyon gibi özellikleriyle otozomal kromozomlardan farklılıklar gösterirler. SRY geni varlığı erkek fenotipi dönüşümüne yol açarken diğer Y kromozomu bölgelerinin varlığı genellikle fenotipik değişikliklere yol açmamaktadır. Bundan dolayı POI muhtemel olarak Y kazancına bağlı olmayıp X kaybına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Literatürde POI için Xq13-Xq21(POI2), Xq23-q27(POI1) bölgeleri kritik olarak tanımlanmış olsa da mekanizma halen net olarak ortaya konamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematür Over Yetmezliği, Microarray, Translokasyon, Cinsiyet Kromozomları

S-32

Moleküler Karyotiplemede Kalite ve Akreditasyon Uygulamaları

Kanay Yararbaş¹, Ceyhan Sayar¹, Cumhuri Ekmekçi¹, Sait Tümer¹, Derya Özciğer¹, Güler Çakıl¹, Reha Toydemir², Yasemin Alanay¹, Engin Yılmaz¹

¹Acıbadem LabGen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

²Arup Laboratuvarları

GİRİŞ VE AMAÇ:Moleküler karyotipleme amaçlı kullanılan, konstitüsyonel sitogenomik mikroarray uygulamaları ile dengesiz kromozom anomalileri ile ilişkili DNA kopya sayısı değişiklikleri test edilmektedir. Gittikçe yaygınlaşan bu test yöntemi, rutin genetik tanı merkezi pratiğine girişinde üretilen verinin büyüklüğü ve karmaşıklığında kaynaklanan bir takım zorlukları beraberinde getirmektedir. Testin uygulama pratiğinde Acıbadem LabGen Genetik Tanı Merkezi tecrübeleri aktarılmaya çalışılmıştır.

YÖNTEM:Sistemin kurulmasından sonra rutin klinik tanısal işlemlere başlamadan önce verifikasyon ve validasyon çalışmalarının tamamlanması gereklidir. Bu işlem platformun tipi, laboratuvara yeni girmiş olması veya mevcut platformda değişiklik yapılmış olması, numune türü gibi değişkenlere bağımlı olarak planlanmaktadır. Rutin işlemler sonrası iç kalite uygulamaları belirlenmiş ve rutine sokulmuş, dış kalite kontrol amaçlı Avrupa programları (EMQN) tercih edilmiştir. Akreditasyon amaçlı ISO 15189 tıbbi laboratuvar akreditasyon programına dahil edilmiştir. Bu süreçte prosedürlerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır.

BULGULAR:Uygun bir kalite sürecinin başlatılması öncesi en önemli aşama tanı merkezi içerisinde yer alacak ve tanısal amaçlı kullanılacak uygun platformun seçimi, kullanılacak çip yapısının, testlere özgü uygulanacak çözünürlük düzeyinin tayini ve laboratuvarın - personelin sisteme ve teste oryante edilmesi gibi görünmektedir. Validasyon aşamasında "onaylı" platform kullanılması (FDA, IVD vb) avantaj sağlamaktadır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Konstitüsyonel sitogenomik mikroarray yöntemi ile uygulanan moleküler karyotipleme çalışması, günümüzde zihinsel yetersizlikler, otizm spektrum bozukluğu ve konjenital anomalilerde birinci basamak test olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle günümüzde kullanımı yaygın hale gelmiş olup, genetik tanı merkezindeki yerini alması ile doğru çıktılarının elde edilmesi, elde edilen verilerin doğru yorumlanması ve amacına uygun raporlanması konusunda tıbbi genetikçilerin önünde -her yeni teknolojik yöntem gibi- yeni bir tıbbi, etik, sosyal ve hukuki bir konu olarak yerleşmiştir. Bu nedenle iç, dış kalite uygulamalarının eksiksiz yapılması ve laboratuvar akreditasyon sürecine dahil edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Array Karyotipleme, Kalite ve akreditasyon, Moleküler karyotipleme, Sitogenomik Mikroarray, SNP Array

S-33

Gelişimsel disleksi: Yp11.2 kazanımı saptanan bir olgu

Elifcan Taşdelen¹, Gökçen Öz Tunçer², Leyla Özer³, Halil Gürhan Karabulut¹

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

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

³Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Gelişimsel disleksi; normal ya da normalin üzerinde zekâya sahip öncül psikik bir hastalığı, belirgin bir beyin hasarı ve duyuşal özür olmaksızın dinleme, konuşma, okuma ve yazma becerilerinin kazanılmasında güçlük durumudur. Nedenleri arasında çevresel ve genetik faktörler bulunmaktadır. Son çalışmalarda kopya sayısı değışikliklerinin de disleksiye neden olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada gelişimsel disleksi saptanan bir olgu sunulmaktadır.

YÖNTEM:Konuşmada gecikme nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen 6 yaşındaki kız hastada 72 saatlik lenfosit kültüründen sitogenetik inceleme ve CytoScan Optima Assay kullanılarak moleküler karyotipleme gerçekleştirilmiştir. Ayrıca PCR-fragman analizi yöntemi ile *FMRI* geni CGG tekrar sayısı değerlendirilmiştir.

BULGULAR:Hastada 46,XX normal kromozom kuruluşu saptanmıştır. *FMRI* geni CGG tekrar sayısı 27 ve 31 olarak bulunmuştur. Moleküler karyotiplemede ise Yp11.2 bölgesine ait yaklaşık 1.54 Mb'lık bir kazanım saptanmıştır. Hastanın karyotipi 46,XX,arr[hg19] Yp11.2(4,450,966-5,993,333)x1 olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:X kromozomu üzerinde Xq21.3, Y kromozomu üzerinde Yp11.2'de yer alan ve % 98.78 homoloji gösteren bir bölgenin (X-transposed region, XTR) X ve Y kromozomları arasında rekombinasyona katılabildiği, eşit olmayan crossing-over sonucu duplikasyon ve delesyonlara neden olabileceği ve sağlıklı dişi bireylerin % 2'sinde X kromozomu üzerinde Yp11.2'nin varlığı bildirilmiştir. Fetal beyin ve omurilikte eksprese olan, dil-beyin gelişiminde rol aldığı düşünölen protocadherin X ve protocadherin Y (*PCDH11X/Y*) genleri bu bölgede yer almaktadır. Gelişimsel disleksisi olan hasta ve ailelerinde yapılan literatürdeki iki çalışmada bu bölgelere ait duplikasyon ve delesyonlar bildirilmiştir. Bu çalışmalardan ilkinde, 6 dislektik erkek hastanın beşinde XTR duplikasyonu, birinde de delesyonu saptanmıştır. Bu duplikasyon ve delesyonların *PCDH11X* geninde yapısal değışikliğe neden olduğu belirlendiğinden *PCDH11X* geni disleksi ile ilişkilendirilmiştir. İkinci bir çalışmada ise aralarında akrabalık bulunmayan üç sağlıklı dişi bireyde Yp11.2 kazanımı saptanmıştır. *PCDH11Y* genine ait bölgeler içeren bu kazanımların *PCDH11X* geninde tek doz yetmezliğine neden olduğu belirtilmiş ancak sağlıklı bireylerde saptanmış olması nedeni ile hastalıkla ilişkilendirilememiştir. Olgumuz, Yp11.2 kazanımı saptanan ilk dislektik kız hasta olması nedeniyle yapılacak ileri çalışmalarla bu kazanımın hastalıkla ilişkilendirilebilmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: PAR3, gelişimsel disleksi, *PCDH11X/Y*, Yp11.2

S-34

Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Blastomer ve Trofektoderm Hücrelerinden Tüm Genom Tarama

Volkan Baltacı

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Yeniüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Çok iyi kalite embriyo transferi ile dahi pek çok kadın gebe kalamamaktadır. Morfolojik olarak normal görünümlü embriyolar anöploid olabilir. PGS önceleri ileri anne yaşı, tekrarlayan IVF başarısızlığı, tekrarlayan düşükler (1) için uygulama alanı bulmuş bir tarama yöntemi iken anormal embriyo transferinden kaynaklanabilecek başarısız IVF uygulamasının yan etkilerini ortadan kaldırmak için de uygulanır hale gelmiştir.

YÖNTEM:Önceleri PGS'in zayıf klinik performans göstermesi FISH tekniğinin sadece belli bazı kromozomları taraması sebebiyle olup ilk detaylı kromozom taraması çalışmaları preimplantasyon embriyolarında anöploidinin 24 kromozomun herhangi birinde görülebileceğini ortaya koymuştur. Mozaisizm blastokistlerde de olmaktadır ancak klivaj embriyolarına nazaran oranı düşüktür. Johnson'un çalışmasında iç hücre kitlesi ve trofektoderm arasında ve trofektoderm fraksiyonları arasındaki mozaisizm oranı %4 olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda blastokist hücrelerinde görülen anöploidi oranı da erken embriyonun önceki aşamalarına nazaran oldukça düşüktür. Beşinci gün embriyosunda embriyo oluşumuna katılmayan hücrelerin biyopsi edilmesi ayrı bir avantaj olup klivaj embriyolarındaki bu negatif faktör PGS'in klinik başarısını da etkilemektedir. Polar body ve blastomerden yapılan PGT uygulamalarında başlangıç DNA'sının sınırlı olması dolayısıyla bu PCR hataları daha fazla görülmektedir.

BULGULAR:24 kromozom taramalarında FISH, array ve NGS tabanlı analiz yöntemlerinin kullanıldığı hastalar değişik yönleriyle karşılaştırılmış birbirlerine olan üstünlük ve zayıflıkları tanımlanmış, sunum içinde verilmesi planlanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Genetik uygulamalarda bir dönüm noktası olan yeni nesil sekanslama (NGS) embriyolarda 24 kromozom tarama amaçlı olarak valide edilmiş ve rutin tedavilere girmiştir. NGS'in array teknolojilerine olan avantajları: (i) yüksek ölçekli dizileme kapasitesi, daha fazla örneğin test edilebilmesi ve daha düşük maliyetle çalışma imkanı vermesi (ii) kromozomal analiz rezolüsyonunun yüksek olması sonucu segmental anöploidileri daha iyi yakalamaktadır (birkaç megabaza kadar düşebilir); (iii) birden fazla hücrenin incelendiği çalışmalarda mozaisizmi daha net bir biçimde ortaya koymaktadır; (iv) kütüphane hazırlığı sırasındaki otomasyon ile insan hatalarını ve çalışma süresini azaltmaktadır (6). Tüm bu avantajları yanı sıra NGS translokasyonların tespitinde NGS uygulaması ile ilgili çalışmaların yönü PGD uygulamalarında da önemli bir adım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: preimplantasyon genetik tarama, yeni nesil dizileme, anöploidi

S-35

Tek Gen Hastakları için PGD

Süleyman Aktuna

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Yeniüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Preimplantasyon genetik tanı (PGT) alanındaki son gelişmeler, özellikle tek gen hastalıklarından korunmada önemli bir değişimin başlamasını sağlamıştır. Günümüzde PGT'nin farklı uygulama alanları bulunmaktadır ve bunlar: Kalıtsal nokta mutasyonları veya mikrolelesyon/duplikasyonlar için PGT; trinükleotid tekrar hastalıkları (Miyotonik Distrofi) delesyon bozuklukları (DMD), geç başlangıçlı hastalıklar (Huntington), HLA tiplemesi ve son olarak mitokondriyal hastalıklar için aile haplotiplemesi aracılığıyla PGT uygulanabilir..

YÖNTEM:STR marker kullanılarak yapılan haplotipleme ile mutasyonların taranması tek hücre analizinin kesinliğini geliştirmek ve tespit edilmemiş allel dropout (ADO) veya kontaminasyon nedeniyle oluşabilecek hataları azaltmak için kullanılmaktadır. Günümüzde tek gen hastalıkları için PGT 'nin yanısıra aynı anda HLA tiplendirmesi ve beraberinde 24-kromozom anöploidi testinin çalışılması mümkün hale gelmiştir.

BULGULAR:Alternatif olarak, Thornhill, yüksek yoğunluklu tek nükleotid polimorfizm (SNP) genotiplemesini kullanarak genom çaplı prenatal haplotipleme ile isteğe uyarlanmış test geliştirilmesini gerektirmeyen PGT'yi olanaklı kılan "karyomapping"i geliştirmiştir. Ayrıca karyomapping her prenatal kromozom için dört set SNP işaretleyici tanımlamakta ve bu eşzamanlı yüksek çözünürlüklü moleküler sitogenetik analize olanak vermektedir. PGT'de büyük etkisi olacak diğer bir metod Tüm Ekzom Dizilemedir (WES). WES etkilenen çocuk için daha önceden tanı konmamış ailelerin PGT uygulamasına olanak sağlayacak mutasyonların belirlenmesinde çok etkili bir araç olmuştur. Bu herhangi bir moleküler tanısı konmamış bebek sahibi ailelerin veya heterojen hastalıklar durumunda geçerli olmaktadır. PGT talep eden aileler için WES'in sıklıkla kullanımı bizim PGT vakalarına yönelik yaklaşımımızı değiştirebilir. Karyomapping gibi çoklu hedef bölgelerini araştırmamızı sağlayan yeni teknikleri uygulamayı düşünebiliriz, ancak eleme yapmak için ne kadar uğraşırsak, transfer için uygun bir embriyo bulma ihtimalimiz o kadar azalacaktır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Fenotip- genotip arasındaki karanlık noktalar PGT uygulamalarında daha büyük boyut kazanmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak PGT öncesi ailenin detaylı bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır

Anahtar Kelimeler: preimplantasyon genetik tanı, tek gen hastalığı, allel drop out

S-36

Glikojen Depo Hastalığı Tip 1A'nın (G6PC geni) Blastomer Analizi ile Preimplantasyon Genetik Tanısı

Rıdvan Seçkin Özen¹, Didem Savaş¹, Nazan Emruşi İmrek¹, Zeynep Çadırcı Özkan¹, Halime Boğaz Altay¹, Merve Hocoğlu¹, Melek Kaya², Şükrü Uzman², Dilek İncesu²

¹İstanbul Genetik Grubu, İstanbul

²Novafertil Tüp Bebek Merkezi, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Otozomal resesif kalıtım gösteren Glikojen Depo Hastalığı Tip 1A (GSD1A, OMIM#232200) karaciğer ve böbreklerde glikojen ve yağ birikmesine bağlı olarak karaciğer ve böbreklerin büyümesi ile karakterizedir.

G6PC geni (glukoz 6-fosfataz proteininin katalitik kısmını kodlayan gen, OMIM#613742) 17 inci kromozom üzerinde (17q21.31) lokalizedir. Bu çalışmada her ikisi de G6PC geni ekzon 4 (p.W160X, c.480G>A) mutasyonu taşıyıcısı olan bir çiftin tüp bebek ile elde edilen embriyolarına ait blastomer analizi sonuçları sunulmaktadır.

YÖNTEM:Ailenin kız çocuğu klinik olarak hasta olup genotipi c.480G>A için homozigot bulunmuştur. Hasta çocuk ve ebeveynlerine ait periferik venöz kan örneklerinden elde edilen DNA ile ailenin haplotip analizi yapılmıştır. Preimplantasyon Genetik Tanı yapılması amacıyla hazırlanan multipleks nested PCR protokolünde, G6PC geni c.480G>A mutasyonu minisekans analizi, 5' ucunda yer alan D17S702, D17S1563, D17S1802, D17S1793, D17S1801 ve 3' ucundaki D17S932, D17S902, D17S951, D17S1860, D17S930 STR genetik belirteçleri için floresan fragman analizi tek hücre testine uygun olarak optimize edilmiştir.

BULGULAR:Tek tüp bebek uygulaması ile elde edilen 3 embriyodan biyopsi yapılarak alınan tek blastomer hücrelerinde multipleks PCR analizi yapılmıştır. G6PC geni c.480G>A mutasyonu ve 10 STR analizi sonuçlarına göre embriyoların 2 si Normal, 1 i Yetersiz Veri olarak öngörülmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Normal embriyolar arasından yapılan embriyo transferi sonrasında hamilelik gerçekleşmiştir. Bu çalışma ile optimize edilen multipleks nested PCR protokolünün, G6PC geninin mutasyonlu olduğu ailelerde güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Preimplantasyon Genetik Tanı, PGT, Glikojen Depo Hastalığı Tip 1A, G6PC

S-37

Ektodermal Displazili bir ailede EDA geninde saptanan yeni mutasyon

Şenol Çitli¹, Serhat Seyhan²

¹Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Trabzon

²Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Ektodermal displazi (ED) başlıca ektodermal kökenli doku ve organları etkileyen heterojen bir hastalık grubudur. Hastalığın temel özellikleri epidermis ve onun eklerinin (Saç, tırnaklar, ektrin ve sebace bezler) anomalileri ile birlikte vücut ısısında artmaya yol açan ter bezlerinin yokluğu ya da daha sıklıkla azalmasıdır. En sık görülen tipi hipohidrotik-anhidrotik ektodermal displazidir. Görülme sıklığı yaklaşık 1:100.000'dir. Hastalık çoğunlukla X'e bağlı, bazen otozomal resesif geçiş gösterir. Klinik bulgular genellikle erkeklerde görülmesine rağmen, kadınlarda da diş anomalileri, saç seyrekliği ve terleme azlığı görülebilir. Burada Ektodisplazin A (EDA) geninde yeni mutasyon saptanan Ektodermal displazili bir aile sunulmaktadır.

YÖNTEM:Klinik ED ön tanısıyla polikliniğimize başvuran çocuk hastaya EDA geni tüm gen dizi analizi yapıldı. Sonrasında aynı aileden farklı kuşaklarda etkilenmiş 5 erkek birey bilinen mutasyon açısından analiz edildi.

BULGULAR:Yedi yaşında erkek hasta total alopesi denecek kadar az, kısa ve açık renkli saç-kaş ve kirpik yapısı mevcuttu. Ayrıca çok seyrek ve koni şeklinde diş yapısı vardı. Belirgin alın yapısı vardı. Öyküsünde terleme azlığı belirtmekteydi. Hastadan bu bulgularla yapılan EDA geni tüm gen dizi analizinde p.S335C (c.1003A>T) hemizigot mutasyon saptandı. Mutasyon saptandıktan sonra aynı bulgulara sahip diğer bireyler de bilinen mutasyon açısından analiz edildi ve aynı mutasyon onlarda da saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:EDA geni tüm gen dizi analizi sonucu tespit edilen p.S335C (c.1003A>T) hemizigot mutasyon daha önce literatürde tanımlanmamış bir mutasyon olup polyphen-2, SIFT ve Mutation Taster verilerine göre hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Bulduğumuz mutasyonun aminoasit değişikliğine yol açması ve aynı aile içinden etkilenen 6 kişide birden yine aynı mutasyonun saptanması nedeniyle, bu mutasyonun hastalık nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu bildiriye bulduğumuz yeni mutasyonun klinik bulgular doğrultusunda sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: ektodermal displazi, EDA, ektodisplazin A

S-38

Marker Kromozomu Tespit Edilen Olgunun Konvansiyonel Sitogenetik ve Mikroarray ile İncelenmesi

Zehra Cengisiz¹, Hilmi Bolat¹, Tuba Sözen Türk¹, Erhan Parıltay¹, Aslı Ece Solmaz¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Özgür Kırbıyık², Haluk Akın¹, Özgür Çoğulu¹

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

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:Marker kromozom, genellikle küçük ve kaynaklandığı kromozomun tanımlanması konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle zor olan yapısal anormal kromozomlar olarak bilinmektedir. Yaklaşık olarak 1000 yenidoğanda 0.7 sıklığında görülürler. En sık karşılaşılan marker kromozom 15. kromozomun inverted duplikasyonudur. Satellitli ve satellitsiz olarak sınıflandırılırlar. Satellit, akrosentrik kromozomların uç kısımlarında bulunan ve üzerinde rRNA genlerini taşıyan NOR'u oluşturan nükleolusla ilişkili kromozom parçalarıdır. Marker, metasentrik ise öncelikle izokromozom düşünülür. En sık X kromozomunun izokromozomu görülmesiyle birlikte akrosentrik kromozomların da izokromozomları yaygındır. Marker kromozomun önemi ve klinik yansıması içeriğine bağlı olarak oldukça değişkendir. İzokromozomlar ise bir kromozomun aynı kolunun iki kopyasından oluşur, dolayısıyla dengesiz bir yapı mevcuttur. Burada önceki gebeliği trisomi 13 nedeniyle sonlandırılan ve yapılan karyotip analizinde satellitli marker kromozomu saptanan bir olgu sunulmaktadır.

YÖNTEM:Olgu 38 yaşında olup aile ağacında 3 gebelik ve 2 abortus öyküsü bulunmaktaydı. Olgunun önceki iki gebeliğinin ilk trimester düşükle sonuçlandığı, ilk abortusa tanı konulamadığı, 6 haftalık olan ikinci abortusa trisomi 13 tanısı konulduğu öğrenildi. Eşi ile arasında akrabalık bildirilmeyen olgunun önceki eşinden yaşayan 22 yaşında sağlıklı bir kızı vardı. Olgunun yapılan fizik muayenesi normal olarak bulundu. Olgunun eşine, kendisine, anne-babasına ve kızına karyotipleme, olguya NOR boyama, FISH ve 320K mikroarray yapıldı.

BULGULAR:Olgunun karyotipi 47,XY,+mar olarak bulundu. Marker kromozom simetrik görünümde ve olası izokromozom yapısını düşündürmekteydi. Olguya NOR boyama yapılarak marker kromozomun iki satellitten oluştuğu görüldü. Hastanın annesinde de aynı marker saptandı. Diğer aile bireylerinin karyotip sonuçları normaldi. FISH ile 15, 21 ve 22 numaralı kromozomlara tüm kromozom boyaması uygulandı ve normal olarak değerlendirildi. 320K mikroarray yapılan olguda mikroarray tarafından kapsanan bölgelerde kazanç veya kayıp tespit edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olgumuzda, 13 ve 14 numaralı kromozomlara ait FISH çalışması yapılamadı ancak olgunun önceki gebeliğinde trisomi 13 öyküsünün bulunması öncelikle satellitin kaynağı olarak ilk aşamada 13 numaralı kromozoma yönelik çalışma yapılması gerektiğini düşündürdü. Marker kromozom saptanan olgularda ihtiyaç duyulan yaklaşımı hatırlatmak amacıyla bu olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İzokromozom, marker kromozom, satellit

S-39

Primer İnfertil Olguda Saptanan Nadir Bir Sendrom: 3MC Sendromu

Aslı Ece Solmaz¹, Tuba Sözen Türk¹, Bilçağ Akgün², Hüseyin Onay¹, Ferda Özkınay¹

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

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:3MC Sendromu karakteristik yüz görünümü, yarık damak-dudak, kraniyosinositoz, radyoular sinositoz, vezikorenal anomaliler ve gelişme geriliği ile giden otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Klinik olarak 3MC sendromu ile ilgili bulguları olan olgunun moleküler tanısının konması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Primer infertilite nedeni ile başvuran çiftten HRT bantlama yöntemi karyotip analizi yapıldı. Kadın olgunun fenotipik bulguları ile 3MC Sendromu olabileceği düşünüldü. Periferik kandan izole edilen DNA materyalinden MASP1 geni dizi analizi yapıldı.

BULGULAR:Yirmi altı yaşındaki kadın olgunun fizik muayenesinde; kranial asimetri, koronal sutur üzerinde geçirilmiş operasyona bağlı skar, bilateral bleferofimozis, bilateral işitme kaybı, açıklığı burun delikleri ile birleşen yarık damak dudak operasyon skarı, ayakta 2-3. parmak sindaktilisi ve ılımlı mental gerilik saptandı. Olgunun öyküsü ve operasyon skarları nedeniyle çocukluğunda yarık dudak ve kraniyosinositoza bağlı cerrahi müdahale geçirdiği düşünüldü. Olgunun soygeçmişinde anne ve babası arasında birinci kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Karyotip analizi sonucu 46,XX olan hastanın yapılan MASP1 geni dizi analizi sonucunda homozigot p.R526X (c.1576C>T) değişikliği saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Şu ana kadar MASP1 ve COLEC11 genlerinin 3MC sendromundan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Olgumuzdan saptadığımız MASP1 genindeki R526X mutasyonu daha önce bir kez bildirilmiş olup hastalığa sebebi olabileceği düşünülmüştür. Literatürde daha önce herhangi bir 3MC hastası ve primer infertilite ilişkisi bildirilmemiştir. Bu olgu sunumu nadir görülen 3MC sendromunun yetişkinlik dönemindeki klinik bulgularının ortaya konması ve MASP1 geni mutasyon spektrumu açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3MC sendromu, MASP1, mutasyon, primer infertilite

S-40

6p Delesyonlu ve 22q Duplikasyonlu Bir Olgu

Atıl Bişgin¹, Sevcan Tuğ Bozdoğan¹, Şakir Altunbaşak²

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:Konjenital anomali saptanan olgularda ilk yapılması gereken genetik inceleme konvansiyonel kromozom analizidir. Son yıllarda kromozom analizi ile birlikte yüksek çözünürlükte olan ve genomu tarayabilen array (mikrodizin) tabanlı moleküler teknikler tanısız algoritmada yerini almıştır. Burada, mental motor retardasyonu ile konjenital anomalileri olan ve karyotipi normal saptanan bir olguya ait genetik inceleme sonuçları sunulmuştur.

YÖNTEM:13 yaşındaki erkek olgu klinik genetik polikliniğine mental motor retardasyon ve dismorfik bulgular nedeni ile yönlendirilmişti. Aralarında akrabalık olmayan 35 yaşındaki anne ile 43 yaşındaki babanın ilk çocuğu idi. Pedigri analizinde hastanın 10 yaşındaki kardeşi ile dayısında daha hafif olmakla beraber mental retardasyon olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; mikrosefali, brakisefali, hipertelorizm, makroglossi, yüksek dar damak, skolyoz ve pes planus saptandı. İnmemiş testis nedeniyle operasyon geçirmiş olan hastanın ayrıca beyin manyetik rezonans görüntülemesinde kortikal atrofi saptanmıştı ve hasta epilepsi nedeniyle takip ediliyordu. GTG bantlama ile kromozom analizi normal saptanan hastanın SNP array yöntemi (iScan-Illumina) ile moleküler karyotipleme yapıldı

BULGULAR:Yapılan tetkik sonucunda 6p25.3-p25.1 kromozom bölgeleri arasında 5.546.360 baz çifti büyüklüğündeki bölgenin tek kopya (delesyon) olduğu; 22q13.31-q13.33 kromozom bölgeleri arasında 5.451.186 baz çifti büyüklüğündeki bölgenin 3 kopya (duplikasyon) olduğu saptandı. Hastanın benzer klinik bulgulara sahip olan kardeşinde yapılan moleküler karyotipleme sonucunda aynı bölgelerde delesyon ve duplikasyon saptandı. Karyotipi normal saptanan anne ve babanın yapısal kromozomal anomali taşıyıcısı olma olasılığı nedeniyle moleküler karyotiplemeleri planlandı

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olgumuzda saptanan ve 6. kromozom üzerinde yer alan delesyon daha önce tanımlanmış olan ve hastamızda gözlenen bulgulardan mental motor retardasyon, hipertelorizm, inmemiş testis ve EEG bozukluğu ile ilişkilendirilmiş bir değişikliktir. Hastada tespit edilen duplikasyon bölgesini içeren pek çok duplikasyon literatürde tanımlanmış ve mental motor retardasyon, mikrosefali, skolyoz ve EEG bozukluğu ile ilişkisi bildirilmiştir. Kromozom analizi ilk basamakta altın standart olsa da moleküler karyotipleme gibi daha ileri yöntemler Tıbbi Genetik Anabilim Dallarında Genetik Hastalıklar Tanı Merkezlerinin vazgeçilmez tanı araçlarından biri haline gelmiş bulunmakta ve klinik kullanımı da giderek artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: moleküler karyotipleme, delesyon, duplikasyon, mental-motor retardasyon

S-41

Romatoid Artrit'te Mikrorna-146a, Mikrorna-223 Düzeyleri, Sensitive Ve Spesifiteleri, Diğer Hastalık Parametreleri Ve Biyolojik Ajan Tedavisiyle İlişkisi

Umur Bakay¹, Aşkın Şen², Arzu Kaya¹, Gürkan Akgöl¹, Deniz Şen², Arif Gülkesen¹

¹Fırat Üniversitesi Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

²Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ:Romatoid artrit (RA) hastalarında mikroRNA-223 (miR-223) ve mikroRNA-146a (miR-146a) düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, RA tanı ve aktivitesi için sensitive ve spesifitelerini belirlemek, biyolojik ajan tedavisi ile ilişkileri ve hastalık aktivasyon parametreleri ile korelasyonunun araştırılmasıdır.

YÖNTEM:Amerikan romatoloji cemiyetinin RA tanı kriterlerini karşılayan ve bu tanıyla takip edilen 60 RA'lı hasta (43 kadın, 17 erkek) ve 30 sağlıklı kontrol (17 kadın, 13 erkek) çalışmaya dahil edilerek karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) hesaplandı. Fiziksel fonksiyon kapasitesi (disability) sağlık değerlendirme anketinin (HAQ) ve Nottingham sağlık profili ile değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) ve anti cyclic citrullinated peptide (ANTI-CCP) düzeyleri rutin laboratuvar metodlarıyla belirlendi. Serum 223 ve mir-146a düzeyleri PCR ile ölçüldü. El eklemlerinin radyografik değerlendirmesi modifiye Larsen skorlamasına göre yapıldı.

BULGULAR:Yaş ve cinsiyet açısından RA'lı hastalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.245$, $p=0.414$). Ortalama hastalık süresi $9,98\pm 6,67$ (1-30) yıl ve ortalama DAS28 skoru 3.56 ± 1.11 olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DMARD ve biyolojik ajan alan RA'lı hasta gruplarında serum mir-223 ve mir-146a düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik saptanmadı (sırasıyla $p=0.154$ - $p=0.074$, $p=0.767$ - $p=0.058$). Ortalama serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri yüksek/orta hastalık aktiviteli grupta düşük aktiviteli gruba göre anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.001$). Hastalık aktivitesinin bazı klinik göstergeleri ile serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Fakat eklem hasarının radyolojik değerlendirmesiyle serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca DMARD ve biyolojik tedavi alan gruplar arasında miR-223 ve miR-146a düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. ($p>0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu çalışma aktif RA'lı hastalarda serum MMP-3 düzeylerinin yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğunu göstermektedir. Bu nedenle serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri hastalık aktivitesini takipte yeni bir parametre olabilir. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, mikroRNA-146a, mikroRNA-223

S-42

Primer infertilite olgusunda saptanan Treacher Collins Sendromu

Tuba Sözen Türk¹, Aslı Ece Solmaz¹, Hakan Gürkan², Hüseyin Onay¹, Ferda Özkınay¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ:Treacher Collins Sendromu (TCS); kulak, göz, zigomatik ve mandibular kemikleri içeren kraniofasiyal anomaliler ve normal zeka ile seyreden nadir görülen konjenital bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtılır. Yaklaşık %1 olguda otozomal resesif kalıtım paterni bulunmaktadır. Hastalığa %78-93 TCOF1 genindeki mutasyonlar, %8 POLR1C ve POLR1D genlerindeki mutasyonlar neden olur. Bu olgu sunumunun amacı fenotipik bulgularla TCS tanısı konulan bir bireyde moleküler etiyojolojiyi ortaya çıkarmak.

YÖNTEM:Polikliniğimize primer infertilite şikayeti ile başvuran çiftten, kadın hastada fenotipik bulgular ile Treacher Collins Sendromu (TCS) tanısı konuldu. Kadın hastanın. Periferik kandan izole edilen DNA materyalinden TCOF1 geni, uygun primerler kullanılarak çoğaltıldı ve Mi-Seq cihazında yeni nesil dizi analizi tekniği kullanılarak dizilendi. Ayrıca çiftin ikisinde de infertilite nedenini araştırmak için GTG bantlama ile karyotip analizi yapıldı.

BULGULAR:Otuz yaşındaki kadın hastanın fizik muayenesinde bilateral alt göz kapağı kolobomu, alt kirpiklerin yokluğu, iletim tipi işitme kaybı, malar hipoplazi bulguları mevcuttu. Karyotip analizi sonucu 46,XX,inv(9)(p12q21) şeklindeydi. Yapılan TCOF1 geni dizi analizi sonucunda Heterozigot NG_011341.1(TCOF1_v001):c.639+1G>A mutasyonu saptandı. Hastanın aile öyküsünde benzer bulguları olan başka bir birey yoktu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:TCS tip 1'e genellikle TCOF1, tip 2'ye POLR1D, tip 3'e POLR1C genindeki mutasyonlar sebep olur. Hastamızdan saptadığımız TCOF1 genindeki mutasyon TCS tip 1 ile uyumludur. Saptanılan mutasyon(c.639+1G>A) literatürde sadece bir olguda, Masotti ve ark. tarafından 23 TCS' lu vakadan oluşan TCOF1 gen analizi çalışmasında saptanmış olup TCS'nu genetik olarak desteklemiştir. Bu olgunun bu mutasyonun TCS olgularında ikinci kez saptanmış olması açısından fenotip –genotip ilişkisine katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Treacher Collins Sendromu, TCOF1 mutasyonu, kolobom, malar hipoplazi

S-43

SDR5A2 Gen Mutasyonu Saptanan İki Olgu

Ezgi GÖKPINAR¹, Şule ALTINER¹, Mustafa GÖKOĞLU¹, Zeynep ŞIKLAR², Merih BERBEROĞLU², Hatice İLGİN RUHİ¹

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Giriş: 5-alfa redüktaz eksikliği; SDR5A2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtılan bir 46,XY cinsiyet farklılaşma bozukluğudur. Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan enzimin eksikliğinde erkek dış genital sistemde maskulinizasyon yetersizliği ortaya çıkar. Sonuçta dış baskın veya kuşkulu görünümde dış genital sistem gelişimi gerçekleşir. Tanı almayan olgularda pubertede testosteron artışı ile erkek tipi kıllanma, ses kalınlaşması ve kas kitlesinde artış görülür.

Amaç: Cinsiyet gelişim bozukluğu ile merkezimize yönlendirilen iki hastada etiyolojinin araştırılması

Gereç ve yöntem: PHA-uyarılmış periferik kan hücre kültüründen kromozom incelemesi ve SRY içeren bölgenin FISH incelemesi, SDR5A2 geni dizi analizi

Bulgular: İlk olgu: Üçüncü derece akraba anne babanın ilk çocuğu olan 2,5 yaşında kız hasta. 2 yaşında iken kliteromegali nedeni ile hastaneye başvurulmuş. Fizik muayenede boy:95 cm (75-90p), ağırlık:13,5 kg (50-75p) ve baş çevresi:49 cm(75p) idi. Dış genital muayenesinde kliteromegali ve dar vajen ağzı izlendi. Bazal testosteron:27 ng/dl, estradiol: 5 pg/ml, LH:0,62 mIU/ml, FSH: 2,22mIU/ml olarak ölçüldü.

İkinci olgu: Aralarında akrabalık bulunmayan anne babanın, IVF gebelik sonucu ikiz eşi olarak dünyaya gelen 3 yaşında kız hasta. 10 günlük iken rutin muayene sırasında labiumlarda şişlik fark edilmiş. Boy, ağırlık ve baş çevresi (97 cm, 16,5 kg, 50 cm) 90 persentil ile uyumlu olan hastanın dış genital muayenesinde labiumlar şiş görünümde idi. Hormon profili prepubertal olan hastanın HCG uyarısı ile testosteron düzeyi 303 ng/dl olarak saptandı.

Her iki olguda dismorfik bulguya rastlanmazken pelvik USG’de; bilateral testislerin inguinal kanal yerleşimli olduğu görüldü ve müllerian yapılar izlenmedi.

Tartışma ve sonuç: Her iki olgunun karyotipleri 46,XY olup FISH ile SRY pozitifliği gösterildi. 5 alfa redüktaz eksikliğine yönelik olarak yapılan SDR5A2 geni dizi analizinde birinci olguda homozigot IVS4 + 1 G>T mutasyonu; ikinci olguda ise S14R/R246W “compound” heterozigotluğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: SDR5A2 gen mutasyonu, cinsiyet gelişim bozukluğu, 5-alfa redüktaz eksikliği

S-44

Differential expression of parental alleles of BRCA1 and BRCA2 in human preimplantation embryos

Pinar Tulay¹, Alpesh Doshi², Paul Serhal², Sioban B Sengupta³

¹Tibbi Genetik AD, Yakin Dogu Universitesi, Lefkosa, Kibris

²Centre for Reproductive and Genetic Health, University College Hospital, London, UK

³Preimplantation Genetics Group, UCL, London, UK

BACKGROUND AND AIM:The expression of parental genomes is required for completion of embryogenesis. Differential methylation of each parental genome has been observed in mouse and human preimplantation embryos. It is possible that differences in methylation affect the level of gene transcripts from each parental genome in early developing embryos. The aim of this study was to investigate if there is a parent specific pattern of BRCA1 expression in human embryos and to examine if this affects embryo development when the embryo carries a BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant.

METHODS:Differential parental expression of ACTB, SNRPN, H19 and BRCA1 was semi-quantitatively analysed by mini-sequencing in 95 human preimplantation embryos obtained from 15 couples undergoing preimplantation genetic diagnosis (PGD).

RESULTS:BRCA1 was shown to be differentially expressed favouring the paternal transcript in early developing embryos. Methylation specific PCR showed a variable methylation profile of BRCA1 promoter region at different stages of embryonic development. Embryos carrying paternally inherited BRCA1 or 2 pathogenic variants were shown to develop more slowly compared to the embryos with maternally inherited BRCA1 or 2 pathogenic variants.

CONCLUSIONS:This study suggests that differential gene expression can influence the early development of preimplantation embryos that may be due to differential demethylation of the parental genomes at the early stages of embryo development.

Keywords: BRCA1, human preimplantation embryo, methylation, imprinting

S-45

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Biyobankası: Primer İmmün Yetmezlikler İçin Klinik ve Biyolojik Örneklem Modeli

Atıl Bişgin¹, İbrahim Boga², Mehmet Bertan Yılmaz³, Mustafa Yılmaz⁴

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi)

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ:İnsan Genom Projesi sonrası moleküler tanının ilerlemesi, sağlık bilimleri alanında yapılan araştırmalarda kaliteli, doğru ve yeterli sayıda biyolojik örnek temininin, çalışma güvenilirliği ve kabulü açısından önemini artırmıştır. Çukurova Üniversitesi(ÇÜ)'nde bu amaçla Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından ÇÜ Balcalı Hastanesi Biyobankası ve ÇÜ AGENTEM(Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), nadir hastalıkları hedefleyerek örnek kabulüne başlamıştır. Biyobankanın temel amacı belirlenen hastalık gruplarında, uluslararası standartlarda biyolojik örneklem yapmak ve klinik/genetik veritabanlarını oluşturarak bu altyapının biyomedikal araştırmalar için kullanılmasını sağlamaktır. Burada primer immün yetmezlik (PİY) hastaları örneği sunulmuştur.

YÖNTEM:Biyolojik örneklem öncesinde klinik değerlendirmeler yapılmakta ve ilgili onam formları alınmaktadır. PİY tanısına yönelik tanı algoritmasını yeniden şekillendiren yenilikçi yaklaşımımız ile immüfenotipleme ile birlikte dizayn edilen yeni nesil sekanslama(NGS) gen paneli birlikte kullanılarak biyobankalamada sadece biyolojik örnek değil aynı zamanda da hem fenotipik hem de genotipik özellikleriyle birlikte tam bir klinik bilgi kaydı da oluşturulmaktadır. İmmüfenotiplemede sık kullanılan akım sitometri markırlarının yanı sıra T lenfositler için timustan yeni çıkmış hücrelerin, naif hücrelerin, santral hafıza hücrelerinin ve efektör hafıza hücreleri gibi tüm alt grupların tayini ile birlikte B lenfositler için de transiyonel hücrelerin, naif hücrelerin, hafıza hücrelerinin, sınıf değiştirmiş hücrelerin, plazmablastların ve plazma hücreleri gibi tüm alt grupların tayini yapılmaktadır. **BULGULAR:**Faaliyet gösterilen 1 yıllık süre içerisinde 189 aileye PİY'e yönelik genetik danışmanlık verilmiş, 568 kan örneği toplanmıştır. Örnekler immüfenotipleme yapılarak sınıflandırılmıştır. Bunların %49,8'i SCID(severe combined immune deficiency) grubunda yer alırken, %15,6'sı CVID(common variable immune deficiency) ve geri kalanı da diğer primer immün yetmezlikler olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, PİY'lere yönelik araştırmalar için altyapı bu yönde geliştirilmiş ve bilimsel komite kurulmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Yapılan klinik ve laboratuvar uygulamaları sayesinde, PİY gibi ölümcül bir nadir hastalık grubunda geriye dönük olarak karşılaştırmalı ve detaylı çalışmalar yapma imkanı sağlanabilmektedir. Biyobankalar sayesinde yeni genetik hastalıkların tanısı, takibi, epidemiyolojik çalışmalar, fonksiyonel çalışmalar, ilaç tasarımı çalışmaları ve gen tedavileri gibi birçok alanda modern tıba katkı sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyobanka, primer immün yetmezlik, genetik etyoloji

S-46

The effect of multiple controlled ovarian stimulation on embryo development

Okan Atılan, Asst. Prof. Dr. Pınar Tülay, Prof Dr. Nedime Serakıncı
Yakın Doğu Üniversitesi

BACKGROUND AND AIM:The effect of multiple controlled ovarian stimulation on embryo development **INTRODUCTION:** Women with certain conditions may opt for oocyte donation as a reproductive option. It can include women with premature ovarian failure, ovarian agenesis, advanced maternal age, women who previously had chemotherapy or radiotherapy treatment or women with a genetic disease in their families. Even though oocyte donation is very common, the effect of repeated controlled ovarian stimulation (COS) in oocyte donors have not been widely studied. The aim of this study was to study the effect of multiple COS in oocyte donors as assessed by the ovarian response in repeated cycles as well as the developmental potential of the embryos.

METHODS:A retrospective study was designed to include oocyte donors who went through at least two donation cycles from a private IVF clinic. The variables that were studied include the age of the donor at the time of donation, the number of oocytes that were collected, the number of oocytes inseminated per patient, the number of successful fertilisation and embryo grade on day 3.

RESULTS:A total of 71 donor oocyte cycles were analysed from 25 different oocyte donors. Oocytes obtained from these 71 cycles were used for 206 patients in total. Number of oocytes collected, fertilisation rate and embryonic developmental capacity is not affected by subsequent stimulation cycles.

CONCLUSIONS:Repeated COS does not affect ovarian response to exogenous gonadotropins and ovarian reserve is unlikely to be affected. The quality of oocytes obtained and their embryological developmental potential is also not affected by successive stimulation cycles. However, effect of multiple COS on the health of the oocyte donor needs to be assessed.

Keywords: controlled ovarian stimulation, IVF, oocyte donor

S-47

İnvaziv Prenatal Tanı Uygulanan 7305 Olgunun Değerlendirilmesi

Vehap Topçu¹, Zühal Candemir Bozalp¹, Esra Şükran Çakar¹, Abdullatif Bakır¹, Ahmet Nuri Danışman²

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara

²Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Karyotip analizi ve QF-PCR gebelerde sıklıkla kullanılan prenatal tanı yöntemleridir. QF-PCR ile hızlı sonuç alınması karyotip analizine üstünlüğüdür.

YÖNTEM:Kayıtlarımızda bulunan 7305 olgu retrospektif olarak incelendi.

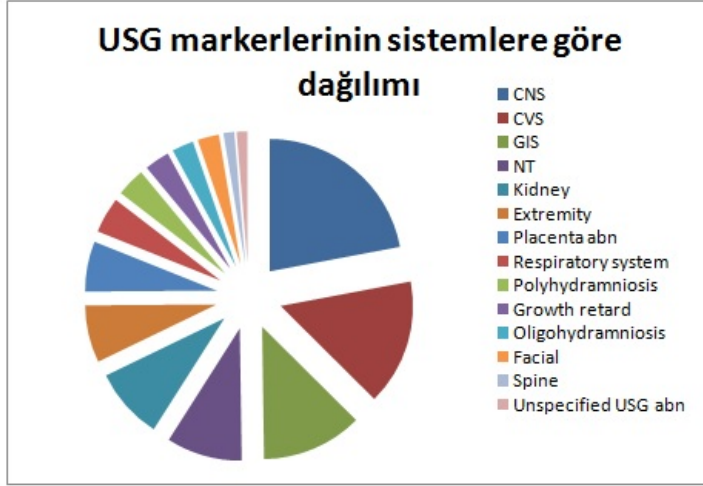
BULGULAR:USG markeri saptanan olguların değerlendirilmesi Fetal USG markerlerinin sistemlere göre dağılımı Resim 1 pasta grafikte gösterilmektedir. USG markeri saptanan 193 olgu içinde 1 adet USG markeri saptanmış olgu sayısı 163 (%84,5), 2 adet USG markeri saptanmış olgu sayısı 23 (%11,9), 3 adet USG markeri saptanmış olgu sayısı 6 (%3,1), 4 adet USG marker tespit edilmiş yalnızca 1 olgu (%0,5) gözlemlendi. Karyotip analizinde bir adet USG markeri saptanan 163 olgudan 146 (%89,5)'si normal karyotip, 12 (%7,3)'si Down sendromu, 2 (%1,2)'si Edward sendromu ve 1'er olgu triploidi ve Turner sendromu (%0,6) olarak sonuçlanmış. İki adet USG markeri saptanan 23 olgudan 21 (%91,3)'i normal karyotip, 2 (%8,7)'si Down sendromu olarak sonuçlanmış. Üç adet USG markeri saptanan 6 olgu içinde 4 (%66,6) olgu normal, 1 (%16,7) olgu Edward sendromu, 1 olgu kültür başarısızlığı olarak sonuçlanmış. Dört adet USG markeri bildirilen tek olgu ise normal karyotip olarak sonuçlanmış.

QF-PCR ve karyotip analizi sonuçlarının karşılaştırılması. Karyotip analizi yapılan olguların 1299'unda ek olarak QF-PCR çalışması yapılmıştır. Karyotip analizi ve QF-PCR ile elde edilen sonuçlar arasında bazı uyumsuzluklar gözlemlendi (Tablo 1 ve 2). Cohen's kappa coefficient (κ) istatistiği ile iki teknik arasında çıkan sonuçların uyumluluğu değerlendirildi. $\kappa=0,79$ bulundu (Mükemmel uyumlu).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Belli organlarda saptanan markerler fetal kromozom aberasyonları ile daha sık ilişkili olabilmektedir; bu nedenle prenatal genetik tanı uygulanacak hastaların seçiminde daha güçlü endikasyon olabilir. QF-PCR sayısal kromozom aberasyonlarının tespit edilmesinde karyotip analizinin alternatifi olabilir. İki yöntem arasında sayısal aberasyonların tespiti bakımından çok iyi derecede uyum bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: karyotip analizi, prenatal tanı, QF-PCR, soft USG marker

Resim 1. USG markerlerinin sistemlere göre dağılımı



Tablo 1. İki teknik arasında cinsiyet kromozomlarında gözlenen farklı sonuçlar

#	QF-PCR	Hücre kültürü
1849	BVD	45,X
1893	XY	mos 46,XY[16]/46,XX[5]
2069	BVD	45,X
2795	Şüpheli	45,X
2895	Monozomi X	45,X
2961	Monozomi X	45,X
3028	XY	46,XY[47]/46,XX[2]
4152	Monozomi X	45,X(TURNER)
7739	Şüpheli	46,XY(%87)/45,XO(%13)
10209	XX	mos45,X[9]/46,XX[93]
10799	XXY	47,XXY
12019	BVD	47,XXY
12194	XY	mos46, XY[44]/46,XX[15]
13239	Monozomi X	45,X
13388	XXY	47,XXY

Tablo 2. İki teknik arasında otozomal kromozomlarda gözlenen farklı sonuçlar

Tablo 2B. İki teknik arasında otozomal kromozomlarında gözlenen farklı sonuçlar				
#	13	18	21	Cinsiyet
1374	Normal	Normal	Normal	47,XY+21
2589	Normal	Normal	Normal	47,XX+21
5048	Normal	Normal	Normal	47,XY+18
8028	Normal	Normal	Normal	46,XX,t(21;21)(q10;q10)+21
12210	Normal	Normal	Normal	47,XY+21
14646	Normal	Normal	Normal	47,XY+21
18662	Normal	Normal	Normal	47,XY+21
577	Normal	Normal	ŞÜPHELİ	46,XY
4000	Normal	TRİZOMİ	Normal	46,XX
10117	Normal	Normal	ŞÜPHELİ	46,XY
13389	Normal	Normal	ŞÜPHELİ	46,XX
14107	Normal	Normal	ŞÜPHELİ	46,XY
16234	Normal	Normal	TRİZOMİ	46,XX
17729	Normal	TRİZOMİ	Normal	46,XY

S-48

Protein Kodlamayan Bölge Mutasyonlarına Bir Örnek: Nasopalpebral Lipoma Koloboma Sendromu

Yavuz Sahin¹, İbrahim Vargel², Bekir Ergüner³, Arda Çetinkaya¹, Nurten A Akarsu¹
¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Ankara, Türkiye
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Ankara, Türkiye
³İleri Genom ve Biyoinformatik Araştırma Merkezi (IGBAM), BILGEM, TÜBİTAK, Kocaeli, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Nazopalpebral lipoma-koloboma sendromu (NPLCS) (OMIM %167730), üst ve alt göz kapağında kolobom, nazopalpebral alanda lipom, telekantus ve maksiller hipoplazi ile karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Çoğunlukla sporadiktir. Bilinen iki büyük NPLCS ailesinden birisi grubumuz tarafından tanımlanmıştır (Akarsu ve Şaylı, Clin Genet 1991; 40: 342-344). Şu ana kadar 7p15.1-p15.2 bölgesinde 1,5 Mb boyutunda bir duplikasyon ve 2q33'de yerleşik ZDBF2 geninde çerçeve kaymasına neden olan bir mutasyon NPLCS fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada kliniği yayınlanmış olan ve 5 kuşak boyunca toplamda 9 bireyin etkilendiği NPLCS ailesi üzerinden hastalığa neden olan genetik etyolojinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM:Genom boyu SNP genotipleme (Affymetrix 250K) takiben parametrik bağlantı analizi, Merlin programı kullanılarak yapılmıştır. "Genomewide Human SNP Array 6.0" (Affymetrix) ile CNV analizi uygulanmıştır. Illumina HiSeq2000 tüm genom dizileme için kullanılmış, MAF >0.0005 olan varyantlar elenmiş, kalan varyantlar kritik bölge bilgileri ile birleştirilmiştir.

BULGULAR:Multipoint parametrik bağlantı analizi sonucunda 7p15, 14q32 ve 19q13 bölgelerinde pozitif LOD skorlar saptanmıştır. ZDBF2 ilişkili 2q33 bölgesi negatif LOD skorlar saptandığı için elenmiştir. CNV analizindeyse bu bölgelerde mikrokromozom anomalisi saptanmamıştır. 7p15 bölgesinde pozitif LOD skor görülen 23,4-31,8 Mb arasındaki bölge daha önce NPLCS ile ilişkilendirilen duplikasyonda bildirilen bölge ile örtüşme göstermektedir. İndeks bireyin tüm genom dizi analizinde saptanan varyantlar filtreleme sonrasında bölge bilgileri ile birleştirildiğinde 7p15 bölgesinde 27 varyantın kaldığı görülmüş, bunlardan OSBPL3 geninde ekzonik bir varyant (missense) tespit edilmiştir. Ancak bu varyantın ailede hastalıkla birlikte segregasyon olmadığı görülmüş ve dışlanmıştır. 14q32 ve 19q13 bölgesinde de genlerin protein kodlayan bölgelerinde varyant saptanamamıştır. **TARTIŞMA VE SONUÇ:**Genom boyu bağlantı ve tüm genom dizileme sonuçları, incelenen ailedeki otozomal dominant NPLCS'ye protein kodlamayan bölgedeki regülatör bir mutasyonun yol açtığını göstermektedir. Saptanan 3 kromozom bölgesinden 7p15 bölgesi, NPLCS ile ilişkilendiren duplikasyon bölgesi ile örtüştüğünden güçlü bir adaydır. Çalışmamız, genom analizlerinde rastlantısal bulgulardan kaçınmak için sistematik analizin gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağlantı Analizi, Nazopalpebral lipoma koloboma sendromu, Tüm genom dizileme

S-49

AMH Geninde Yeni Mutasyon Saptadığımız Persistan Mülleryan Kanal Sendrom Tanılı Bir Olgu

Emine İpek Ceylan¹, Samim Özen², Hüseyin Onay¹, Şükran Darcan², Ferda Özkinay¹⁻³

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

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:Persistan Mülleryan Kanal Sendromu (PMKS); normal virilize eksternal genitalyaya

sahip 46,XY erkek bireylerde, mülleryan yapıların gerilemesindeki yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkan nadir bir cinsel gelişim bozukluğudur (CGB). Bu durum sıklıkla insidental olarak inguinal herni veya kriptorşidizm operasyonları sırasında tanı almaktadır. PMKS'de, vakaların yaklaşık %45'i anti-Mülleryan hormon (AMH), %40'ı ise anti-Mülleryan hormon reseptörü (AMHR2) gen mutasyonlarından kaynaklanır. Otozomal resesif olarak kalıtılır ve yalnızca erkek bireylerde klinik bulgu veren bir durumdur. AMH gen mutasyonlarında, serum AMH seviyesi genellikle düşük veya saptanamazken, AMHR2 mutasyonlarında normal veya yüksektir.

Bu çalışma ile PMKS tanılı bir olgu ve ailesinde saptanan yeni AMH gen mutasyonu sunulmaktadır.

YÖNTEM:DNA'lar EDTA'lı tüpe alınan periferik kandan elde edildi. AMH geni yeni nesil dizi analizi yöntemi kullanılarak İllumina MiSeq sisteminde dizilendi.

BULGULAR:Bir aylıkken sağ inguinal herni ve bilateral kriptorşidizm saptanan ve inguinal herni

nedeniyle opere edildiğinde herni kesesinde uterus ve gonadlar gözlenen dört aylık erkek olgu, çocuk endokrinoloji polikliniğinden tarafımıza yönlendirilmişti. Olgunun ebeveynleri sağlıklı olup, aralarında akrabalık yoktu ancak aynı köylülerdi. Olgunun yapılan QF-PCR çalışması sonucunda 46,XY ve SRY pozitif olarak saptandı. Biyokimya tetkiklerinde anti-Mülleryan hormonun saptanamaması üzerine AMH gen dizi analizi yapıldı

Olgudan yapılan AMH gen dizi analizinde homozigot p.C188Y(c.563G>A) mutasyonu saptandı. Olgunun anne babasına yapılan mutasyon taramasında babasında heterozigot p.C188Y, annesinde homozigot p.C188Y mutasyonu saptandı. Olgunun ailesinde yapılan taramada olgunun annesinin kız kardeşinde, erkek kardeşinde ve

babasinda heterezigot, annesinde homozigot, olgunun babasının kız kardeşinde ve babasında heterezigot mutasyon saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: p.C188Y mutasyonu daha önce veritabanlarında tanımlanmamıştır. Yapılan in silico analizler ve aile çalışması sonucunda bu değişiklik hastalık yapıcı olarak yorumlanmıştır. Kadın olgularda AMH mutasyonunu homozigot olarak dahi taşımak, beklenildiği üzere herhangi bir klinik bulgu vermemektedir. Bu olguyu sunmaktaki amacımız hem AMH geninde ilk kez saptanan p.C188Y mutasyonunu bildirmek hem de resesif hastalıklarda aile taramasının önemine dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Persistan Mülleryan Kanal Sendromu, anti-Mülleryan hormon, 46 XY, CGB.

S-50

Fetal HLA-G Alleles and Their Effect on Miscarriage

Altug Koc¹, Ozgur Kiribiyik¹, Yasar Bekir Kutbay¹, Berk Ozyilmaz¹, Taha Resid Ozdemir¹, Ozge Ozer Kaya¹, Gozde Kubat², Zeynep Peker Koc³

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

²Baskent University Kazan Vocational School, Foreign Trade Department, Ankara, Turkey

³Allergy and Immunology Clinic, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Health Sciences University, Izmir, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Immunosuppression at feto-maternal interface is crucial for successful pregnancy outcome. Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) seems to be a major contributor of fetal tolerance. HLA-G is an atypical HLA (class Ib) molecule, it is not ubiquitously expressed and its main expression includes immune privileged sites of body. In contrast to well-known HLA Ia proteins; HLA-G diminishes immune response against fetus. Fetal trophoblasts do not express classical major histocompatibility complex (MHC) molecules (HLA-A, HLA-B) to prevent normal T cell responses of mother. Instead, expression of various forms of HLA-G is seen in cytotrophoblasts and in maternal blood. By this way, inhibition of maternal immune response against foreign fetal antigens is achieved. Fetal HLA-G acts on maternal (decidual) antigen-presenting cells (APC), natural killers (NK) and T cells. Recent findings revealed that placentation defects and its consequences are associated with maternal HLA-G variants and expression levels of HLA-G. But, as far as we know, fetal HLA-G alleles and miscarriage relation is not investigated.

METHODS:The presented study includes 204 recurrent miscarriage (RM) cases, admitted to our clinic between 2012-2016 years. Twenty-eight abortus materials without maternal contamination and any known genetic pathology were analyzed for HLA-G type and 3' untranslated region (UTR) 14 base pair (bp) insertion/deletion polymorphism.

RESULTS:In all groups, there were 10 HLA-G types, coding for 4 distinct proteins and their combinations gave rise to 8 distinct genotypes. In abortion samples the most frequent 3'UTR allele was the 14 bp deletion (57%) and the most frequent genotype was homozygous deletion (39%).

CONCLUSIONS:G*01:04 allele was significantly associated with miscarriage (p=0,007). And 3' UTR 14 bp homozygous deletion is noteworthy but there is no significant association.

Keywords: Abortion, HLA-G, Miscarriage, Recurrent Loss of Pregnancy

S-51

Major Depresyon Tanılı Bir Hasta Kohortunda CYP2C19 ve CYP2C9 Genotip Dağılımı

Esra Arslan Ateş¹, Korkut Ulucan², Mesut Karahan³, Kaan Yılcıoğlu³, Hüseyin Ünübol⁴, Ahmet İlder Güney¹, Muhsin Konuk³, Nevzat Tarhan⁴

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

³Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

⁴Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Sitokrom P450 (CYP450) protein ailesi ilaç metabolizmasında önemli fonksiyonları olan geniş bir enzim grubudur. Enzimleri kodlayan CYP genleri oldukça polimorfiktir; bu durum enzim aktivitelerinde ve dolayısıyla ilaç metabolizmalarında bireysel farklılıklara yol açmaktadır. İlaç metabolizmalarındaki bu değişiklikler hastaların ilaca yanıtını veya toleransını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu ailenin üyeleri olan CYP2C19 ve CYP2C9 antidepressan ilaçların metabolizmasında görevli iki önemli enzimdir. Bu enzimlerdeki farklı genotiplerin belirlenmesi bireysel tedavi planlanmasında yol gösterici olması bakımından önemlidir. Bu çalışmada major depresyon tedavisi altındaki olgularda CYP2C19 ve CYP2C9 allel dağılımlarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM:Çalışmaya CYP2C19 genotipleme için 64, CYP2C9 genotipleme için 62 major depresyon tanılı hasta dahil edilmiş, her birinden aydınlatılmış onam alınmıştır. Olguların periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak mikroarray (Infinity+, USA) yöntemiyle CYP2C19 ve CYP2C9 genotipleri analiz edilmiştir.

BULGULAR:Olguların allel sıklıkları tabloda sunulmuş olup CYP2C19 için en sık intermediate metabolize ediciler olarak sınıflandırılan *1/*17 (%39) genotipi ve normal metabolize ediciler olarak sınıflandırılan *1/*1 (% 34) genotipi saptanmıştır. CYP2C9 açısından ise normal aktivite ile ilişkili olan *1/*1 genotipi olguların %61'inde belirlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu çalışma ile Türkiye popülasyonundaki major depresyonlu bir grup hastada allel dağılımı ve olgu genotipleri ortaya konmuştur. Olgular enzim aktivitelerine göre sınıflandırılarak uygun medikal yaklaşım için yönlendirilmiştir. Olgularda tedavi sürecinin takibi ile hasta genotipine göre ilaç dozunun belirlenerek en fazla etkinlikte en az yan etkili optimum tedavinin planlanması mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Major Depresyon, CYP2C9, CYP2C19

S-52

Fetal Serbest DNA Taraması (Fetal Cell-Free DNA Screening, NIPT) ile Takip Edilen 750 Olgunun Sonuçları; Tek Merkez Çalışması

Altuğ Koç¹, Özgür Kırbıyık¹, Kadri Murat Erdoğan¹, Özge Özer Kaya¹, Berk Özyılmaz¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Cüneyt Eftal Taner², Mehmet Özeren², Deniz Can Öztekin², Taha Reşid Özdemir¹

¹Tepecik Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir, Türkiye

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Yeni nesil DNA dizi analizi yöntemlerinin geliştirilmesi, Down Sendromu gibi sık görülen anöploidilerin doğum öncesi tespitini büyük oranda kolaylaştırmıştır. Serbest DNA taraması (SDT), 2011 yılından itibaren masif paralel dizileme yöntemi kullanan ticari ürünlerle riskli gebelerin takip ve değerlendirilmesinde kullanıma sunulmuştur. Bu teknikte genom boyu (shotgun) ve hedefe yönelik (targeted) olmak üzere iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Shotgun yaklaşımı anne plazmasında fetal DNA fraksiyonunun düşük olduğu durumlarda üstünlük sağlarken; hedefe yönelik yaklaşım düşük maliyeti, hızlı sonuç vermesi, kurulum ve analiz kolaylığı ile ön plana çıkmaktadır.

YÖNTEM:Bu çalışmamızda, 2016 yılı içerisinde, ticari kit kullanılarak, hedefe yönelik (4000 lokus) yaklaşımla moleküler genetik laboratuvarımızda analiz edilen ilk 750 hastanın sonuçları paylaşılacaktır.

BULGULAR:Takip edilen hasta grubunda sonuç verememe oranı, tekrar oranı, yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları toplu olarak değerlendirildiğinde test başarısızlık oranı %10'nun altında bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hedefe yönelik masif paralel dizileme yöntemi, rutin moleküler genetik laboratuvarlarında kurulabilecek, anöploidi riski taşıyan, fetal ultrasonda majör anomalisi bulunmayan gebelerde, girişimsel olmayan, güvenilir bir tarama testidir.

Anahtar Kelimeler: Noninvaziv Prenatal Tarama Testi, Riskli Gebelik, Serbest DNA Taraması

S-53

SLC6A4 “S” Allelinin Optimal Antidepresan Dozajı Standardizasyonu Yanısıra Major Depresyona Yatkınlık Oluşturması ile İlişkilendirildiği Bir Türk Kohortu

Korkut Ulucan¹, Esra Arslan Ateş², Teoman Akçay³, Canan Sercan¹, Sezgin Kapıcı¹, Mesut Karahan⁴, Kaan Yilancioglu⁴, Hüseyin Ünübol⁵, Ahmet İlter Güney², Muhsin Konuk⁴, Nevzat Tarhan⁵

¹Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

³Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, İstanbul

⁴Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

⁵Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:5-hydroxytryptamine (5-HT), yaygın bilinen adıyla serotonin, Triptofandan sentezlenen monoamin bir nörotransmitterdir. Serotonerjik nöronlar tarafından sinaptik aralığa salınan serotonin postsinaptik nöronlarda bulunan reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Reseptöre bağlanmayan fazla miktardaki serotonin SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4) geninin kodladığı serotonin taşıyıcıları (5-HTT) aracılığıyla presinaptik nörona geri alınır. SLC6A4 geni promoter bölgesinde yer alan bir polimorfizmin bu transportun hızını etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada SLC6A4 geninin allelik dağılımının belirlenmesi ve genotipine göre hastalara en uygun tedavinin düzenlenmesine yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Çalışma Helsinki II Bildirgesine uygun olarak planlandı. Çalışmaya 60 major depresyon tedavisi gören hasta dahil edildi. Bütün olgular çalışmanın protokolü konusunda bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. DNA izolasyonu ve genotipleme protokolü daha önce belirtilen şekilde gerçekleştirilerek hastalar SLC6A4 L/S polimorfizmi açısından değerlendirildi.

BULGULAR:Hastaların LL, LS ve SS genotipleri bakımından dağılımı sırasıyla 8 (15%), 31 (55%) ve 21 (30%) şeklindeydi. L ve S allel sayısı ise sırasıyla 47 (%39) ve 73 (%61) olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:SSRI'lar başta serotonin olmak üzere presinaptik nörondan nörotransmitterlerin geri alımı üzerinden etki etmektedir. Bu nedenle SSRI dozunu belirleme açısından hastaların bu geri alımdan sorumlu proteini kodlayan SLC6A4 geninin L/S genotiplerinin bilinmesi klinisyen için önemlidir. L alleli S alleli ile kıyaslandığında normal metabolik fonksiyona sahiptir. Bu genotipin belirlenmesi depresyon hastalarında tedavinin belirlenmesi ve antidepresan dozunun ayarlanması için gereklidir. Bu çalışmada genotipin tedavi düzenlenmesindeki önemini destekleyici bulguların yanı sıra S allelinin major depresyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu açıdan bireylerde SLC6A4 genotipinin bilinmesi ile hem bireylerin hem de klinisyenlerin depresyona karşı önlem alma konusunda yönlendirilmesi mümkün olur. Ancak bu polimorfizmin depresyonun başlamasındaki rolünün anlaşılabilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Major depresyon, SLC6A4, SSRI

S-54

"NF1 Mikrodelesyon Sendromlu" bir olgu sunumu

Kadri Murat Erdoğan¹, Özge Özer Kaya¹, Berk Özyılmaz¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Taha Reşid Özdemir¹, Altuğ Koç¹, Serdar Ceylaner², Özgür Kırbıyık¹

¹İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi

²İntergen Genetik Tanı Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ:Nörofibramatozis Tip 1 (NF1) cafe au lait lekeleri, gözde lisch nodülü ve ciltte fibromatoz tümör ile karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Tüm dünyadaki insidansı 1/2500-1/3000 olarak görülmektedir. NF1 hastalarının yaklaşık % 5-20'sinde "NF1" geni ve contiguous (komşu) genlerde yaklaşık 1.4 Mb boyutunda heterozigot delesyon saptanmaktadır. "NF1 mikrodelesyon sendromu" hastalarında klinik sıklıkla daha ağır seyretmektedir.

YÖNTEM:Olgu Sunumu

BULGULAR:Antenatal takiplerinde biyokimyasal tarama testinde yüksek risk saptanan hastaya yapılan amniyosentez işlemi sonrası hasta polikliniğimize genetik danışmanlık için yönlendirildi. Gebeliğinin 20. Haftasında olan hastanın fetal karyotip sonucu normal konstitüsyonel karyotip olarak raporlanmıştı. Fizik muayenesinde hafif mental retardasyon, fasiyal dismorfizm, yele boyun, vücutta yaygın cafe au lait lekeleri ve ciltte çok sayıda nörofibromla uyumlu olabilecek en büyüğü 1 cm olmak üzere solid kitleler tespit edildi. "NF1" gen dizi analizi istenen hastada dizi analizinde mutasyon saptanmadı. Bunun üzerine "NF1" geni için delesyon duplilasyon analizi MLPA yöntemi ile yapıldı. Analiz sonrasında "NF1" geninde heterozigot tüm gen delesyonu saptandı. Ek olarak hastada sitogenetik mikroarray (CMA) çalışıldı. CMA analizinde "NF1" ve komşu 9 geni içeren delesyon saptandı. Hastaya sonuçlarla ilgili genetik danışmanlık verildi. Hasta NF1 için prenatal tanı istemedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Büyük gen delesyonları dizi analizi gibi yöntemler ile atlanabilmektedir. Nörofibramatozis düşünülen olgularda dizi analizinde mutasyon saptanmaması halinde MLPA ve/veya Mikroarray gibi moleküler tetikiklerin yapılması mutasyonları atlamamak adına çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: NF1 mikrodelesyon sendromu, sitogenetik mikroarray, CMA, MLPA

S-55

Ailesel Hipertrofik Kardiyomyopati: MYBPC3 Geninde Yeni Mutasyon

Sevcan Tuğ Bozdoğan¹, Derya Karpuz², Atıl Bişgin¹, Dilek Giray², Olgü Hallıoğlu²

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Adana

²Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı,

GİRİŞ VE AMAÇ:Hipertrofik kardiyomyopati (HKM) aort stenozu, hipertansiyon veya hipertiroidi gibi kalp yükünü arttıran durumlar olmadan genellikle sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize primer bir kalp kası hastalığıdır. Genetik nedenli HKM’de, MYH7 ve MYBPC3 genlerindeki mutasyonlar olguların önemli bir kısmından sorumludur. Burada HKM’ye neden olduğu bilinen MYBPC3 geninde ilk kez tanımlanan bir mutasyonun saptandığı aile sunulmaktadır.

YÖNTEM:İki yaşında erkek hasta yenidoğan döneminden itibaren HKM ve müsküler küçük VSD tanıları ile izlenmekteydi.

BULGULAR:Ekokardiyografik (EKO) incelemesinde; sol ventrikül çıkış yolunda darlık ve aortada koarktasyon olmaksızın, sol ventrikül kalınlıkları artmış bulunmuştu. HKM etiyojisi açısından yapılan metabolik tarama testleri normal gelen hastanın MYH ve MYBPC3 genleri sanger dizileme yöntemi ile analiz edildi (3130XL, Applied Biosystems). Hastada MYBPC3 geninde daha önce bildirilmemiş olan c3691-3692insTTCA mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Mutasyon, in-silico analiz yöntemleri (SIFT, Polyphen) ile analiz edildi ve yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirildi. Aile taramasında hastanın baba ile ablasında aynı mutasyon saptandı; semptomatik olmamalarına rağmen yapılan EKO incelemesinde sonuçlar HKM ile uyumlu bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:HKM’lerin yaklaşık %55’i ailesel olarak ortaya çıkar. Ailesel HKM; eksik penetranslı otozomal dominant kalıtım gösterir. HKM hastalarının %15-30’unda MYH ve MYBPC3 genlerinde mutasyon saptanır. Bu mutasyonlar; daha ağır klinik, artmış hipertrofi, daha erken yaşta klinik bulgu ve kötü prognoz ile de ilişkilidir. HKM’li hastaların asemptomatik birinci derece yakınları kardiyolog tarafından takibe alınmalı ve moleküler yöntemlerle de taranmalıdır. HKM’nin tedavisi, hastalığın durumuna bağlıdır. Olgumuz ve mutasyon bulunan diğer bireyler hala tedavi olmaksızın takip edilmektedir. HKM, 15-35 yaş en sık ani ölüm nedenidir. Bu nedenle semptom vermeden önce tanısı ve aileye genetik danışmanlık verilmesi özellikle önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipertrofik kardiyomyopati, MYBPC,erken tanı

S-56

Prenatal tanıda add(8p) saptanan bir olgu

Özgür Kırbıyık, Kadri Murat Erdoğan, Özge Özer Kaya, Berk Özyılmaz, Yaşar Bekir Kutbay, Taha Reşid Özdemir, Altuğ Koç
Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:Inverted Duplikasyon Delesyon 8p [invdupdel(8p)] Sendromu nadir görülen bir kromozom anomalisi olup hafiften ağır derecelere kadar değişken zeka geriliği, ağır gelişme geriliği ve hipotoni ile karakterizedir. Prevalansı tahminen 1/22000 ile 1/30000 arasındadır. Literatürde bugüne kadar bilinen 50 kadar vaka rapor edilmiştir.

YÖNTEM:Olgu Sunumu

BULGULAR:İkinci gebeliğinde ileri anne yaşı (36) ve antenatal takiplerinde biyokimyasal tarama testinde yüksek risk nedeniyle 13. gebelik haftasında başvuran olguya, 16. gebelik haftasında amniosentez işlemi yapıldı. Hızlı anöploidi taraması amacıyla yapılan QF-PCR analizi sonucu normal olan hastanın karyotip analizi sonucunda ise 46,add(8p) saptandı. Bunun üzerine çalışılan ebeveyn karyotip analizleri normal konstitusyonel karyotip olarak değerlendirildi. Fetal örnekten yapılan Subtelomerik FISH çalışmasında ise 8p bölgesinde subtelomerik delesyon tespit edildi. Olgunun Düzey II USG taraması ve Fetal EKO gebelik haftası ile uyumlu ve normal olarak rapor edildi. Bunun üzerine yapılan moleküler karyotipleme çalışması sonucunda 8p11.22-p23.1 bölgesinde 27,2 Mb büyüklükte, 122 OMIM geni içeren duplikasyon ve 8p23.1-p23.3 bölgesinde 6,8 Mb büyüklükte 15 OMIM geni içeren delesyon saptanması ile olgunun [invdupdel(8p)] Sendromu olduğu düşünüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olgumuz prenatal dönemde karşılaşılan kompleks yeniden düzenlenmelerin klinik takibinde ek moleküler sitogenetik yöntemlerin kullanılmasının öneminin vurgulanması amacıyla sunulmuştur. Dengesiz kromozomal yeniden düzenlenmelerde, prenatal dönemde yapılan USG taramaları her zaman fetal anomali tespiti için yeterli olmamaktadır. Bununla birlikte dengesiz kromozomal anomalide kökenin tespiti, fetal prognoz tahmini ve doğru genetik danışmanın verilebilmesi açısından moleküler karyotipleme önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 8p Inverted Duplikasyon Delesyon Sendromu, Prenatal Tanı, Moleküler Karyotipleme

S-57

Rasopatiler: PTPN11 ve diğer RAS/MAPK genlerinde mutasyonlar, ilişkili fenotipler, klinik deneyimimiz

Elif Yılmaz Güleç¹, Alper Gezdirici¹, Christina Lissewski², Martin Zenker², Umut Altunoglu³, Hülya Kayserili⁴, Yavuz Bayram⁵, Zeynep Çoban Akdemir⁵, James R. Lupski⁶

¹İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Institute of Human Genetics University Hospital, Magdeburg, Almanya

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁶Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

GİRİŞ VE AMAÇ: Rasopatiler, RAS/MAPK sinyal yolağında yer alan elemanları kodlayan genlerin germ-line mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ve bir çok benzer bulguları olan sendromlardır. Boy kısalığı, konjenital kalp hastalığı, tipik yüz görünümü, yele boyun, göğüste pektus deformiteleri, öğrenme güçlüğü, kanama diyatezi sık görülen bulgulardır. Başta Noonan sendromu olmak üzere, Nörofibromatoz tip 1, Legius sendromu, Nörokardiyofasyokutanöz sendrom, Leopard sendromu (Noonan syndrome with multiple lentiginos), Costello sendromu, Noonan benzeri sendrom, herediter jinjival fibromatoz ve kapiller malformasyon –arteryovenöz malformasyon sendromları bu gruptadır. İlişkili genler arasında en sık mutasyona uğrayan gen PTPN11 ‘e ek olarak SOS1, RAF1, NRAS, KRAS, BRAF, HRAS, SHOC2, MAP2K1/2, CBL ve RASA1 sayılabilir. Bu çalışmamızda kliniğimizde geçtiğimiz yıllarda karşılaştığımız rasopati klinik bulguları sergileyen hastaları derleyip elde ettiğimiz verileri literatür verileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: 2010-2016 yılları arasında kliniğimizde Noonan sendromu ve rasopati grubu sendrom klinik ve moleküler tanısı almış olgular ayrıca prenatal bulgularına dayanılarak moleküler rasopati tanısı konulan fetüsler çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular moleküler sonuçları ve klinik bulgularına göre başta klasik Noonan sendromu olmak üzere sendrom alt gruplarına sınıflandırılmıştır.

BULGULAR:Olgularımızın 20'sinde PTPN11 geninde, 3'ünde BRAF geninde, 2'inde SOS1 geninde, 2'sinde HRAS geninde mutasyon tespit edildi. 2 olguda bilinen genlerde mutasyon tespit edilmedi. Diğer olgularımızın halen moleküler analizleri devam ediyor.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bulgularımız genel olarak literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir. Bir kaç olgumuzda yeni mutasyon saptanması bilinen genlerde de halen aydınlatılması gereken kritik mutasyon bölgeleri olduğunu düşündürmektedir. Bazı olgularımızda bilinen genlerin çalışılmasına rağmen mutasyon saptanmamış olması RAS/MAPK yolağında hastalıkla ilişkisi tanımlanacak yeni genler olduğunu düşündürmektedir. Tüm ekzom dizileme gibi yeni gelişen yöntemlerle bu tür olgulardaki mutasyonların aydınlatılması mümkün olacaktır. Yeni genlerin tanımlanmasıyla da bu hastalık grubunun etyopatogenezi daha iyi anlaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Rasopati, Noonan, PTPN11, SOS1, BRAF, HRAS

S-58

Primer OR Mikrocefali ve Seckel Sendromu Spektrumu Hastalıklarına Fenotipik ve Genotipik olarak Genel Tanısal Yaklaşım

Büşranur Çavdarlı¹, Abdullatif Bakır², Vehap Topçu¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ VE AMAÇ:Primer Otozomal Resesif Mikrocefali (PORM) ve Seckel Sendromu Spektrumu (SSS) hastalıkları viseral bir anomali olmaksızın prenatal başlangıçlı mikrocefali ile karakterize olup, multigenik, heterojen bir hastalık grubudur. Genel olarak iki ayrı antite olarak değil de bir spektrumun parçaları olarak değerlendirilseler de klinik olarak ayırt edilmelerini sağlayan bazı özellikleri mevcuttur. Bugüne kadar PORM için 17, SSS için 9 alt tip tanımlanmış olması ve genotipik olarak tespit edilmiş toplamda 50'den fazla gen bulunması nedeniyle ülkemizde sıkça görülen PORM/SSS hastalıklarına klinik yaklaşım, moleküler tanı için yol gösterici olmaktadır.

YÖNTEM:Aralarında 5. Derece akrabalık bulunan çiftin polikliniğimize sağlıklı bir gebelik istemi ile genetik danışma almak için gelmesi üzerine alınan anamneze göre özürlü oldukları söylenen 5,5 yaşındaki erkek ile 9 yaşındaki kız çocukları değerlendirilmek için çağırıldı. Çocukların öyküsünden prenatal başlangıçlı mikrocefali, hafif mental retardasyon bulguları ile hafif motor ve konuşma geriliğinin ortak olarak; doğum travmasına bağlı olduğu düşünülen sağ taraf güç kaybının sadece erkek çocukta bulunduğu öğrenildi. Fizik muayenede mikrocefali, üçgen yüz, retrognati, eğimli alın, büyük kulaklar, ayak 4. parmaklarda bilateral klinodaktili iki kardeş için ortak bulgulardı. Erkek hastada ise sağ tarafta güç kaybı ve sola göre büyüme geriliği izlendi. Kranial MRI incelemesi; erkek hastada sol serebral kortikal atrofi ve geniş ventriküller ile dikkat çekerken, ablasında normal olarak sonuçlandı.

BULGULAR:Hastalarda dismorfik yüz bulguları ve genel anamnezi dikkate alındığında öncelikle PORM tip 5 düşünüldü ve Kranial MR bulguları olan erkek hastada MCPH5 ve ASPM gen analizleri planlandı. Sanger sekanslama yöntemi ile çalışılan genlerden ASPM geni 18. ekzonunda c.8133_8136delGAAA mutasyonu hastalarda homozigot, ebeveynlerde ise heterozigot olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:PORM/ SSS hastalıkları, genotipik ve fenotipik olarak yüksek heterojeniteye sahiptir. Minimal klinik ipuçları ile klinik tanının konulması moleküler olarak tanının kesinleştirilmesine büyük katkı sağlamaktadır. PORM/SSS hastalıklarında tanının kesinleştirilmesi; etkilenmiş birey bulunan ailelerde tekrarlama riskini yüksek olması ve sağlıklı çocuk sahibi olmak isteyen aileler için prenatal/preimplantasyon genetik tanı imkanları açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASPM geni, Mikrocefali, Otozomal resesif, PORM Tip 5, Seckel Sendromu

S-59

Tıbbi Genetik Eğitim Programı Oluşturulmasında Pazarlama Eğilimli ve İç Paydaş Odaklı Farklılaşma

Atıl Bişgin¹, Sinan Fikret Erk²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Pazarlama Bilim Dalı, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:Günümüz yükseköğretim ortamında kurumlar için rekabetçi ve kaliteli hizmet sağlamak önem arz etmektedir. Yükseköğrenimin erişilebilirliğinin artırılması, öğretim üyesi ve öğrenci kontenjanlarındaki artış politikaları dünya ile rekabet içinde olan Türk yükseköğretiminin geleceğe yönelik planlamasını da etkilemektedir. 2000’li yıllardan günümüze probleme dayalı öğretim sistemine geçiş, yükseköğretim için “Avrupa Kalite Güvencesi” sistemlerine geçiş gibi öğeler özellikle tıp fakültelerinde sürdürülebilir şekilde benimsenmeye çalışılmıştır. Özellikle eğitim, araştırma ile birlikte tanı, tedavi ve yeterli insan gücü sağlama görevleri bulunan tıp fakültelerinde görev yükü ağır görülmektedir. Tıbbi Genetik ise henüz eğitim standardizasyonu yakalanmaya çalışılan oldukça genç ve büyümekte olan bir anabilim dalıdır. Tıbbi Genetik alanına bu açıdan bakılacak olursa güncel sosyal paydaşlarına odaklı, sürekli gelişim gerektiren ve kendi içeriğindeki gelişmeleri öğrenci, öğretim üyesi, toplum ve hastalarına odaklı paylaşımın sağlanması gerekmektedir. Mevcut durumda, planlanması ve çıktıları açısından sadece ulusal değil uluslararası açıdan da rekabet gücünün artırılması için stratejik bir yaklaşım benimsenerek tıp eğitimine entegrasyonunun sağlanması hedeflenmiştir.

YÖNTEM:Eğitim programının proaktif bir şekilde pazaryeri olan paydaşlarına (lisans öğrencileri, lisans üstü öğrencileri ve sağlık kurumu çalışanları) uygun esnek ve harmoni içerisinde olması gerekliliği öngörülmüştür. Humboldt ve Barrows eğitim modellerinden yola çıkarak şekillenmiş ve güncel; öğrenim, beceri ve yeterlilik gereksinimlerini sağlayan kaliteli çıktı odaklı bir eğitim programı planlanmıştır. Durum analizi niteliğinde olan çalışma bu doğrultuda yürütülmüştür.

BULGULAR:Çalışmada tıp fakültesi öğrencileri ve araştırma görevlilerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda iç paydaş beklentisinin içeriği ortaya çıkarılmıştır. Çalışmanın planlamasında da çıktı ve talep odaklı bir yaklaşım sağlanmıştır. Bu doğrultuda elde edilen bulgular Tıbbi Genetik Eğitiminin klinik uygulamalara entegrasyonunda yol gösterici belirteçler olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Elde edilen bulgular modern tıbbın en önemli ve ülkemiz için en yeni unsurlarından biri olan Tıbbi Genetiğin aynı zamanda da modern pazarlama odaklı olarak yapılanmasının önemini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi Genetik, Tıp Eğitimi, Modern Eğitim Stratejileri, Pazarlama

S-60

Detection of Tumor Initiating / Cancer Stem CD133 Cells and The Co-Localization With Immunomodulator IL-10 by novel RNA-ISH In Colorectal Cancer Patients: Its Prognostic and Predictive Value

Atıl Bisgin¹, Gunnar Adell², Xiao Feng Sun³

¹Cukurova University, Faculty of Medicine, Medical Genetics Department of Balcali Clinics and Hospitals, Adana, Turkey

²Linköping University and County Council of Östergötland, Department of Surgery, Linköping, Sweden

³Linköping University and County Council of Östergötland, Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Oncology, Linköping, Sweden

BACKGROUND AND AIM:The development of colorectal cancer (CRC) is characterized by a sequence of events during which normal colorectal epithelium gradually transforms to carcinoma tissue. This progression in cancer patients is not solely determined by the characteristics of the tumor but is significantly influenced by host response and cancer stem cells as well. CD133, subpopulation of CRC cells was demonstrated to be highly enriched in tumour-initiating colon CancerStemCells (Co-CSCs) that have the ability to self-renew and to recapitulate the bulk tumour population.

Our aim was to investigate the frequency and distribution of CD133+ cells together with IL-10 which is the suppressor of anti-tumor immunity and their relation to clinicopathological features of CRC patients, including survival.

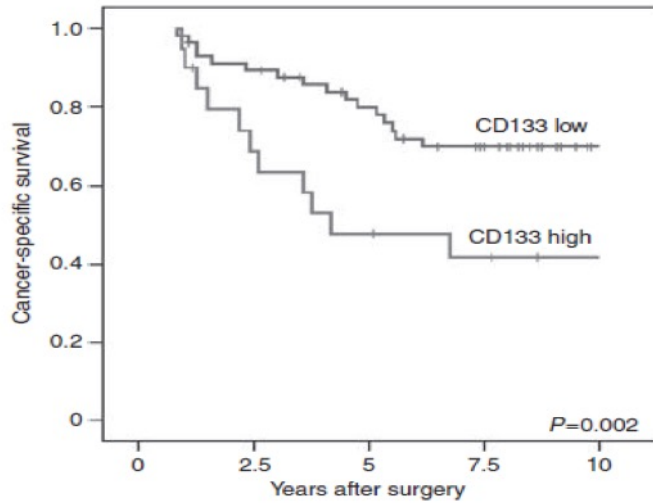
METHODS:An in situ hybridization (ISH) examination of CD133 and IL-10 expressions for co-localization analysis was considered in the 157 colorectal cancer patients. For the ISH analysis, the novel designed RNA-targeted; CD133 and IL-10 probes for were used.

RESULTS:The CD133+ cells were increased in metastatic rectal cancer patients. More than that, CD133 positivity is strongly associated with poor patient survival (Figure 1). Our retrospective analyses by the data from Cancer Center also suggest that the rate of CD133+ cells is associated with poor prognosis(P = 0.021) in all, distant recurrence risk(38%) in relation to pre-operation radiotherapy and when they are co-localized with IL-10 expression is also related with metastasis(P = 0.001).

CONCLUSIONS:In conclusion, CD133 positivity is proofed to be an prognostic and predictive marker and might have the capacity for self-renewal of clinically cured tumors. So that the chance of cure in colorectal adenocarcinoma would be difficult to achieve unless the inherent cancer stem cells are eradicated. Moreover, RNA targeted ISH analysis might be a real solution of an issue which still remains controversial and not yet proven in various studies by IHC in this area.

Keywords: Cancer Stem Cell, CD133, Tumor Immunity, IL-10, RNA-ISH, biomarker

Figure 1



CD133 positivity is strongly associated with poor patient survival

S-61

Tümör Spesifik Mutasyonların Tespitinde Yeni NGS Sistemi (Gene Reader NGS Systems) Validasyonu, Örnekleme Optimizasyonları ve Genetik Varyantların Biyoinformatik Analizi

Atıl Bişgin¹, Özge Sönmezler², İbrahim Boga²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Yeni nesil dizileme(NGS), geleneksel genetik çalışmalarına oranla daha hassas ve güvenilir bir çalışma yöntemi olmasına karşın bu teknolojinin kullanımı ve prosedürlerin iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde yapılması hususunda yeterli tecrübe ve bilgi birikimine sahip merkez sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu alanda faaliyet gösteren biyoteknoloji firmaları da zaman içerisinde yeni sistemler geliştirerek genetik biliminin hizmetine sunmaktadır. Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) bünyesindeki çalışmamızda, Avrupa’da yeni tanıtılan bir NGS sisteminin (GeneReader NGS Systems, Qiagen) klinik uygulamalar için optimizasyonu ve validasyonu gerçekleştirilmiştir.

YÖNTEM:Parafinize doku bloklarından genomik DNA elde edilerek spesifik primerlerle maksimum miktar ve kalitede hedef bölge eldesi sağlanmıştır. Bu süreçte parafin blok oluşturmadan, mikrotom aracılı kesitlerin standardizasyonuna kadar her bir değişken değerlendirmeye alınmıştır. Sonrasında hedef DNA’lar işaretlenip çoğaltılarak DNA kitaplığı oluşturulmuş ve sekanslama yapılmıştır. Çalışmada 20 kolorektal ve 10 akciğer kanseri olgusunda KRAS, NRAS, KIT, BRAF, PDGFRA, ALK, EGFR, ERBB2, PIK3CA, ERBB3, ESR1, RAF1 genlerine ait varyantların tespit edilmesi hedeflenmiştir. Tespit edilen varyantların ikincil bir yöntem (PyroSekans, Qiagen) ile kontrolleri sağlanmıştır. Biyoinformatik analizleri ve hastaların klinik değerlendirmeleri alanında tecrübeli Tıbbi Genetik uzmanları tarafından yapılmıştır.

BULGULAR:Yapılan çalışmada genomik DNA eldesi aşamasında 3 farklı ticari parafinizasyon markası ve 2 buffer solüsyonu karşılaştırılmış, farklı kesit kalınlıklarının manuel ve otomatize sistemlerin kullanımına bağlı etkileri değerlendirilmiştir. Optimizasyonlar gerçekleştirildikten sonra laboratuvar personeli arası değişiklikleri dışlamak adına 2 farklı kişi tarafından belirlenen protokoller tekrarlanarak iç kontroller yapılmıştır. İleri moleküler çalışmalar için optimizasyonu tamamlanan yöntem kullanılmıştır. Toplamda 12

gene ait 300'den fazla varyant gözlenmiştir. Yapılan kalite kontrol çalışmalarıyla sonuçların güvenilirliği konfirme edilmiş, varyantların %100 oranında eşleştiği görülmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışmamız, yeni geliştirilen sistemlerin validasyon ve optimizasyon çalışmalarının mutlaka alanında tecrübeli merkezler tarafından yapılması gerekliliğini ortaya koymakta ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalları ile Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri'nin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: NGS, Genomik Teknoloji, Laboratuvar Uygulamaları, Genetik Tanı

S-62

A study of TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile and TLR2 intron 2 microsatellite gene polymorphism in patients with acute biliary pancreatitis

Filiz Özen¹, İbrahim Halil Yıldırım², Ender Anılır³, Metin Eser¹, Oğuzhan Yaralı¹

¹Genetik Anabilim Dalı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Veterinerlik Fakültesi Genetik ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

³Genel Cerrahi Kliniği, Amerikan Hastanesi, İstanbul, Türkiye

BACKGROUND AND AIM:Toll-like receptor (TLR)4 and TLR2 gene polymorphisms have been implicated in inflammatory episodes in a number of studies. In view of the inflammatory nature of acute pancreatitis, we aimed to determine the predictive value of mutations in the Asp299Gly and Thr399Ile of the TLR4 gene, and the intron 2 microsatellite polymorphism of the TLR2 gene on the occurrence of acute nonbiliary pancreatitis (ABP).

METHODS:The study included 95 patients for TLR4 Thr399Ile and TLR4 Asp299Gly polymorphism with ABP, 101 and 99 healthy volunteers for each polymorphism patient group respectively. At the same time, 82 patients and 92 healthy volunteers were included with a view to research TLR2 intron 2 microsatellite polymorphism, the study. Genotypes were determined using restriction fragment length polymorphism analysis of PCR products and by allele-specific PCR.

RESULTS:The TLR4 Thr399Ile and TLR4 Asp299Gly homozygotes mutant variants ($p=0.053$), ($p=0.170$) and TLR2 homozygot allele ($p=0.062$) were detected with no significantly higher frequency among the patients with acute nonbiliary pancreatitis than among the healthy blood donors. There was no significant correlation between TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile and TLR2 intron 2 microsatellite polymorphisms with the severity of acute nonbiliary pancreatitis which includes CT findings and recurrent pancreatitis.
CONCLUSIONS:Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile and TLR2 intron 2 microsatellite polymorphism is not associated with ABP.

Keywords: Toll-like receptor, TLR, gene polymorphism, acute nonbiliary pancreatitis.

S-63

Von Hippel-Lindau Sendromu Ailesindeki Asemptomatik 3 Çocuğun Genetik Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kenan Delil¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹, Hasan Şimşek¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Esra Arslan Ateş², Mehmet Ali Söylemez¹, İlter Güney¹, Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

GİRİŞ VE AMAÇ: Von Hippel-Lindau (VHL) Sendromu (OMIM, #193300), VHL genindeki heterozigot mutasyonların sebep olduğu, otozomal dominant kalımlı bir ailesel kanser sendromudur. Fenotip çoğunlukla retinal, serebellar ve spinal hemanjioblastomlar, renal hücreli karsinom, feokromasitoma, pankreatik tümörler başta olmak üzere bir çok benign ve malign kansere yatkınlık şeklindedir. Mutasyonu taşıyan bireylerde klinik zamanla ortaya çıktığından VHL ailelerindeki asemptomatik bireylerde genetik testin yapılması, test öncesi ve sonrası görüşmeler önemli bir genetik danışmanlık konusudur. Burada VHL tanılı bir hastanın, herhangi bir yakınması olmayan 3 çocuğunda yapılan genetik test öncesi ve sonrasında genetik danışmanlık deneyimimizi anlatmayı hedefledik.

YÖNTEM: VHL Geni egzonları ve egzon-intron bölgeleri Sanger DNA dizi analizi yöntemi sekanslandı.

BULGULAR: 27 yaşındaki erkek hasta tarafımıza spinal kord hemanjioblastomu, sol böbrek, karaciğer ve pankreasta kistik lezyonlar nedeniyle VHL sendromu düşünülerek refere edildi. VHL Geni Dizi analizinde 1. egzonda p.Glu70AspfsX88(c.210delG) heterozigot mutasyonu saptandı. Hastanın pedigr analizinde ne anne-babası arasında ne de eşi-kendisi arasında akrabalık yoktu. VHL kliniği hastanın babasında, 2 erkek ve 1 kız kardeşinde mevcuttu. 2 erkek ve bir kız kardeşinde ise klinik olarak normaldi. Hastaya VHL hakkında risk değerlendirmesi ve genetik danışmanlık verildi. Genetik danışmanlık sonrasında hastamız herhangi bir şikayeti olmayan 8 ve 4 yaşındaki kızları ile 1 yaşındaki erkek çocuğunda mutasyon taramasının yapılmasını onayladı. Dört yaşındaki kız çocuğunda heterozigot mutasyon saptanırken, diğer 2 kardeş normal bulundu. Mutasyon saptanan çocukta rutin oftalmoloji değerlendirmesi ve klinik onkoloji değerlendirmesi önerildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Yüksek riskli bireylerde VHL hastalığının erken teşhisinin kliniğin yönetilmesine faydası olduğundan çocukluk çağında asemptomatik bireylerde genetik test yapılması önerilmektedir. Aileler genellikle asemptomatik çocuklarında genetik test yapılmasını istemektedirler. Genetik testin yapılması riskli grupta bulunan çocuklarda gereksiz tıbbi girişimleri azaltmaktadır. Vakamızda da riskli gruptaki 3 kardeşte mutasyon taraması yapılmış 2 bireyde mutasyona rastlanılmamıştır. Önemli bir nokta da ebeveynlerin istenmeyen genetik test sonuçlarına kendilerini hazırlamaları, ve bu sürecin sağlıklı yürütülmesi açısından genetik test öncesi danışmanlık mutlaka verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Von Hippel-Lindau Sendromu, VHL Geni, genetik danışmanlık

S-64

INV DUP DEL (8p) SENDROMLU BİR OLGU

Hilmi Bolat¹, Esra Işık², Tahir Atik², Özgür Kırbıyık³, Özge Özer Kaya³, Ferda Özkinay¹

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

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

³Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ:İnverted Delesyon Duplikasyon 8p Sendromu dismorfik yüz bulguları, mental retardasyon, hipotoni, santral sinir sistemi malformasyonları (korpus kallosum hipoplazisi/agenезisi), iskelet sistem anomalileri (kifoz, skolyoz) ve konjenital kalp defektleri ile karakterize oldukça nadir görülen bir kromozomal anomalidir. Bu çalışmada karyotip ve DNA mikroarray analizi ile tanı alan bir olgu nadir görülen bu kromozomal anomaliye vurgu yapmak amacıyla sunulmuştur.

YÖNTEM:Prenatal dönemde yapılan amniyosentezden karyotip analizinde 8. kromozomun kısa kolunda ek materyal saptanan, postnatal olarak değerlendirilmek üzere bölümümüze yönlendirilen olguya, yüksek rezolüsyonlu GTG bantlama ile kromozom analizi ve 320K DNA Micro-Array (Affymetrix Cytoscan Optima) uygulanmıştır.

BULGULAR:15 aylık kız olgu dengesiz kromozomal anomali taşıyıcılığı nedeniyle bölümümüze başvurdu. Prenatal dönemde 2'li testte risk artışı saptanması üzerine başka bir merkezde yapılan karyotip analizinde 46,XX,dup(8)(p23)[18]/45,X,dup(8)(p23)[2] saptanmış. Aile gebeliğin devamına karar vermiş. Gebeliğin 39. haftasında 2650 gram ve 47 cm olarak sezeryan ile doğduğu ve nöromotor gelişim basamaklarını geri olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 9.1kg (10-25p), boy 81cm(50-75p), baş çevresi 45 cm(10-25p) olarak saptandı. Hipertelorizm, sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı, uzun kolumella, uzun ve düz filtrum, ince üst dudak, kalın proturde alt dudak, mikrognati, düşük yerleşimli dismorfik kulaklar, bacaklarda deformite ve pes planus görüldü. AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) skoru 6-9 aylık olarak saptandı. Kranial MR tetkikinde subaraknoid bölgede belirginleşme saptandı. Olgunun standart kromozom analizi 46, XX, invdupdel (8p) olarak değerlendirildi. DNA Microarray analizinde 8p23.1p11.1x3/8p23.3p23.1x1 saptandı ve bu sonuç invdupdel(8p) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Anne ve babasının karyotip ve DNA mikroarray analizleri normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatürde bugüne kadar moleküler ve sitogenetik olarak tanısı konmuş sadece 9 olguda invdupdel(8p) bildirilmiştir. Bu çalışmada sitogenetik ve moleküler yöntemler ile tanımlanmış olan bir invdupdel(8p) olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: invdupdel(8p), Micro-Array Dismorfik, Kromozom,

S-65

Atipik HÜS hızlı tanı ve tedavisinde kompleman sistemi genlerinin Yeni Nesil Dizileme(YND) yöntemiyle araştırması

Afig Berdeli, Merve Atan, Nihan Bağdatlı

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MOLEKÜLER TIP LABORATUVARI

GİRİŞ VE AMAÇ:Atipik HÜS(aHÜS) trombotik mikroanjiopati olup hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile giden heterojen genetik bir hastalıktır. aHÜS STEC(+) HÜS'ten farklı olarak bakteriyel toksinlerle oluşmayan genellikle alternatif kompleman sistemi genlerinde oluşan mutasyonlarla ilişkili herediter bir hastalıktır. Hasta ilk kliniğe başvurduğunda hastalığın hangi genetik tipi olduğunu öngörmek imkânsız olduğundan laboratuvarında belli bir algoritma ile kompleman genleri sırasıyla Sanger yöntemiyle analiz edilmektedir.

Bu çalışmada aHÜS'de hızlı ve ekonomik genetik tanı koymak için YND yönteminin uygulanarak hızlı ve ekonomik moleküler genetik tanı konulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Araştırmaya 110 hasta (52 erkek ve 58 kız) dâhil edilmiştir. Analizler yarı-iletken ion geçirgenliği temeline dayalı masif paralel dizileme yapan Ion Torrent PGM sisteminde yapılmıştır. Hedef genomik zenginleştirme(genomic enrichment) yaklaşımı uygulanmıştır. 12 adet genin tüm gen kodlayan bölgeleri ve splice mutasyonları tespit etmeye imkân veren tüm intron bölgeleri dizilemeye dâhil edilmiştir. YND panelinde analiz edilen genler CFH, CFI, CFB, MCP, C2, C3, C5, DGKE, CFHR3, CFHR5, THBD ve ADAMT13'dir.

BULGULAR:Bu çalışmada panele dâhil olan 12 gende toplam 12211 DNA varyantı saptanmıştır. Bunlardan 9654 adet intronik ve UTR bölgesinde saptanmıştır. Kalan 2557 adet ise ekzonik DNA varyantı olarak saptanmıştır. Ekzonik mutasyonlardan 1679 tanesi sinonim aa mutasyonu, 878 tanesi missense, nonsense ve çerçeve kayması mutasyonu olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan 346 âdeti düşük değerde olduğu için ve Sanger dizilemede doğrulanamadığı için mutasyon olarak değerlendirilmemiştir. 12 gende daha önce bildirilen 25 adet mutasyon(HGMD tabanına kayıtlı) saptanmıştır. 43 adet mutasyon ise yeni olarak değerlendirilmiştir (HGMD veri tabanında bulunmayan). Bu mutasyonlar biyoinformatik veri tabanlarına göre değerlendirilmiş olup hastalıkla ilişkili patojen mutasyon sayısı 48 adet, 13 adet olası patojen, 7 adet mutasyon benign olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Ülkemizde ilk olarak ulusal düzeyde tanısı zor olan ve aciliyet gerektiren heterojen bir genetik hastalık olan aHÜS'e hızlı ve ucuz bir yöntemle tanı konularak acil hedef tedavisinin yapılmasına bilimsel alt yapı oluşturulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, aHÜS, mutasyon, biyoinformatik, massif paralel dizileme

S-66

Evaluation of Apoptotic Effect of the CRISPR-SaCas9 Carrier rAAV (Recombinant Adeno-Associated Virus) on the TP53 Gene Deffective Human Prostate PC-3 Cancer Cell Line

M. Burak Batır, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

BACKGROUND AND AIM:Prostate cancer is a common issue in the among men worldwide and most of the prostate cancer case related with dysfunctional TP53 gene. On the other hand, rAAV vectors used in many cancer treatment research with limited success for the gene targeting therapy. The aim of this study is to evaluate apoptotic effect of the CRISPR-SaCas9 carrier px601 rAAV (Recombinant Adeno-Associated Virus) on the TP53 gene deffective human prostate PC-3 cancer cell line before CRISPR-SaCas9 directed TP53 gene therapy.

METHODS:px601 (CRISPR-SaCas9 carrier rAAV plasmid), MCS2 (empty multi cloning site rAAV plasmid) plasmids and PC-3 cell were prepared. 50.000 PC-3 cells were seeded per well of 9 well in a 24-well format. After 24 hours pre-incubation, 9 well was exposed to lipofectamine 3000 (as a control), lipofectamine 3000 with px601 and lipofectamine 3000 with MCS2 in the form of triplicate. After 48 hours incubation, living/dead cell number and apoptotic level of each well was evaluated with MUSE Millipore Cell Viability and AnnexinV kit.

RESULTS:We found significant apoptotic effect of both px601 and MCS2 on PC-3 cancer cells according to the control ($p=0,007$ and $p=0,002$). Living cell number means are 279,000 and 166,000 for px601 and MCS2 exposed wells. On the other hand, living cell number mean is 944,000 for control wells (control/px601 $p=0,007$, control/MCS2 $p=0,004$). Also, we couldn't find any toxic effect of CRISPR-Cas9 system on PC-3 cells.

CONCLUSIONS:AAV sequence, as a foreign DNA sequence in human cell, induce DNA damage signaling and induce cells to arrest at the G2 phase of the cell cycle before apoptosis. However, in cells this situation mostly overcome with the activity of p53. On the other hand, PC-3 cells has a early frame shift on TP53 gene and this situation leads to apoptosis when AAV genome entry to PC-3 cell.

Keywords: PC-3 cell, Apoptosis, TP53 gene, AAV, CRISPR-SaCas9

S-67

Yapısal Varyasyonların Karakterizasyonu

Arda Söylev, Can Alkan

Bilkent Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Uluslararası İnsan Genom Projesi sonucunda insan referans genomunun oluşturulması, bunun yanında yeni nesil hizalama teknolojisinin geliştirilmesiyle düşen maliyetler, araştırmacıların insan genomundaki yapısal varyasyonları (YV) analizine olanak verdi. Ancak bu teknolojinin bazı kısıtlamaları mevcut. Bunlardan en temeli dizi boyutunun kısalığı (~100bp) ve böylelikle ortaya çıkan milyarlarca dizi sayısı. Bu diziler referans genomunda birden fazla yere hizalanıp yanlış pozitif sayısını arttırırken, tek bir yere hizalanması hassaslığı azaltmaktadır. Bunun yanında dengeli yapısal bozuklukların keşfinin zorluğu, insan genomunda duplikasyon ve uzun tekrarların çokluğu, problemi daha da zorlaştırmaktadır. Neticede bu problem çok çalışılmış olmasına rağmen halen doğruluğu çok yüksek ve kapsamlı bir algoritma halihazırda bulunmamaktadır.

YÖNTEM:Biz bu problemi çözmek için TARDIS algoritmasını geliştirmekteyiz. Bu algortmada dört temel YV metodunu (Ayrık Dizi Analizi, Dizileme Derinliği, Eşli Dizi Analizi ve Yeni (de novo) Dizileme) birleştireceğiz. Bu sayede her metodun üstünlüklerini biraraya getirerek hassaslığı arttırmayı ve hatalı keşif oranını azaltmayı amaçlıyoruz. Buna ek olarak Tek Nükleotid Polimorfizmi ve Kısa İndelleri de inceleyecek, daha önce alanında herhangi bir algoritma bulunmayan 3.nesil dizileme teknolojilerini (Pacific Biosciences, Oxford Nanopore vs.) Illumina platformuyla karşılaştırarak varyasyon keşfine etkilerini görmeye çalışacağız.

BULGULAR:Şu anda insan genomunda silinme, yeni dizi ekleme, ardarda kopya, inversiyon gibi varyasyonları bulabiliyoruz.

TARTIŞMA VE SONUÇ:TARDIS algoritması sayesinde birçok farklı metodu kullanarak insan genomundaki yapısal bozuklukları bulmayı amaçlıyoruz. Bu sayede yüksek doğrulukta kapsamlı bir metot oluşturmaya çalışıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Yapısal varyasyon, yeni nesil hizalama, dizi hizalama

S-68

Parental Dengeli Translokasyon Kökenli Bir del(7)p22.3p22.2 ve dup(17)q25.3 Olgusu: SNP Array Karakterizasyonu

Gökhan Ozan Çetin¹, Bilge Sarıkepe¹, Selcan Zeybek¹, Emine İpek Ceylan¹, Vildan Caner¹, Cavidan Nur Semerci¹, Gülseren Bağcı¹, Akgün Ölmez², Füsün Düzcan¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Denizli

²Özel Muayenehane, Denizli

GİRİŞ VE AMAÇ: Yaklaşık 140 doğumda bir gros sitogenetik anomalilerle karşılaşmaktadır. Yapısal kromozomal anomalilerin sıklığı ise yaklaşık 1/7000'dir. Kriptik kromozomal anomaliler, mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar genel olarak sendromiktir ve zeka geriliği ile gelişim geriliğinin önemli nedenlerindedir. Dismorfik bulgular ve nöromotor gelişim geriliği nedeniyle başvuran hastanın yapılan analizlerinde normal karyotip elde edilmiş, subtelomerik taramasında dengesiz translokasyon düşündürülen bulgu saptanmıştır. Olguda etiyojinin aydınlatması amacıyla yapılan aile çalışmasının önemin vurgulanması, etkilenen kromozomal bölgelerin belirlenmesi amacıyla array karyotipleme ile değerlendirilmesi ve bu bölgelerin hastanın kliniği ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Polikliniğimize başvuran hastaya periferik kandan GTG bantlama ile karyotip analizi, Angelman FISH, subtelomerik FISH, moleküler karyotipleme analizi yapıldı. Sitogenetik anomaliler saptanması nedeniyle anne, baba ve kardeşleri karyotip analizi ve subtelomerik FISH analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hastanın fizik muayenesinde mikrosefali, hipotoni, dismorfik yüz bulguları, strabismus, dış kulak şekil ve pozisyon anomalisi, pektus ekskavatum, ayrık meme başları, ksifoid altında 1x1 cm.lik cafe au lait lekesi, açıklığı sola bakan torakal skolyoz, sırtta hirsütizm, sakrokoksigeal katlantı, ellerde bilateral Sydney çizgisi, el ve ayaklarda belirgin finger padler; tetkiklerinde ise EEG anormalliği saptandı. Karyotipi ve Angelman FISH analizi normal olarak sonuçlandı. Subtelomerik FISH analizinde ish del(7)(pter-)(G31341-), der(7)t(7p;17q)(17qter+)(D17S2200+) saptanmış olup parental translokasyon açısından parental karyotip ve subtelomerik FISH analizi planlandı. Hastaya yapılan moleküler karyotipleme analizinde 7p22.3p22.2 bölgesinde; 43,360-3,734,698 baz çiftleri arasında 28 tane OMIM geni içeren yaklaşık 3.7Mb'lık parsiyel delesyon, ayrıca 17q25.3 bölgesinde 76,681,825-81,041,938 baz çiftleri arasında 71 adet OMIM geni içeren yaklaşık 4.3Mb'lık parsiyel duplikasyonun olduğu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Hasta; 2 adet OD kalıtmı OMİM geni içeren del(7)p22.3p22.2 bölgesi açısından ve daha önce bildirilen dup(17)q25.3 olgularıyla tartışılacaktır. Bu olgu; her iki kromozomal değişimin birlikteliğinin bildirilmemiş olması nedeniyle literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Moleküler karyotipleme, Dismorfoloji, Sitogenetik

S-69

Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Hastalarının Plazma Eksozom Konsantrasyonlarının Klinik Evre İle İlişkisi

Vildan Caner¹, İkbâl Cansu Barış², Gökhan Ozan Çetin¹, Emre Tepeli¹, Nilay Şen Türk³, Sevil Zencir², İsmail Sarı⁴, Sibel Hacıoğlu⁴, Gülseren Bağcı¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, Denizli

⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Denizli

GİRİŞ VE AMAÇ:Tümör gelişimi ve progresyonu, kanser hücreleri ve bu hücrelerin yer aldığı mikroçevre arasındaki karşılıklı ilişkiye bağlıdır. Bu ilişki sadece komşuluk ilişkilerine değil, aynı zamanda belli çözünebilir moleküller aracılığı ile kanser hücrelerinin buldukları mikroçevre ile etkileşime girme yeteneklerine bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı bireylerin ve Diffüz Büyük B-hücreli Lenfoma (DLBCL) hastalarının plazmalarından izole edilen eksozomların karakterizasyonunu yapmak ve eksozom konsantrasyonlarını karşılaştırmaktır.

YÖNTEM:Sağlıklı bireyler (n=21) ve DLBCL hastalarının (n=31) periferik kan örneklerinden eksozom izolasyonu, grubumuzun daha önce tanımladığı ultrasantrifüj-tabanlı yöntem uygulanarak gerçekleştirildi. Eksozom izolasyonunu takiben elektron mikroskopi görüntüleme ve western-blot analizleri ile eksozomların karakterizasyonu yapıldı. Eksozom konsantrasyonları ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR:DLBCL hastalarının plazma eksozom konsantrasyonunun sağlıklı bireylerdeki konsantrasyondan yaklaşık 7 kat daha fazla olduğu belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.00). Aynı zamanda, eksozom konsantrasyonunun hastalığın evresi ile ters ilişkili olduğu ve ileri evre (Evre III ve IV) hastalarda eksozom konsantrasyonunun erken evredekilere (Evre II) göre 1.5 kat daha düşük olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0.03). Bcl-2 negatif tümöre sahip olgularla karşılaştırıldığında, Bcl-2 pozitif tümöre sahip olguların plazma eksozom konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p=0.04).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Devam eden bu çalışmamız, bilgilerimiz dahilinde sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında DLBCL hastalarının plazma eksozom konsantrasyonlarının arttığını ve eksozom konsantrasyonunun hastalığın evresi ile ters ilişkili olduğunu belirleyen ilk çalışmadır. Plazmada gözlenen bu değişimlerle birlikte, eksozomların hücreler arası iletişimdeki rolünün belirlenmesine yönelik fonksiyon çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: DLBCL, eksozom, klinik evre

S-70

Mülleryan Aplazi ile İlişkili Aday Genomik Bölge ve Genlerin Analizi

Durkadın Demir Ekşi¹, Yiping Shen², Münire Erman Akar³, Lynn P. Chorich⁴, Aslı Meriç Bilekdemir³, Elanur Yılmaz⁵, Özlenen Özkan⁶, Güven Lüleci⁵, Lawrence C. Layman⁴, Özgül M. Alper⁵

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

²Harvard University, Boston Children's Hospital, Department of Laboratory Medicine, Boston, MA, USA

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Antalya

⁴Georgia Regents University, Section of Reproductive Endocrinology, Infertility, & Genetics, Department of Obstetrics & Gynecology, Institute of Molecular Medicine and Genetics, Augusta, GA, USA

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Antalya

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Antalya

GİRİŞ VE AMAÇ:Mülleryan Aplazi (MA), diğer adlarıyla Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Sendromu, Konjenital Uterus ve Vajina Yokluğu (CAUV; OMIM 277000); fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst 2/3'ünün konjenital aplazisi ile karakterize bir hastalıktır. MA'nın insidansı, kadınlarda 1/4500 olarak belirlenmiştir. Poligenik ve multifaktöryal olduğu tahmin edilen hastalıkla ilgili aday gen çalışmaları sonuçları, henüz hastalığın genetik etiyojisini tanımlamak için yeterli değildir. Çalışmamızda, Mülleryan aplazinin gelişiminden sorumlu olabilecek aday genomik bölge ve genlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Klinik incelemeler ile Mülleryan aplazi tanısı almış 75 olgu hasta grubu, ulaşılabilen ebeveyn ve kardeşler de kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta grubu, konvansiyonel sitogenetik analiz yöntemi ile sayısal ve yapısal kromozom aberasyonları açısından incelenmiştir.Hasta grubundan 19 olgunun, Affymetrix Cytoscan HD mikrodizin platformu ile Kopya Sayısı Varyasyonları (CNV) analizi gerçekleştirilmiştir. Literatür verileri ışığında ve çalışmalarımızca belirlenen 13 aday genin (WNT4, TBX6, CNOT10, TRIM71, ZNF200, ZNF213, OR1F1, KIAA1680/FAM190A, CHSY3, LRRTM3, CTNNA3, HNF1B, LHX1) hasta grubumuzda yeni nesil dizileme metodları ve Sanger dizileme yöntemi ile dizi analizi gerçekleştirilmiştir. Varyasyon saptanan hasta olguların var ise aile bireyleri de ilgili varyasyonlar açısından incelenmiştir. Ayrıca saptanan varyasyonların in-siliko analiz yöntemleri ile patojenite tahminleri gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR:Olguların konvansiyonel sitogenetik analizi sonucu, patolojik bir kromozomal abnormalite saptanmamıştır. CNV analizi ile, dört hastada 1p31.1, 13p14.11 bölgelerinde mikroduplikasyon, 16p11.2, 16p13.3, Xq25 bölgelerinde mikrodelesyon saptanmıştır. Dizi analizi çalışmaları ile WNT Ailesi 4 Üyesi (WNT4, NM_030761.4), T-box 6 (TBX6, NM_004608.3) Hepatosit Nükleer Faktör 1 beta (HNF1B, NM_000458.2), ve LIM Homeobox 1 (LHX1, NM_005568.3) genlerinde nükleotid değişimleri saptanmıştır. HNF1B ve LHX1 genlerinde saptanan varyasyonlar aile bireylerinde de tespit edilmiştir. LHX1 geninde saptanan p.Ala388Ser varyasyonunun, SIFT analizi aracılığıyla protein fonksiyonu üzerine etkisi, “tolere edilebilir” olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ:CNV Analizi çalışmalarının daha çok sayıda Mülleryan aplazili bireyde yapılması, homozigosite haritalaması ve aday genlerin dizi analizi, hastalığın moleküler temellerinin aydınlatılması açısından önem kazanmaktadır. Elde edilecek bulgular, konjenital kadın üreme sistemi anomalilerinin tanı ve tedavisine yardımcı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Mülleryan Aplazi, Kopya Sayısı Varyasyonu, Aday Gen

Aday genlerde saptanan varyasyonlar

Gen	Ekzon/İntron	Nükleotid Değişimi	Aa Değişimi	Varyanta sahip olgu sayısı/Dizi analizi yapılan olgu sayısı
WNT4	İntron 1	c.78-25G>C/+	-	18/56
TBX6	Ekzon 6	c.870C>T	-	22/75
TBX6	Ekzon 9	c.1287G>A	-	45/75
HNF1B	İntron 2	c.545-49_50insTGTC	-	5/71
HNF1B	İntron 8	c.1535+47_48insC	-	5/71
LHX1	Ekzon 5	c.1162G>T	p.Ala388Ser	5/71

S-71

Maroteaux Tipi Akromezomelik Displazi Olgusu ve Yeni Mutasyon

Selcan Zeybek¹, Menekşe Öztürk¹, Gökhan Ozan Çetin¹, Tae Joon Cho²

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Denizli

²Division of Pediatric Orthopaedics Seoul National University Children's Hospital, Korea

GİRİŞ VE AMAÇ:Maroteaux tipi akromezomelik displazi (AMDM [MIM 602875]), ekstremitelerin distal ve orta kısımlarının etkilenmesinin belirgin olduğu orantısız boy kısalığı ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir iskelet displazisidir. Hastalık natriüretik peptid B reseptörü kodlayan ve 9p13.3'de lokalize NPR2 geninin mutasyonlarına bağlı oluşur. Bu mutasyonlar encondral kemik büyümesinin güçlü bir stimülanı olan C tip natriüretik peptidin bağlanmasını engeller.

YÖNTEM:Proband, anne ve babaya NPR2 genine yönelik dizi analizi yapıldı.

BULGULAR:Anne ve babası arasında 2. kuzen evliliği olan 3 yaş 4 aylık erkek hasta Akondroplazi ön tanısıyla konsulte edildi. Miadında -0,45SD boy ve -2,21SD kilo ile doğan olgunun fizik muayenesinde -6.40SD boy, -3.80SD kilo, -1.06SD baş çevresi, skafosefali, geniş alın, basık burun kökü, hipertelorizm, kısa toraks, küçük el ve ayak, kısa ve geniş parmaklar, ön kol ve bacakta eğrilik, artmış lomber lordoz saptandı. Grafilerinde metakarpal kemiklerde ve falankslarda kısalık ve genişleme, epifizlerinde düzensizlik ve erken kapanma, humerus, radius ve ulnada kısalık, metafizlerde ılımlı genişleme, vertebral gövdede tipik öne doğru kamalaşma, nazal kemikte hipoplazi izlendi. Olgunun dış merkezli yapılmış olan Akondroplaziye yönelik FGFR3 mutasyon analizi negatifti. Olgunun mevcut fizik muayene ve grafi bulguları ile birlikte anne babası arasında akraba evliliği olması nedeniyle AMDM düşünülerek NPR2 gen dizi analizi yapıldı. Hastada daha önce tanımlanmamış olan homozigot c.1163G>A, p.Arg388Gln mutasyonu saptandı. Aynı değişikliği, anne ve babanın heterozigot olarak taşıdıkları gösterildi. Bu mutasyon PolyPhen2, SIFT ve MUTATIONTASTER veri tabanlarında incelendiğinde hastalık yapıcı olarak yorumlandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Maroteaux tipi akromezomelik displazi, sadece iskelet sistemini etkileyen, diğer organlarda veya biyokimyasal testlerde anormallik saptanmayan bir iskelet displazisidir. Tanı karakteristik radyolojik ve klinik özelliklere bağlıdır. Oldukça nadir görülen bu iskelet displazisinin sık görülen ve karakteristik fenotipik bulgularını tartışmak üzere olgu sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: npr2, Maroteaux tip AMDM, iskelet displazisi

S-72

Bulutta kapsamlı biyoenformatik analizler

Yağız Can Şişman

Seven Bridges Genomics

Hızla düşen sekanslama maliyetleri ve değişen regülasyonlar ile birlikte yaygınlaşan genom yaklaşımları, genetik veri üretimini katlayarak büyümeye devam etmekte. Büyük ölçekteki genetik veriyi anlamak ve yorumlamak için araştırmacılar ve bilim adamları güvenilir bir ortamda ölçeklendirilebilir ve çoğaltılabilir biyoenformatik analizi yapma ihtiyacı duymakta. Bu konuşmada Seven Bridges bulut bilişim platformu ile biyoenformatik analizlerin hızlı ve düşük maliyetlerle nasıl yapılacağını özetleyeceğiz.

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

POSTER BİLDİRİLER

P-001

Ailesel Marker Kromozomdan Turner Sendromuna Yolculuk: İlginç Dismorfik Vaka

Emine Göktaş, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Cinsiyet kromozomlarından birinin parsiyel ya da tamamının kaybıyla karakterize Turner Sendromu, yaklaşık 2500 doğumda bir görülen anöploidi sendromudur. Vakaların yaklaşık %45'inde karyotip non-mozaik monozomi X iken; geriye kalanlarda yapısal anomali ya da mozaizm söz konusudur.

YÖNTEM:Boy kısalığı ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle polikliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde üçgen yüz, strabismus, down slanting palpebral fissür, dar palpebral aralık, anteverted nares, yüksek damak, anteverted yerleşimli ve basit sol kulak, pektus ekskavatum, ayırık meme başları ve skolyoz tespit edildi. Boyu 3 persentilde olan hastanın kilo ve baş çevresi normal aralıktaydı. Oligohidroamniyoz dışında prenatal dönemde pozitif bulgu yoktu.Mevcut bulgularıyla hastaya kromozom analizi planlandı.

BULGULAR:Hastaya yapılan kromozom analizi 45,X olarak saptandı. Ancak 45,X karyotipli vakalara mozaizm ya da Y kromozom varlığını araştırmak için yapılan XY FISH analizinde %85 oranında X kromozomunun sentromerine yönelik 2'li sinyallere rastlandı. Bunun üzerine tekrarlanan sitogenetik analizde ise 45,X[11]/46,X+mar[5] saptandı. Orijini belirlenen marker kromozomun perisentromerik alanının belirlenmesine yönelik kurulan XIST FISH analizinde marker kromozomun XIST bölgesini taşıdığı tespit edildi. Probandın anne babasına yapılan kromozom analizlerinde anne 46,XX; baba 46,XY/47,XY+mar olarak saptandı. Bunun üzerine probandın babaanne ve dedesine de kromozom analizi yapılarak markerın dede kaynaklı olduğu saptandı. İlginç olarak mozaiklik oranı olgunun dedesinde oldukça düşük iken(%3) babada oran bir miktar artmış(%15) ve probandımız da mozaiklik oranı %85'lere ulaşmıştı.

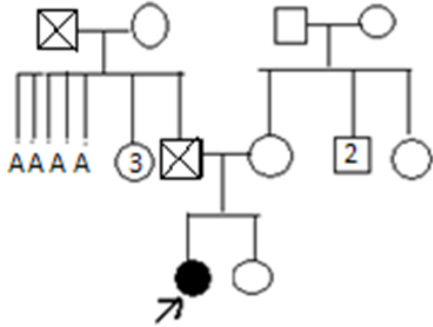
TARTIŞMA VE SONUÇ:Ailemizde mevcut olan marker kromozom dede ve babada kliniğe sebep olmazken, babada marker kromozomun neden olduğu segregasyon hatası olgumuzun babasından normal X kromozomunu almasına engel olmuş ve vakamızda turner sendromu ortaya çıkmıştır. X kaynaklı marker kromozomun aktivasyonu henüz teyit edilmemiş olsa da, marker kromozomun XIST gen bölgesini içermesi ve vakamızdaki dismorfik bulgular marker kromozom aktivasyonunu desteklemektedir. Mozaiklik oranının yüksekliğine ve marker kromozomunun gen içeriğine bağlı olarak fenotipi değişen turner sendromuna sahip vakamız, ailesel markerların sonraki kuşaklarda segregasyon hatasına ve dismorfieye sebep olabileceğini ve ailesel markerlarda genetik danışmanın önemini göstermesi açısından sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Marker, mozaik, turner sendromu

Hastanın genel görünümü

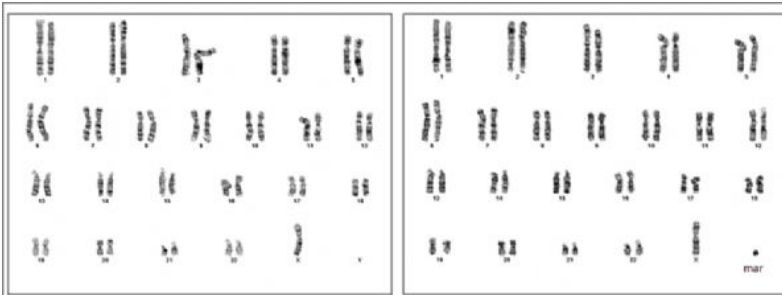


Aile ağacı



- :Turner Sendromu + Marker kromozom taşıyıcısı
- :Marker kromozom taşıyıcısı

Hastamızın karyotipi; 45,X/46,X+mar



P-003

The identification of the CENP-A promoter methylation in spontaneous abortion cases with unexplained etiologies

Nermin Özdağ, Rasime Kalkan, Nedime Serakıncı

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus

BACKGROUND AND AIM:We screen the CENP-A promoter methylation in the spontaneous abortion cases with unexplained etiologies. A total of 47 samples were collected from the patients of the Near East University Hospital, Department of Medical Genetics laboratory that were referred there by clinicians of either the Medical Genetic polyclinic of the Near East Hospital or by outside clinics, between 19.01.2011 and 28.04.2015. This study indicates potential effects of CENP-A promoter methylation value for unexplained spontaneous abortions.

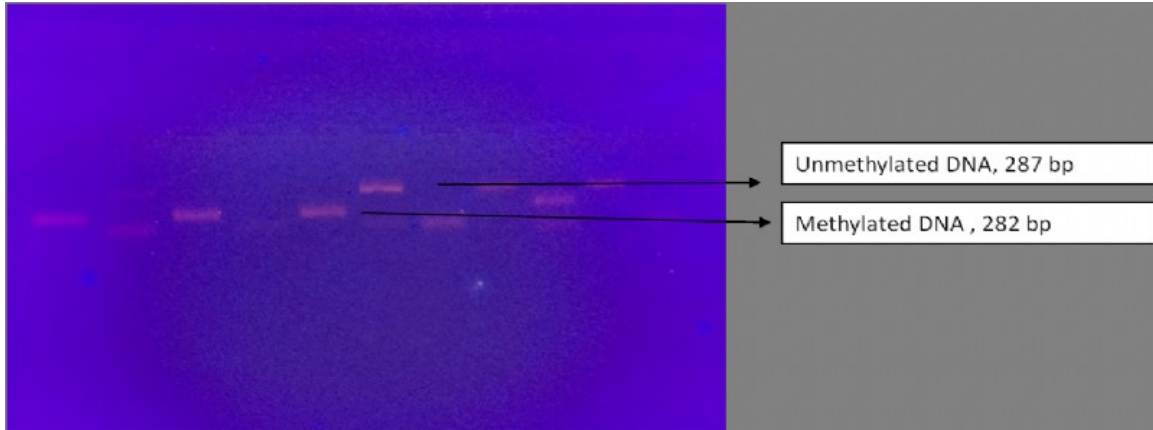
METHODS:We used conventional cytogenetic analysis for evaluation of chromosomal abnormalities and MSP for evaluation of CENP-A promoter methylation status in spontaneous abortion samples.

RESULTS:CENP-A promoter methylation was detected in 37 of the 47 cases (78.72%) of unexplained spontaneous abortions (Suppl. Mat.1). When we compared methylation status and chromosomal abnormalities, we detected 16 of the 37 methylated cases had a chromosomal abnormalities (Suppl. Mat. 2). Chromosomal abnormalities and CENP-A promoter methylation was found to have statistically significant results ($p=0.007$) and CENP-A promoter unmethylation also statistically significant results were obtained between case with normal karyotype.

CONCLUSIONS:This study is the first study to investigate the relationship between CENP-A promoter methylation and spontaneous abortion. In the present study, there were statistically significant results between abnormal karyotype and CENP-A promoter methylation were detected. These results were supported by the chromosomal abnormality-related pregnancy losses. As a summary, we determined methylation status of CENP-A promoter in spontaneous abortion with unexplained etiologies.

Keywords: CENP-A promoter methylation, spontaneous abortion, karyotype

Gel electrophoresis image of CENP-A gene promoter gene of methylated and unmethylated cases



Methylation status of abortion that had normal and abnormal karyotype

Type of material	Cytogenetic Analysis Result	Methylation Specific PCR Analysis
Abortion 47	The number of cases observed propagation :47	The number of cases successfully performed methylation-specific PCR analysis :47
	Abnormal karyotype:16 (34.04%)	16 methylated (34.04%)
	Normal karyotype: 31 (65.96%)	21 methylated (44.68%) 10 unmethylated (21.28%)

P-004

EF-1 promotörü kontrolünde insülin gen ekspresyonu yapan HIV tabanlı lentiviral gen tedavi vektörünün oluşturulması

Mükerrem Hale Taşyürek¹, Yunus Emre Ekşi¹, Mustafa Kemal Balcı², Salih Şanlıoğlu¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı, Antalya

GİRİŞ VE AMAÇ: Tip 1 Diyabet (T1D) için günümüzde kullanılan insülin enjeksiyonu; hastalığı tedavi etmek yerine sadece diyabetik komplikasyonları geciktirmektedir. Dolayısıyla alternatif insülin gen nakli stratejileri in vivo olarak stabil insülin sentezini sağlamayı hedeflemektedir. T1D’te otoimmün saldırı sonucu beta hücre kitlesi yok olduğundan, gen nakli için beta hücre dışındaki hücre tipleri hedeflenmektedir. T1D’te var olan kök hücre kaynaklarından henüz beta hücrelerine farklılaşmamış potansiyel hücrelere insülin gen nakli ile bu hücrelerin insülin üretmesi sağlanabilir. Genel olarak aktarılan genin yaygın doku tiplerinde ekspresyonu için CMV gibi promotörler seçilse de; kök hücrelerde de ekspresyon sağlayacak Elongasyon Faktör-1 alfa (EF-1) promotörünün kullanımıyla; in vivo olarak hiperglisemi kontrol altına alabilecek düzeyde, kontrollü ve uzun süreli bir insülin sentezi gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşımla CMV promotörüne göre daha yaygın ve uzun süreli gen ekspresyonu yapabilen EF1 promotör bölgesi kontrolü altında insülin geni eksprese edecek HIV tabanlı lentiviral gen nakil vektörünün geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu vektörlerle yapılacak gen nakli sonrasında; kök hücrelerde de in vivo uzun süreli stabil insülin gen ekspresyonunun sağlanması hedeflenmiştir.

YÖNTEM: EF1 promotörlü insülin geni taşıyan lentiviral vektörlerin oluşturulmasında Multisite Gateway teknolojisinden yararlanılmıştır. EF1 promotör bölge sekansını taşıyan ve insülin gen sekansını taşıyan iki farklı giriş vektörü; vektöre 3. Nesil lentiviral özellikleri kazandıracak esansiyel elementlerden oluşan bir destinasyon vektörü ile birlikte rekombinasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur.

BULGULAR: Gateway teknolojisiyle EF1 promotör bölgesi altında insülin geni kodlayan bir lentiviral ekspresyon plazmidini geliştirilmiştir. DNA dizileme ile doğrulanan plazmidler lentivirus üretiminde kullanılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Projemizde, T1D için bazal insülin ihtiyacını karşılayabilecek ve hiperglisemi kontrol altına alabilecek potansiyelde in vivo insülin sentezinin gerçekleşmesini sağlamak üzere kullanılacak yeni bir lentiviral gen tedavi vektörü geliştirilmiştir. Yaygın hedef doku profiline ek olarak kök hücrelerde de gen ekspresyonu yapabilen EF1 promotörünün fonksiyonel ve avantajlı özelliklerinin ortaya çıkarılacağı analizler doğrultusunda; oluşturulan vektörün in vivo terapötik etkinliği deney hayvan modellerinde test edilecektir.

Anahtar Kelimeler: diyabet, gen tedavi, lentivirus

P-005

Melatoninin anjiogenez ve doku rejenerasyonundaki hücre bazda rolü

Zehra Dilşad Çoban¹, Orhan Fermanlı², Kübra Fermanlı², Pınar Elçi³, Meral Sarper³, Raşan İlıkçı Sağkan⁴, Mervan Aydoğan⁵, Eda Arıkan⁵, Şeyma Feyza Kurt², Şefik Güran¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyoloji AD., Ankara, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi, Tıp fakültesi, Kırıkkale, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kanser ve Kök Hücre Araştırma Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İmmunoloji ve Alerji BD., Ankara, Türkiye

⁵Kırıkkale Üniversitesi, Biyomühendislik Fakültesi, Kırıkkale, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Melatonin, pineal bezden salgılanan bir hormondur. Biyoriyim üzerine etkilidir. Melatonin farklı durumlarda farklı görevler üstlenmektedir. İmmün sistemi aktifler. Anti-inflamatuvar ve antikanserojen etkisi vardır. Bunun yanında birçok kanser türünde hücre proliferasyonunu inhibe eder ve tümör hücrelerini apoptoze sokar. Melatoninin yaşlanmayı geciktirici etkisi de vardır. Yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda melatoninin anjiyogenez, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu üzerine etkileri incelenmiştir.

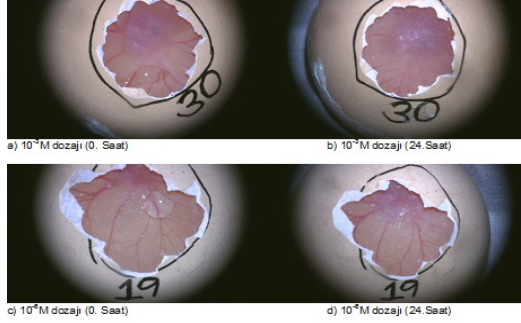
YÖNTEM:HUVEC ve erişkin fibroblast hücrelerde melatonin için LD 50 dozu belirlenmiş, XTT (XTT 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide assay) analizi ile hücre proliferasyonu değerlendirilmiş, apoptoz ve migrasyon özellikleri çalışılmıştır. Anjiyogenezde rolü olan; VEGFA-B (Vascular Endothelial Growth Factor A-B), FGF1-4 (Fibroblast Growth Factor1-4), PDGF A-B (Platelet-Derived Growth Factor Alfa ve Beta), EGF (Epidermal Growth Factor), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) genlere ait gen ekspresyon profilleri farklı melatonin konsantrasyonlarında incelenmiştir.

BULGULAR:Sonuçta melatoninin LD50 dozlarında erişkin fibroblast hücrelerde hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Buna karşın aynı dozlarda melatoninin HUVEC hücreleri üzerinde proliferasyonu azalttığı gözlemlenmiştir. Melatoninin erişkin fibroblast hücrelerinde yara iyileşmesinde rolü olan genlerden VEGFA, FGF1, PDGFA-B genlerine ait ekspresyon düzeylerinin LD50 dozlarında arttırdığı saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bulgular melatoninin erişkin fibroblast hücrelerinde hücre proliferasyonunu arttırarak yara iyileşmesini aktive ettiğini gösterir yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, anjiyogenez, doku rejenerasyonu, yara iyileşmesi

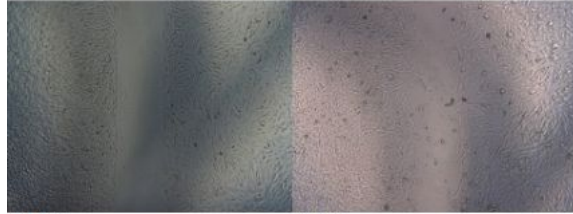
Resim 1



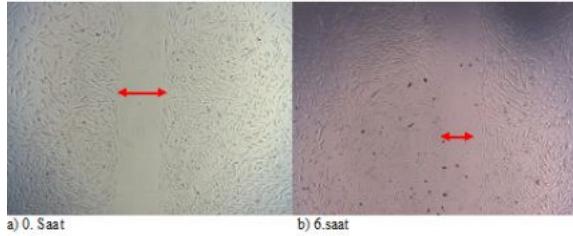
CAM modelinde 10^{-3} M melatonin konsantrasyonu uygulandıktan hemen sonra ve 24 saat sonra (a ve b). Bu dozda melatonin anjiyogenezi inhibe etmektedir. CAM modelinde 10^{-6} M melatonin konsantrasyonu uygulandıktan hemen sonra ve 24 saat sonra (c ve d). Bu dozda kontrolde anjiyogenezin değişmediği tespit edilmistir.

Resim 2

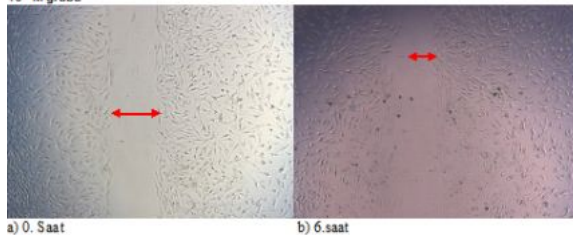
Kontrol grubu



10^{-3} M grubu



10^{-6} M grubu



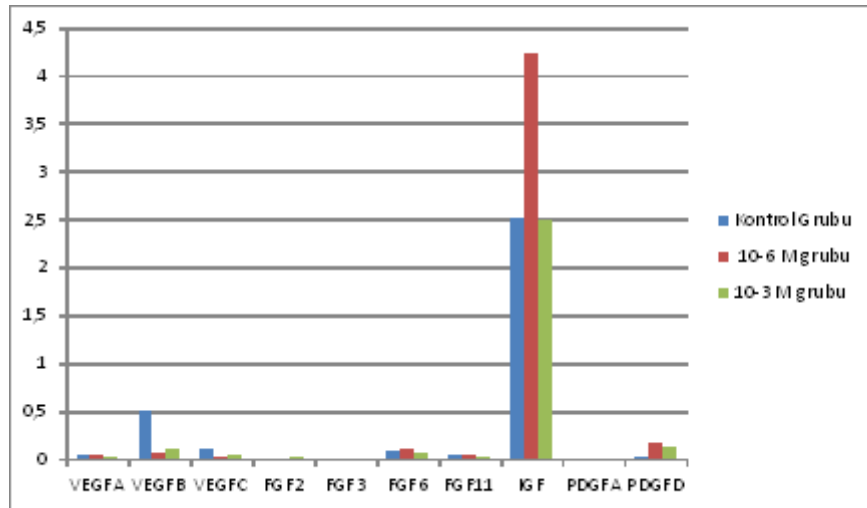
"Wound Healing Assay" görüntüleri. Değerlendirme fotoğrafları 0. saat ve 6. saatlerden alınmıştır. Görüntüde kontrole göre 6. saate alınan fotoğraflarda 10-3 M ve 10-6 M uygulanan grupta proliferasyonun daha hızlı olduğu görülmektedir.

Tablo 1

	Kontrol Grubu	10 ⁻³ M grubu	10 ⁻⁶ M grubu
VEGFA	0,040±0.001	0,050±0.022	0,030±0.021
VEGFB	0,500±0.012	0,070±0.223	0,110±0.011
VEGFC	0,100±0.002	0,020±0.122	0,050±0.112
FGF2	0,001±0.000	0,007±0.070	0,020±0.022
FGF3	0,010±0.002	0,004±0.008	0,003±0.003
FGF6	0,090±0.003	0,110±0.999	0,080±0.044
FGF11	0,050±0.002	0,040±0.033	0,020±0.033
IGF	2,520±0.011	4,220±0.897	2,500±0.012
PDGFA	0,002±0.000	0,001±0.022	0,001±0.022
PDGFD	0,020±0.002	0,170±0.011	0,130±0.011

Deneyimizde eriskin fibroblast hücrelerde melatonin uygulanarak RT-PCR ile elde edilen ekspresyonu sonuçları

Tablo 2



Deneyimizde eriskin fibroblast hücrelerde melatonin uygulanarak RT-PCR ile elde edilen sonuçların grafiksel görünümü

P-006

Lityum Ve Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Ayrı Ayrı Ve Birlikte Nöron Rejenerasyonuna Etkileri

Zehra Dilşad Çoban¹, Barış Baykal², Vildan Tunçbilek³, Esra Göktaş³, Hasan Horasan³,
Namen Özmen³, Fatih Keçilioğlu³, Ahmet Yüksel³, Süleyman Durmuş³, Ertan Altaylı¹, Şefik
Güran¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyoloji AD., Ankara, Türkiye

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Bipolar bozukluk ve epilepsi gibi hastalıklarda kullanılan lityumun (Li) nöroprotektif etkisi NMDA reseptörlerini inaktive etmesi ile olur. Öte yandan pro-apoptotik etkili proteinlerin (p53 ve Bax) gen ekspresyonlarını azaltırken sitoprotektif etkili Bcl-2 gibi proteinlerin gen ekspresyonlarını artırır. Hücre sağkalımında etkin rol oynayan ‘cell survival kinase’ olarak bilinen Akt (Protein kinase B)’ yi aktive eder. Li nöron düzeyinde gen ekspresyonlarını değiştirerek etkili olur. Diğer taraftan Li’ nin serebellar granül ve serebral kortikal hücre kültürlerinde hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Li sadece gen ekspresyonlarını etkilemez, gen ekspresyon değişiklikleri ile hücrenin başta proliferasyon ve apoptoz olmak üzere hücre davranışlarını da etkiler.

Çalışmamızda bir süre oksijensiz bırakılmak suretiyle dejenere edilmiş nöron hücrelerine “co-culture”-ikili kültür hücre kültürü ortamında mezenkimal kök hücrelerin etkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM:Çalışmamızda nöron hücresi olarak nöroblast hücreleri kullanılmıştır. Nöronların dejenere edilmesi aşamasında hücrelerin oksijensizliğe dayanma koşulları her iki saatte bir kontrol edilerek morfolojik bazda değerlendirilmiştir. Çalışmada 3 grup oluşturulmuştur (Tablo). Oluşan değişiklikler morfolojik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda nöron dejenerasyonu ve rejenerasyonu ile ilgili olduğu bilinen Nestin, BDNF, GRIN2A, NGF gibi birçok genin ifadesi (expression) kontrol ve çalışma grubunda Li uygulanan ve uygulanmayan durumlarda RT-PCR ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR:Çalışmamızın sonucunda nöroblastomalar ve mezenkimal kök hücreler için lityumun LD50 dozu 5 µM olarak bulunmuştur. Li’ un normal ve dejenere nöronlar üzerine uygulandığında proliferatif etkili olduğu gözlemlenmiştir. Normal ve dejenere nöronlar ile mezenkimal kök hücrelerin birlikte kültüre edilmesi normal nöronlarda belirgin etkiye sebep olmazken dejenere nöronlarda proliferatif etkiye sebep olmuştur. Mezenkimal kök hücreler ile ikili kültüre alınarak Li uygulanan durumda ise hem normal nöronlarda hem de dejenere nöronlarda proliferatif etki gözlemlenmiştir. Ancak bu etki sadece Li uygulaması ile

karşılaştırıldığında çok daha belirgin olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu etkiler gen ifadesi analizleri ile de desteklenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Sonuç olarak Li ve mezenkimal kök hücreler özellikle dejenere nöronlarda sinerjik etki ile hücre proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lityum, dejenere nöron, mezenkimal kök hücre, nestin, BDNF

Çalışma düzeni

Çalışma Düzeni	1. grup	2. grup	3. grup
Kontrol Grubu (A) (Normal nöroblast hücre kültürü)	Yalnızca Li uygulaması (A1)	Yalnızca Mezenkimal kök hücre ile ikili kültür (A2)	Mezenkimal kök hücre ikili kültürü ve Li uygulaması (A3)
Çalışma Grubu (B) (Dejenere nöroblast hücre kültürü)	Yalnızca Li uygulaması (B1)	Yalnızca Mezenkimal kök hücre ile ikili kültür (B2)	Mezenkimal kök hücre ikili kültürü ve Li uygulaması (B3)

P-007

Pankreatik beta hücre hedefli HIV tabanlı insülin gen tedavi vektörünün oluşturulması

Yunus Emre Ekşi¹, Mükerrerem Hale Taşyürek¹, Mustafa Kemal Balcı², Salih Şanlıoğlu¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gen ve Hücre Tedavi Merkezi,, Antalya,

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,, Antalya

GİRİŞ VE AMAÇ:Pankreatik beta hücreleri proinsülinin kontrollü transkripsiyon ve translasyonu, regüle edilebilir bir sekretuar yolağın bulunması ve indüktif sekresyon sağlaması yönleri ile diğer hücrelerden farklılık gösterirler. Şimdiye kadar yapılan insulin gen tedavi çalışmaları genelde pankreas dışı organları hedef aldığından bu çalışmalarda geç veya gecici insulin gen sentezine bağlı olarak sınırlı bir başarı elde edilmiştir. Şu an için yeni geliştirilen gen nakil vektörleriyle diyabet hastaların bazal insülin ihtiyacını karşılayabilecek sürekli insülin gen sentezi elde edildiği düşünülse de, insülin gen sekresyonunun düzgün kontrol edilememesi sebebiyle özellikle postprandial hipergliseminin düzeltilmesi halen mümkün olamamıştır.

Bu proje ile amacımız beta hücrelerine özgün insulin gen sentezi yapabilecek bir ekspresyon vektörü oluşturarak diyabete karşı özellikle postprandial insulin ihtiyacının karşılanmasını sağlayabilecek yeni bir gen tedavi vektörü geliştirmektir

YÖNTEM:İnsülin promotörlü insülin geni taşıyan lentiviral vektörlerin oluşturulması amacıyla Multisite Gateway teknolojisi kullanılmıştır. Öncelikle minimal insulin promotörünü içeren promotor giriş vektörü TOPO reaksiyonu ile klonlanmıştır. Bu işlemleri takiben insülin geni taşıyan giriş vektörü, insulin promotörü taşıyan promotor giriş vektörü ve lentiviral iskelet taşıyan destinasyon vektörü multisite gateway reaksiyonu ile bir araya getirilerek lentiviral transfer plazmidini oluşturulmuştur. Lentiviral transfer plazmidindeki genler diagnostik enzim kesim analizleriyle, DNA dizileri de sekans analizleriyle teyid edilmiştir.

BULGULAR:Sonuç olarak projemizde hem diyabetik vakaların bazal insülin ihtiyacını karşılayacak, hem de postprandial hiperglisemiyle başedebilecek gerekli glukoz yanıtı insülin sekresyonu yaptırabilecek insülin promotörlü-proinsülin sekanslı yeni bir lentiviral vektör (LentiİNS) oluşturulmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Yapılacak fonksiyonellik deneylerinin ardından oluşturduğumuz LentiİNS vektörünün terapötik etkinliğini deney hayvan modellerinde test edilecektir.

Finansal destek: Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Projeler Komisyonu ve TÜBİTAK (215S820) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gen Tedavi, insülin, Lentiviral Vektör,

P-008

Dirençli epilepsi ve Hirschsprung hastalığının nadir bir nedeni: Mowat-Wilson Sendromu

Yavuz Sahin¹, Olcay Güngör²

¹Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kahramanmaraş

²Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş

GİRİŞ VE AMAÇ:Mowat-Wilson sendromu (MWS) epilepsi birlikte orta-ağır bilişsel yetersizlik, mikrosefali, Hirschsprung hastalığı, dismorfik yüz özellikleri, sürekli gülen yüz ifadesi ve diğer yapısal anomalilerle karakterize konjenital anomali sendromudur. Literatürde 250'den fazla hasta rapor edilmiştir. Bu durum, ZEB2 genindeki de novo fonksiyon kaybettiiren mutasyonlar veya delesyonlar sonucu meydana gelmektedir ve 200'den fazla mutasyon ve delesyon tanımlanmıştır.

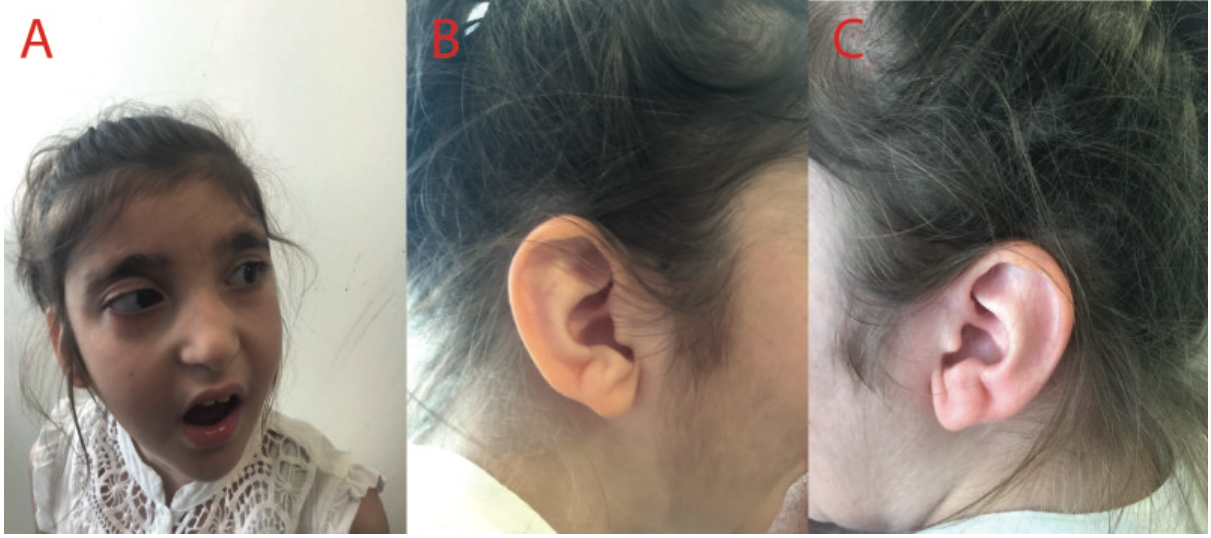
YÖNTEM:Tüm ekzom DNA dizi analizi.

BULGULAR:Tüm ekzom DNA dizi analizi, ZEB2 geni exon 8'de heterozigot p.R695X (c.C2083T) mutasyonu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Dirençli epilepsi ve Hirschsprung hastalığına eşlik dismorfik yüz özellikleri varlığında MWS akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

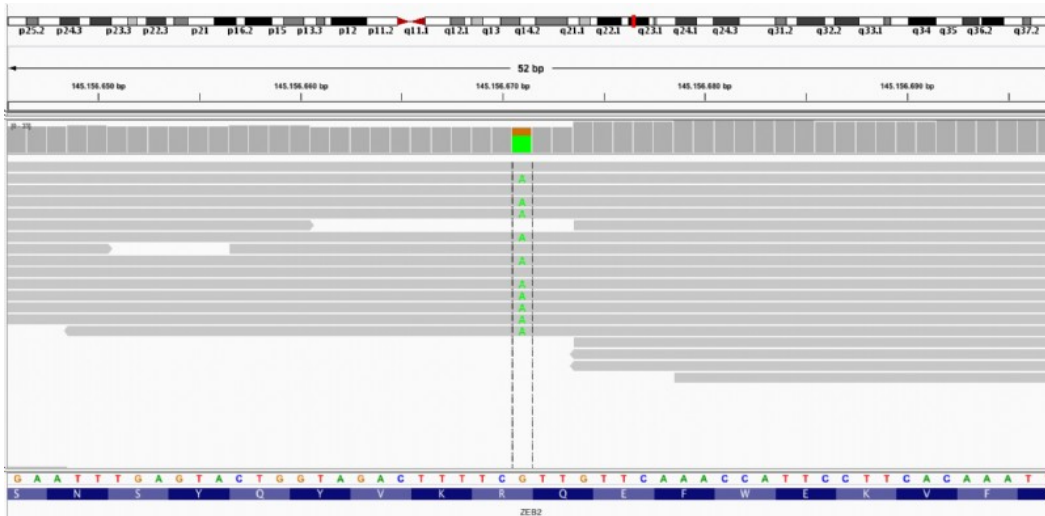
Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Hirschsprung hastalığı, Mowat Wilson sendromu, Tüm ekzom analizi, ZEB2

Resim 1



A- Hastanın dismorfik bulguları: (A) Kalın kaşlar, göz kapaklarında düşüklük, hafif aşağı çekik palpebral fissürler, geniş ve belirgin burun kökü, ala nazi hipoplazisi, belirgin columella, üçgenimsi belirin çene (B-C) bikonkav yukarı eğimli kulak lobları

Resim 2



ZEB2 geninde tespit edilen mutasyonun IGV görüntüsü

P-009

Xq triplikasyonu: Bir Olgu Sunumu

Arda Çetinkaya¹, Mehmet Burak Mutlu¹, Selin Karaman², Ali Karaman¹, Cem Murat Kızıldeli¹

¹İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırması, Genetik Tanı Merkezi, İstanbul

²Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Intrakromozomal triplikasyonlar kısmen tetrazomi ile sonuçlanan ender de novo oluşumlardır. Burada, primer amenoreli bir olguda tespit edilen X kromozomunun q kolundaki de novo intrakromozomal triplikasyon nadir bir patoloji olması nedeniyle sunuldu.

YÖNTEM:21 yaşındaki kadın hasta primer amenore nedeni ile polikliniğimize sevk edilmişti. Karyotip analizi ve FISH analizi ile X kromozomunun q kolunun intrakromozomal triplikasyonu görüldü.

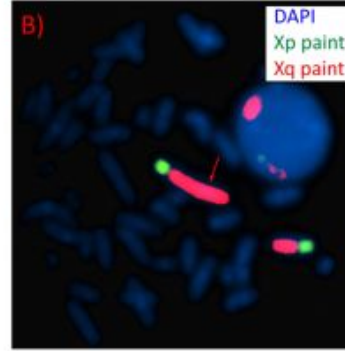
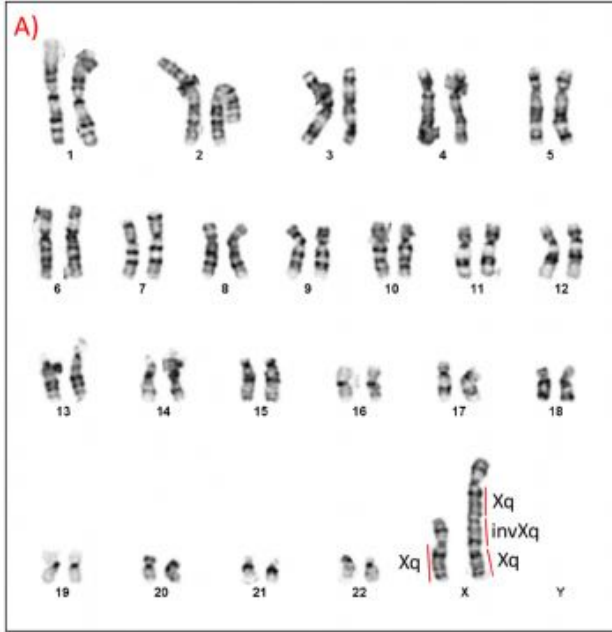
BULGULAR:Hastamızın boyu 163cm, kilosu 85kg, AMH 0.01 ng/mL (2.2- 4.0) ve FSH 98 mIU/mL (1.2- 9.0) idi. Pelvik USG'de antevort, hipoplazik uterus saptandı.

Karyotip ve FISH analizi sonucu, 46,XX,der(X)?inv trp(X)(pter--->q28::q28-->q13::q13--->qter). İsh(Xcen)x2, (Xter)x4 şeklinde bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatürde 12 farklı kromozomda görülen intrakromozomal triplikasyonlu 36 vaka rapor edilmişti. Bildirilen triplikasyonların çoğunluğu 15. kromozom üzerinde de novo ortaya çıkan patolojilerdi. De novo X q intrakromozomal triplikasyon mekanizması ve primer amenoreli bir olgunun genotip-fenotip korelasyonu tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Xq triplikasyonu, primer amenore, hipoplazik uterus

Olgunun karyotip ve FISH analizleri



Şekil: A) Hastanın G-bantlı karyotip analizi. 46,X,invtrip(X)(pter->q28::q28->q13::q13->qter) saptanan hastada triplikasyon olan X kromozomunda bant paternine göre biri nverte olmak üzere iki adet fazladan Xq13-28 bölgesi görülmektedir. B) Yapılan FISH analizinde kırmızı ok ile işaretlenmiş olan X kromozomunun tamamının "Xq paint" ile boyandığı görülmektedir.

P-010

Detection of Alpha-Thalassemia by Using Multiplex Ligation- Dependent Probe Amplification as an Additional Method for Rare Mutations in Southern Turkey

Özge Özalp Yüreğir¹, Akif Ayaz¹, Sinem Yalçıntepe¹, Sezin Canbek¹, Didar Yanardağ Açıık², Başak Taburoğlu Yılmaz³, Tuğçe Bulakbaşı Balcı⁴

¹Genetic Diagnosis Center, Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

²Department of Hematology, Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

³Department of Pediatric Hematology, Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

⁴Department of Genetics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

BACKGROUND AND AIM:Alpha-thalassemia is the most common single gene disorder in the Cukurova Region in Turkey. It is therefore routinely screened, including premaritally, in our region.

The heterogeneous molecular basis of the disease makes alpha-thalassemia mutation detection difficult and complex.

METHODS:Besides well established methods, multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) is known as an effective, simple and specific method for the detection and characterization of deletions and duplications.

RESULTS:We employed MLPA testing to 30 patients with hematological parameters suggestive of alpha-thalassemia carrier status but was negative for alpha-thalassemia with conventional reverse dot blot hybridization (RDB). We found alpha-globin gene deletions in 3 out of 30 (10 %) patients with MLPA.

CONCLUSIONS:We propose that MLPA can be used as a second tier test in addition to other techniques such as RDB to identify alpha-thalassemia carriers in high prevalence regions such as ours, thereby allowing clinicians to provide accurate genetic counselling.

Keywords: Alpha-Thalassemia, Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification, Reverse Dot Blot Hybridisation,

P-011

Donohue sendromu: Neonatal diyabet ve ağır insülin direnci olan, insülin reseptör geni ekzon 3 homozigot delesyonlu nadir bir olgu

Ahmet Arman¹, Serap Turan², Hasan Şimşek¹

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

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Donohue sendromu ağır insülin direnci ile karakterize nadir bir hastalıktır. Otozomal resesif bir hastalık olup insülin reseptör genindeki heterozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Doku ve organların insülin hormonuna uygun yanıt verememesi ile klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Pre/postnatal gelişme geriliği, subkütan yağ dokusu kaybı, akantozis nigrikans, kas atrofisi, hirsutizm, kız olgularda multipl over kistleri ve meme başları, genital organlar, böbrekler, kalp ve diğer organlarda büyüme ile seyretmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile nadir görülen Donohue sendromlu bir olgu sunularak literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Anamnez, pedigr analizi, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ve detaylı fizik muayene sonrası moleküler genetik analiz ile tanı kesinleştirilmiştir.

BULGULAR:2. derece kuzen evliliği yapan ebeveynlerin üçüncü çocukları olan 53 günlük erkek hastanın 35 haftalık iken 1410 gr ağırlığında doğduğu ve sonrasında sık ishal ve kusma şikayetleri olduğu öğrenildi. Annenin ilk gebeliğinden asfiktik doğan bebeğin 79 günlükken kaybedildiği, ikinci gebelikten olan bebeğe neonatal diyabet tanısı konulduğu ve 60 günlükken kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenede ağırlık 2.5 kg (<3p), boy 46.5 cm (<3p), baş çevresi 33.5 cm (<3p), orta derece dehidratasyon, burun kökü basıklığı, hipertrikoz, frontal belirginlik, gingival hipertrofi, büyük kulaklar ve batın distansiyonu mevcuttu. Tetkiklerinde hiperglisemi (316 mg/dl), çok yüksek insülin (1564 uIU/mL (2.6-24.5)) ve C-peptid (40 ng/ml (1.1-5.0)) düzeyi ve kolestazı saptandı. Neonatal diyabet, ağır insülin direnci ve dismorfik bulguları ile Donohue sendromu düşünülen hastada insülin reseptör geni ekzon 3 homozigot delesyonu tespit edildi ve tanı kesinleştirildi. Takibinde subkutan regular insülin tedavisi ile kan şekerleri kontrol altına alınan hasta, evde takip altında iken 5.5 aylık olduğunda acil servise kardiovasküler arrest olarak başvurdu ve kaybedildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Dismorfik bulguların eşlik ettiği ve akraba evliliği ürünü olan neonatal diyabetli olgularda Donohue sendromu da gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Donohue sendromu, Neonatal diyabet, INSR

P-012

Silver-Russell Sendromlu bir olgu

Bilgen Bilge Geçkinli, Kenan Delil, Hasan Şimşek, Mehmet Ali Söylemez, Ayberk Türkyılmaz, Esra Arslan Ateş, Taner Karakaya, Ahmet İlder Güney, Pınar Ata, Ahmet Arman

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Silver-Russell sendromu ağır intrauterin ve postnatal gelişme geriliği, geniş alın, üçgen yüz, vücut asimetrisi ve bazı minör bulgularla seyreden klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Vakaların %20-60'ı 11p15.5 kromozom bölgesinde H19/IGF2-imprinting kontrol bölgesi (ICR1) kısmındaki DNA hipometilasyonundan ve %10'u maternal kromozom 7 uniparental dizomiden kaynaklanmaktadır. Nadir görülen silver-russell sendromunu klinik bulguları ile tanımlayarak literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Anamnez, pedigri analizi ve detaylı fizik muayene sonrası moleküler genetik analizler ile tanı kesinleştirilmiştir.

BULGULAR:Aralarında akrabalık olmayan çiftin ve infertilite nedeni ile takipli olan annenin over indüksiyon tedavisi sonrası doğan ilk çocuğu olan 4 yaşındaki kız hasta, gelişme geriliği ve boy kısalığı nedeni ile başvurdu. Anamnezinde intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, gelişme geriliği ve gastrointestinal şikayetleri nedeni ile postnatal 2,5 ay küvöz bakımı mevcuttu. Fizik muayenesinde tüm parametreler 3 persantil altında, üçgen yüz, geniş ve belirgin alın, düşük kulak, ince zayıf dişler, küçük el ve ayaklar ve 5.parmak klinodaktilisi, göbek çevresinde çok sayıda hiperpigmente leke, alt ekstremiteler arasında asimetri saptandı. Görüntüleme hepatosteatoz ve biyokimyasal testlerinde karaciğer enzimleri yüksekliği dışında tüm analiz sonuçları normaldi. Kromozom analizi 46,XX olan hastada Silver-Russell sendromuna yönelik DNA metilasyon çalışmasında H19 (ICR1) hipometilasyonu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Pre/postnatal gelişme geriliği, boy kısalığı ve ekstremiteler arasında asimetri olan olgularda Silver-Russell sendromu akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu hastalarda gastrointestinal yakınmalar ve karaciğer fonksiyon bozuklukları olabileceği de unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Silver-Russell Sendromu, Hemihipertrofi, Metilasyon defekti

P-013

Nöromotor gelişme geriliği ve distonili Xq28 duplikasyon sendromu

Bilgen Bilge Geçkinli¹, Hasan Şimşek¹, Kenan Delil¹, Dilşad Türkoğan², Safiye Güneş Sağer², Mehmet Ali Söylemez¹, Esra Arslan Ateş¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Taner Karakaya¹, Ahmet İlter Güney¹, Melike Avşar¹, Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹

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

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Xq28 duplikasyon sendromu nadir görülen, dismorfik bulgulara ek olarak nöromotor gelişme geriliği ve mental retardasyonun ön planda olduğu bir sendromdur. Bu lokusta bulunan GDI1, RAB39B, RPL10, ATP6AP1 ve IKBKG genleri klinik ile ilişkilendirilmiştir. Vakamızda ise TMLHE geni duplikasyonu saptanmış olup klinik bulguları tartışılmıştır. Literatürde daha önce raporlanmamış TMLHE gen duplikasyonu ile ilişkili klinik bulguların karakterizasyonunu yapmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Anamnez, pedigr analizi ve detaylı fizik muayene sonrası moleküler genetik analizler ile tanı kesinleştirilmiştir.

BULGULAR:İki yaşında erkek hasta nöromotor gelişme geriliği ve distoni nedeni ile başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan çiftin ikinci çocuğu olan hastanın prenatal ve natal öyküsünde özellik yoktu. Anamnezinde postnatal hipoglisemi, hipotiroidisi ve sık enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde ağırlık: 10 kg (<3 P), boy: 87,5 cm (25 P), BÇ: 46,5 (<3 P). Hastada gelişme geriliği, generalize distoni, mikrosefali, şaşılık, epikantus, uzun kirpikler ve palpebral fissürler, büyük kulaklar ve yüksek damak saptandı. Kranial MR’da korpus kallosum hipoplazisi ve serebellar hipoplazi mevcuttu. Batın ultrasonografisi ve biyokimyasal analizler normaldi. Kromozom analizi 46,XY olan hastada SLC2A1 ve GLUT1 genetik analizleri ve Miller Dieker FISH analizi normaldi. Array CGH analizinde Xq28 bölgesinde TMLHE genini içeren 167 kb’lık artış tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatürde TMLHE genindeki bazı mutasyonlar otizm ve mental retardasyon ile ilişkilendirilmiş ancak TMLHE duplikasyonlu vaka yayınlanmamıştır. TMLHE geni, karnitin biyosentezinde ilk basamakta görevli bir enzimi kodlamaktadır. Yapılacak fonksiyonel çalışmalar ile TMLHE duplikasyonunun klinik karakterizasyonuna ek olarak moleküler ve biyokimyasal mekanizmalarının da ortaya konması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Xq28 duplikasyon sendromu,Nöromotor gelişim geriliği, Distoni, TMLHE

P-014

Nadir bir hastalık: Mal de Meleda

Mine Balasar¹, Pelin Taşdemir¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Arzu Ataseven²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Mal de Meleda (MdM) hastalığı palmoplantar hiperkeratozis ile karakterli, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Toplumdaki prevalansı yaklaşık 1/100.000'dir. Etkilenen hastalarda doğumu takiben 1-2 yıl içinde simetrik olarak el ve ayak tabanlarında eritemle başlar. Bunu eldiven-çorap tarzı hiperkeratoz takip eder. Ayrıca ilerleyen dönemlerde hiperhidroz, maserasyon, kötü kokulu ve ağrılı fissürler, fleksiyon deformitesi, parmak ampütasyonları, diz-dirseklerde psöriazis benzeri plaklar, yüksek damak ve tırnak değişiklikleri gözlelenebilmektedir. Hiperkeratotik lezyonlar, ilerleyen dönemlerde el-ayak dorsalinde de görülebilmektedir. Tedavide oral retinoidler ve topikal keratolitik ajanlar kullanılmaktadır.

Bu çalışmada akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde nadir bir otozomal resesif hastalık olan Mal de Meleda hastalığına sahip bir olgu sunulmuştur.

YÖNTEM:Palmoplantar hiperkeratozu olan olguya Mal de Meleda Hastalığı ön tanısıyla SLURP1 tüm gen sekansı uygulanmıştır.

BULGULAR:4 yaşında erkek olgu 2 yıldır el ve ayaklarda kötü koku, terleme, soyulma şikayeti ile hastanemize başvurmuştur. Hastanın muayenesinde el ve ayak tabanlarında hiperkeratoz, tırnaklarda koilonişi mevcuttu. Çok uzaktan akraba olan anne babada gebelik öyküsü G4P4Y4 idi. Ailenin en küçük çocuğu olan olgumuzun diğer kardeşlerinde ve ebeveynlerinde herhangi bir bulgu yoktu. Aile öyküsünde benzer bir olgu bulunmamaktaydı. Mal de Meleda Hastalığı öntanısıyla SLURP1 genine tüm gen sekansı uygulandı ve genin 3. Ekzonunda c.286 C>T homozigot mutasyonu saptandı. Aileye genetik danışma verildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Klinik olarak Mal de Meleda hastalığı 1800'lü yıllardan beri bilinmektedir. Hastalığa yol açan SLURP1 geni ise 2001 yılında Fischer ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. SLURP1 geni 3 ekzonlu bir gen olup her 3 ekzonunda da nokta mutasyonları literatürde bildirilmektedir.

Ülkemizde akraba evliliği sık görüldüğünden otozomal resesif geçişli olan nadir hastalıkların prevalansı diğer toplumlardan daha yüksek olabilmektedir. Ülkemizdeki akraba evliliği oranına ve çok nadir otozomal resesif geçişli bir genodermatoz olan Mal de Meleda Hastalığına dikkat çekmek için bu olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hiperkeratoz, otozomal resesif, SLURP1

P-015

Translokasyon 2;21 Somatik Bir Değişim mi, Yapısal Bir Oluşum mu?

Makbule Nihan Somuncu, Ayşe Gül Zamani, M. Selman Yıldırım

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ:Translokasyonlar, genomik materyalin kromozomlar arasında yer değiştirmesi sonucu oluşan yeniden düzenlenmelerdir. Bu değişimler, ortaya çıktıkları sürece göre somatik ve yapısal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Konjenital resiprokal translokasyonlar,yapısal kromozomal anomaliler içinde en sık gözlenen gruptur. Öte yandan kemik iliği ve lenfoid dokuda meydana gelen translokasyonlar pekçok hematolojik malignansinin etyopatogenez ve prognozunda marker görevi yapan somatik kromozom anomalileridir. Pansitopeni etyolojisi ile polikiliniğimize başvuran vakada, $46,XX,t(2;21)(q11;q11)$ karyotipi, kemik iliği sitogenetik analizi raporlanmıştır. Vakamızda, bu yapısal anomalinin hematolojik malignite bulgusu olarak klonal bir oluşum mu, yoksa konjenital bir değişim mi olduğunu araştırmayı amaçladık.

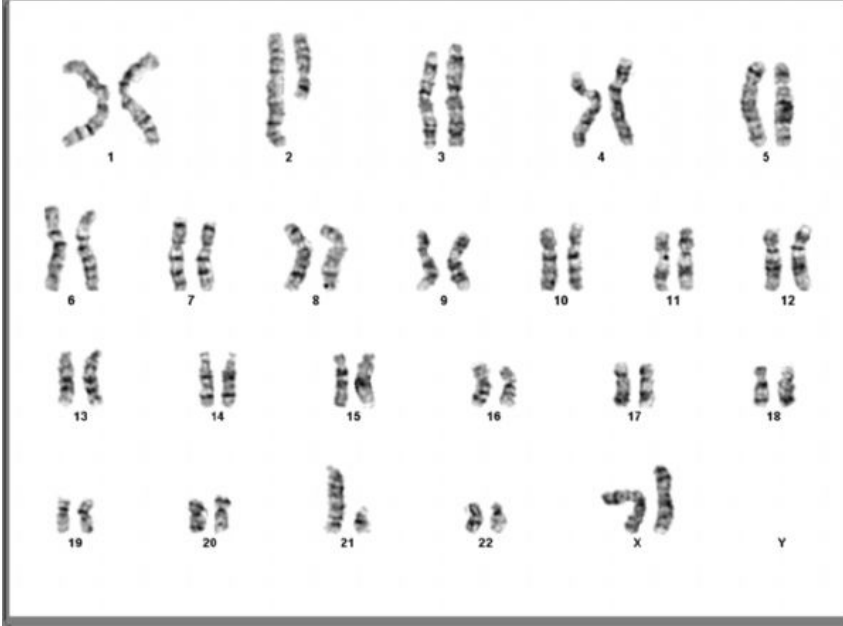
YÖNTEM:İlk olarak hastanın kemik iliği örneğinin, kısa ve uzun süreli hücre kültürü kurularak sitogenetik incelenmesi yapılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, vaka periferik kandan kromozom analizi için tekrar polikiliniğimize çağrılmıştır. Ayrıca vakanın çocuğunun da sitogenetik analizi planlanmıştır.

BULGULAR:Hastanın hem kemik iliği hem periferik kan sitogenetik analizi sonucunda, tüm metafazlarında $46,XX,t(2;21)(q11;q11)$ karyotipi tesbit edilmiştir.

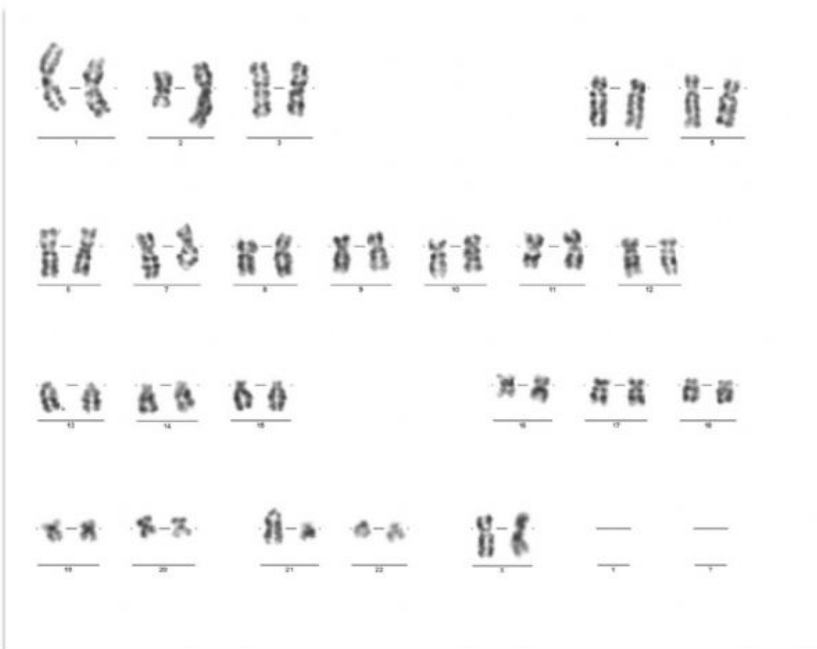
TARTIŞMA VE SONUÇ:Çalışmamız sonucunda, vakamıza iki kromozomu arasında karşılıklı parça değişimi olduğu, bu durumun incelenen tüm kemik iliği hücrelerinde varlığının bizde bir farkındalık uyandırdığı yönünde ön danışma verilmiştir. Ayrıca bazı genomik değişimlerin fenotipik etki göstermeksizin konjenital meydana gelebilen yapısal farklılıklar olabileceği gibi bu değişimlerin hematopoietik sistemde onkogenezi aktive edebileceği de vurgulanmıştır. Dolayısıyla kemik iliğinde saptanan bu anomalinin konjenital yada somatik orjinini tayin etmek için hastanın periferik kanında kromozomal incelemenin gerekliliği aktarılmıştır. Vakanın, analiz edilen tüm periferik kan hücrelerinde aynı translokasyon bölgesinin varlığı, değişimin kemik iliğinde klonal bir değişim olamayacağı tanısını doğurmuştur. Ayrıca olgumuzun bu anomaliyi çocuğuna aktarmadığı gözlenmiştir. Araştırmamızda, lenfoid doku veya hematopoietik sistemde meydana gelen genomik değişimlerin konjenital orjinli yapısal anomaliler olabileceğinin, her zaman göz önünde bulundurulması gereken bir gerçek olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital, Kromozomal Translokasyon, Somatik, Yapısal,

Resim1. t(2;21)(p11:11) vaka periferik kan sitogenetik analizi



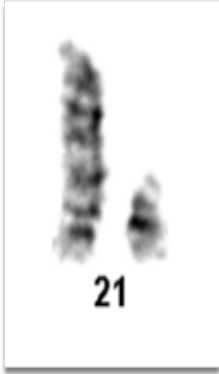
Resim 2. t(2;21)(p11:11) vaka kemik iliği sitogenetik analiz



Figür 1. Normal ve derivatif 2



Figür 2. Normal ve derivatif 21



P-016

First report of two rare entity in a family: 49,XXXXY and 45,X

Yavuz Sahin¹, Ayşegül Özcan²

¹Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kahramanmaraş

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Van

BACKGROUND AND AIM:49,XXXXY and 45,X syndromes are sex chromosome aneuploidies in which the affected individuals present with hypergonadotropic hypogonadism, short or long stature and skeletal malformations. Psychological, endocrinologic and orthopedic disorders constitute the major problems in the clinical follow-up.

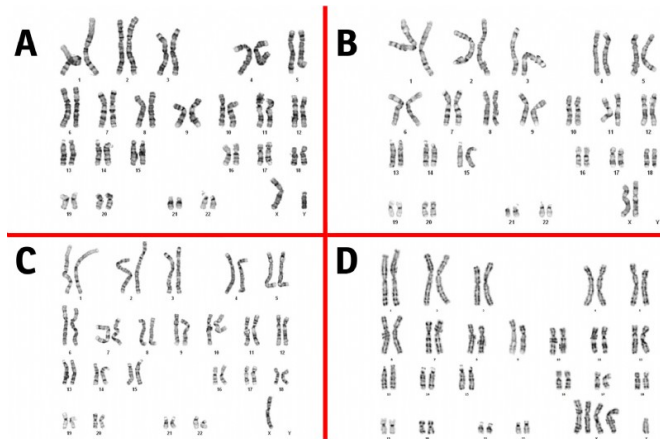
METHODS:Karyotype analysis was performed to patients and their parents.

RESULTS:Chromosomal analysis showed 49,XXXYY and 45,X structure patient 1 and 2, respectively.

CONCLUSIONS:Sex chromosome abnormalities should especially be in mind in the evaluation of patients with micropenis, mental retardation and hypergonadotropic hypogonadism. Management mandates a multidisciplinary approach with pediatric endocrinology, pediatric surgery, orthopedics, psychiatry, and clinical genetic evaluations. To our knowledge, our cases are the first to report the sibling patients with 49,XXXXY and 45,X.

Keywords: 49,XXXXY, 45,X, Meiotic segregation

Figure 1



Karyotype of the patients and parents (GTG banding, approximately 400-450 bands).

P-017

Mild XP/TTD Phenotype Presenting with Post-infectious Acute Transient Leukodystrophy in a Patient with ERCC2 Mutation

Gözde Yeşil¹, Türkan Uygur Şahin², Nilgün Duman¹, Enes Akyüz¹, Akın İşcan²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Genetik

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Nöroloji

BACKGROUND AND AIM:Xeroderma pigmentosum(XP) and Trichothiodystrophy(TTD) are rare genetic disorders with defects in the Nucleotide Excision Repair(NER). XP patients have photosensitivity leading to skin cancer and late neurological abnormality. TTD is characterized by sulfur deficient brittle hair, leukodystrophy, mental retardation, short stature, ichthyosis, onychodystrophy and microcephaly.

Mutations in ERCC2 gene results in Cockayne Syndrome(CS), XP and TTD. We report a unique patient presenting with rapid, neurologic decline after an acute infection, transient severe leukodystrophy with mild UV sensitivity and discuss the pathophysiology of infection related mechanism of neurodegeneration and DNA repair genes.

METHODS:DNA was extracted form peripheral blood. Amplified PCR samples is used for gene libraries by using NEXTERA XT(ILLUMINA,USA) kit protokol. All exons and exon intron boundaries of 5 Vanishing White Matter disease genes(EIF2B1-EIF2B5) were sequenced on the MiSeq platform. No mutation was detected on these five genes. On the second step we performed exome sequencing on the NextSeq500 platform. Variants were analyzed using Variant Studio and pathogenicity was evaluated using Alamut and HGMD Pro databases.

RESULTS:Exome sequencing revealed a homozygous missense change c.334C>T; p. R112C in the ERCC2 gene. This mutation has been previously reported in TTD phenotype.

CONCLUSIONS:Diagnosing cases with ERCC2 mutation showing mild phenotypic features is challenging. Exome sequencing allows an earlier diagnosis of mild cases before the symptoms clearly established. Our patient had an acute transient leukodystrophy as an initial finding but generated UV sensitivity after causative mutation was found. Unlike TTD, the patient neither have severe entellectual disability, onychothiodystrophy nor brittle hair. Besides, he did have leukodystrophy which is not a feature of XP. This report is unique as it presents an acute initiation of leukodystrophy followed by recovery and with mild XP/TTD phenotype. We suggest physicians to be aware of mild XP/TTD phenotype and to investigate DNA repair genes in leukodystrophy before UV sensitivity occurs.

Keywords: XP/TTD, ERCC2 mutation, DNA repair, rare disease, leukodystrophy, UV sensitivity

P-018

A Novel Mutation in GDAP1 Gene Causing Charcot-Marie-Tooth 4A

Nilgün Duman¹, Barış Ekici², Enes Akyüz¹, Orçun Taşar³, Fulden Bağcı³, Eren Sayın³, Burak Tatlı⁴, Gözde Yeşil¹

¹Department of Medical Genetics, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkiye

²Liv Hospital, Ulus, Istanbul, Turkiye

³DNA Laboratories inc., Istanbul, Turkiye

⁴Department of Child Neurology, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkiye

BACKGROUND AND AIM:Charcot-Marie-Tooth disease, type 4A (CMT4A) is a severe, early-onset sort of demyelinating CMT peripheral sensorimotor polyneuropathy characterized by extreme motor retardation and developing scoliosis. CMT4A is the most common cause of autosomal recessive CMT. CMT4A is limited to the peripheral sensory system, and regularly affects the lower extremities earlier and more severely than the upper extremities. As the neuropathy progresses, the distal upper extremities also become severely affected. Even proximal muscles can become weak. Age at onset is from infancy to early childhood. CMT4A is caused by mutations in the GDAP1 gene (8q13.3), encoding a protein expressed in the central and peripheral nervous system, particularly in Schwann cells.

Here we describe a patient with novel CMT4A mutation.

METHODS:DNA was extracted from peripheral blood. Amplified PCR samples used for generating gene libraries by using Nextera Rapid Capture Enrichment (Illumina, USA) kit protocol. We performed exome sequencing on the NextSeq500 platform. Critical variants were analyzed using Illumina Variant Studio and pathogenicity was evaluated using Alamut Visual and HGMD Professional databases.

RESULTS:Exome sequencing revealed a homozygous missense change c.783delG; F263Lfs*22 in the GDAP1 gene. According to our knowledge this variant has not been reported elsewhere.

CONCLUSIONS:In this case, we have observed early-onset gait disturbance, demyelinating neuropathy, distal muscle involvement, palmar atrophy and foot drop symptoms. Clinical findings of our patient show a typical CMT features as it is shown in the literature. Until now, over 15 studies have been worked about GDAP1 gene mutation in CMT4A and various mutations in the gene have been identified. We report here a novel GDAP1 mutation; c.783delG F263Lfs*22.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth 4A, GDAP1, polyneuropathy

P-019

Boucher-Neuhauser Sendromunda PNPLA6 Geni Mutasyonu ve Hipersegmente Nötrofillerin Tanımlanması

Erkan Koparır¹, Yoshihisa Takiyama²

¹Biruni Üniversitesi, İstanbul

²Department of Neurology, University of Yamanashi, Japan

GİRİŞ VE AMAÇ:Boucher-Neuhauser sendromu spinoserebellar ataksi, hipogonadotropik-hipogonadizm ve koryo-retinal distrofi ile karakterize otozomal resesif kalıtım paternine sahip nadir bir sendromdur.

Bu sendromdan PNPLA6 genindeki mutasyonlar sorumludur. Son çalışmalarda bu sendroma sahip kişilerde hipersegmente nötrofil yapısı tespit edilmiştir.

YÖNTEM:Hasta olgu, ebeveynleri ve sağlıklı kardeşine sanger dizileme yöntemi kullanılarak PNPLA6 geni tüm ekzon dizi analizi yapılmıştır.

Ayrıca hasta olguya periferik kan örneğinden periferik yayma analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Olgumuzda PNPLA6 geninde homozigot c.3383C>A, p.Asp1128Ala varyasyonu tespit edildi. Ebeveynlerinde ve sağlıklı kardeşte aynı varyasyon heterozigot tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Nadir görülen bu sendromun klinik özellikleri, Literatürde tanımlanmamış PNPLA6 geninde ki varyasyonun özellikleri ve Periferik yaymada ki nötrofillerin yapısı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Boucher-Neuhauser sendromu, PNPLA6 geni, hipersegmente nötrofil

P-020

Chromosome 17p11.2 deletion in a Turkish girl with Smith-Magenis Syndrome

Bilge Bilgen Geçkinli, Kenan Delil, Ayberk Türkyılmaz, Mehmet Ali Söylemez, Hasan Şimşek, Taner Karakaya, Esra Arslan Ateş, Ahmet İlter Güney, Pınar Ata, Ahmet Arman

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

BACKGROUND AND AIM:Smith-Magenis syndrome (SMS,OMIM:#182290) is a genetic disorder characterized by speech delay, behavioral abnormalities and facial dysmorphic features. The prevalence of SMS is estimated at 1:15,000 to 1:25,000 live births. Most SMS cases (90%) are due to a 17p11.2 deletion encompassing the RAI1 gene. Aim of this study is to present clinical and molecular cytogenetic results of a SMS case.

METHODS:By evaluation of clinical findings and 17p11.2 deletion analysis via FISH the case was diagnosed as SMS and discussed in the light of literature.

RESULTS:Our patient is a 10 year-old girl who was born at term by normal delivery. Her parents weren't consanguineous. In postnatal period she was hypotonic. In her physical examination, length was 113 cm (<3 P), weight 21 kg (<3 P), and head circumference 49,5 cm (3 P). Her dysmorphic features were a narrow forehead, broad face, long eyelashes, upslanting palpebral fissures, small nose, thin upper lip, micrognathia, small hands and feet, brachydactyly, abnormal palmar creases, dry skin, pes cavus and hypoplastic external genitalia. She had speech delay, a hoarse voice and behavioral problems such as nail picking, onychotillomania, wrist-biting and head-banging. Her karyotype was 46,XX. We determined deletion on chromosome 17p11.2 via FISH analysis.

CONCLUSIONS:SMS is a rare autosomal dominant disorder with behavioral abnormalities. Especially, self destructive behaviour pattern gives opinion to specialists in terms of this syndrome. Our patient has typical clinic features of SMS. We reported our patient to contribute to genotype-phenotype correlations in SMS.

Keywords: Smith-Magenis syndrome, 17p11.2, onychotillomania

P-021

The role of IL28, IL29 and micro-RNA 548 expression in SSPE as a rare disease

Güneş Çakmak Genç¹, Ahmet Dursun¹, Sevim Karakaş Çelik², Mustafa Çalık³, İbrahim Etem Pişkin⁴

¹School of Medicine, Department of Medical Genetics, Bulent Ecevit University, Zonguldak, TURKEY.

²School of Sciences and Arts, Department of Molecular Biology and Genetics, Bulent Ecevit University, Zonguldak, TURKEY.

³School of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Harran University, Sanlıurfa, TURKEY.

⁴School of Medicine, Department of Pediatrics, Bulent Ecevit University, Zonguldak, TURKEY.

BACKGROUND AND AIM:Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a progressive neurodegenerative disease affects children and young adults, caused by a persistent infection of defective measles virus. Impaired immune system as well as viral factors have an important role in SSPE. In this study, we aimed to investigate the role of IL28B, IL29 and miR-548 expression in SSPE.

METHODS:Gene polymorphism frequencies of rs12979860, rs8099917 and rs30461, serum levels of IL-28B, IL-29 and expression levels of miR-548b, miR-548c and miR-548i were determined at 64 patients and 68 healthy controls in SSPE.

RESULTS:There was not any statistically significant differences for serum levels of IL-28B where serum IL-29 levels were statistically significant in groups. Genotype and allele frequencies of rs12979860 and rs30461 polymorphisms were not statistically significant but allele frequencies of rs8099917 was statistically significant and resulted G allele was found to increase 2.183-fold risk of SSPE. The expression levels of miR-548b-5p, miR-548c-5p and miR-548i were found to be statistically significant in groups.

CONCLUSIONS:Dramatically increased level of IL-29 seen in patient group indicated that the elevated miR-548 expression is compensatory result of the over-activated immune system response. Further studies referred to IL28, IL29 and related miRNA's will be enlightened the pathogenesis and immune system response of SSPE.

Keywords: Subacute sclerosing panencephalitis, IL28B, IL29, gene polymorphism, miRNA 548

P-022

Mozaik Trizomi 8 Sendromu: 36 yaşında bir olgu

Pelin Taşdemir, Mine Balasar

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Mozaik Trizomi 8 Sendromu (Warkany Sendromu 2) oldukça nadir görülen bir genetik hastalıktır. Toplumdaki prevalansı 1/25.000-50.000 civarındadır ve erkeklerde 5 kat daha fazla gözlenmektedir. Komple trizomi 8, yaşamla bağdaşmamaktadır. Mozaik Trizomi 8 Sendromunda ise mozaiklik oranından bağımsız olarak değişken derecelerde dismorfik yüz görünümü, konjenital malformasyonlar ve mental retardasyon bildirilmiştir.

Bu çalışmada, tekrarlayan düşükler nedeniyle kliniğimize başvurmuş 36 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

YÖNTEM:Olguya periferik kandan kromozom analizi ve sentromer 8 için FISH analizi uygulanmıştır.

BULGULAR:36 yaşındaki erkek olgu, tekrarlayan düşükleri nedeniyle eşiyle birlikte kliniğimize başvurmuştur. G5P1Y1 öyküsü olan olgunun fizik muayenesinde androjenik alopesi, derin yerleşimli gözler, yüksek burun köprüsü, öne yerleşimli burun delikleri, geniş burun tabanı, uzun filtrum, ince üst dudak, yüksek damak, bifid uvula, sağ el 2. parmakta ulnar deviasyon, sol el 2. parmakta radial deviasyon, elde pigmentasyon anomalisi, dirseklerde kubitus valgus anomalisi,hafif skolyoz, ayak tabanında derin çizgilenme ve hipospadias mevcuttu.Zeka normaldi. Olgunun 10 yaşında sağ kriptorşidizm operasyonu geçirdiği öğrenildi. Önceden akut apandisit nedeniyle çekilen batın tomografisinde sağ iliak fossada yerleşmiş ektopik böbrek varlığı tespit edildi. Olgunun kardiyolojik muayenesi normaldi. Olgunun tekrarlayan düşükler dışında belirgin bir şikayeti mevcut değildi.

Periferik kandan yapılan kromozom analizinde karyotip 47, XY,+8 [50]/46,XY [8](Mozaik Trizomi 8) şeklindeydi. Sentromer 8 için FISH analizi yapıldığında değerlendirilen 200 metafaz ve interfaz hücresinin %75'inin kromozom 8 için trizomik olduğu tespit edildi.Aileye genetik danışma verildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Mozaik Trizomi 8 Sendromu, mental retardasyon, dismorfik değişiklikler ve çeşitli derecelerde gözlenen konjenital malformasyonlarla seyreden nadir bir hastalıktır. Periferik kanda yüksek oranda trizomik hücre bulunmasına rağmen normal zekaya sahip ve tekrarlayan düşükler dışında belirgin bir şikayeti olmayan 36 yaşındaki erkek olgu, literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mozaik, trizomi 8, Warkany Sendromu 2

Resim 1



P-023

Nadir bir Kromozomal Anomali: Ring Kromozom 6

Banu Nur¹, Özden Altıok Clark², Aslı Toylu², Sibel Berker Karaüzüm³, Ercan Mıhçı¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ: Ring kromozom 6 Moore ve ark. tarafından 1973 yılında tanımlanan bir kromozomal bozukluktur. %90 olguda sporadik oluşmaktadır. Ring kromozomun boyutu, yapısı ve mozaiklik durumu ile ilgili olarak farklı fenotip ve klinik bulgular görülebilmektedir. Gelişme geriliği, mental retardasyon, fasiyal dismorfizm, santral sinir sistemi anomalileri ile karakterizedir. Nörolojik değerlendirmesi normal zeka düzeyinden epilepsi, hidrosefali, mikrosefali ve mental retardasyonu içermektedir. Olgumuz moleküler-sitogenetik yöntemle tanının doğrulandığı nadir görülen bir kromozomal bozukluk olması nedeniyle sunulmaktadır.

YÖNTEM: 1 aylık kız hasta hipotonisite, konjenital kalp hastalığı, atipik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi. Aralarında akraba evliliği olmayan ebeveynlerin yaşayan 2 çocuğu olduğu, 38 haftalık olarak (Ballarda göre 32 haftalık), sezaryan ile doğduğu ve perinatal asfiksi öyküsü olmadığı öğrenildi. Annenin gebeliğinde 3 adet/gün sigara içme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2200gr(<3p), boy 46cm(3-10p), baş çevresi 31cm(3-10p), ön fontanel 3x3cm doğal bombelikte, mikrosefali, brakisefali, basık yüz görünümü, geniş alın, aşağı çekik palpebral fissürler, basık burun kökü, mikrognati, düşük kulaklar, yüksek damak, kısa boyun, yele boyun, klinodaktili, ayak 2-3. parmak arasında kutanöz sindaktili, hipotonisite saptandı. Transtorasik ekokardiyografide 6mm apikal muskuler VSD, sekundum ASD, patent ductus arteriosus, orta derece supravalvüler pulmoner stenoz saptandı. Kraniyal ultrasonunda ventriküler sistem, koroid pleksüsler, serebral hemisferler ve posterior fossa oluşumları ve ventriküler sefalik indeks normal izlendi. Göz değerlendirmesi ve batin ultrasonunda patoloji saptanmadı.

BULGULAR: Olgunun kromozom analizinde 30 metafaz değerlendirmesinde karyotipinin 46,XX,r(6)(p25q27) olduğu görüldü. FISH yöntemi ile incelenen 15 metafaz hücresinde 46,XX,r(6).ish6pter(62111),6qter(57H24-) saptandı. Ebeveynlerden çalışılan kromozom analizinde patoloji saptanmadı. Hastadan array-CGH analizi gönderildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Ring kromozom 6 oldukça nadir görülen bir kromozomal bozukluktur. 6. kromozomun özellikle terminali nörolojik bulgular açısından kritik bölgedir.

Ring kromozom6 genellikle de-novo olması nedeniyle tekrarlama riski düşüktür. Prenatal dönemde serebellar hipoplazi, korpus kallozumun parsiyel agenezisi, hidrocefali gibi ultrason bulguları nedeniyle yapılan amniosentez ile tanı alan olgular bildirilmektedir.

Tanımlanan dismorfik fenotipik bulgular, hipotonisite, konjenital kalp hastalığı, gelişme geriliği, santral sinir sistemi anomalisi, epilepsi ve nöromotor geriliği Ring kromozom6 açısından uyarıcı olmalıdır. Erken tanı ile genetik danışmanlık ve prenatal tanı imkanı mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Ring kromozom 6, dismorfik yüz görünümü, kromozomal anomali

Resim 1



P-024

Swyer Sendromlu Bir Olgu

Müşerref Başdemirci¹, Ayşe Gül Zamani¹, Ülkü Kerimoğlu², Ahmet Kaya³, Mahmut Selman Yıldırım¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Swyer sendromu (saf gonadal disgezi), 46,XY karyotipine rağmen iç ve dış genital organların dışı yönde geliştiği, bilateral streak gonadlar ile karakterize cinsiyet gelişim bozukluğudur. Tanı genellikle primer amenore etiyolojisi araştırılırken konulur. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte 80000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir.

YÖNTEM:Primer amenore nedeniyle polikliniğimize başvuran 32 yaşında bayan hastanın öyküsünden hiç adet görmediği öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boy 184 cm, kilo 105 kg olarak tespit edildi. Genital muayenede kadın dış genital organa sahip olan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Mevcut bulgularıyla hastanın hormon düzeyinin değerlendirilmesi, pelvik MR çekilmesi ve periferik kandan kromozom analizi yapılması planlandı.

BULGULAR:Hastanın hormon profili hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu idi. Pelvik MR değerlendirmesinde uterusun hipoplazik olduğu görüldü. Bilateral gonadlar izlenmedi. Periferik kandan yapılan kromozom analiz sonucunda ise 46,XY karyotipi saptandı. Bunun üzerine SRY delesyonu için moleküler analiz yapılan hastanın SRY geninde delesyon tespit edilmedi. Mevcut bulgularla hastaya Swyer sendromu tanısı konuldu ve SRY geni mutasyon analizi yapıldı ancak herhangi bir mutasyon tespit edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:46,XY saf gonadal disgenezi genellikle adölesan dönemde gecikmiş puberte ve primer amenore ile karşımıza çıkar. Vakamıza da primer amenore etyolojisinin araştırılması esnasında tanı konulmuştur. Olguların yaklaşık %15-20'sinde SRY gen mutasyonları tanımlanmıştır. Ancak vakamızda SRY geninde herhangi bir mutasyon tespit edilmemiştir. Vaka Swyer sendromunun nadir görülmesi sebebiyle literatüre katkı sağlayacağı düşüncesiyle ve primer amenore etyolojisinin araştırılmasında kromozom analizinin önemini vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Swyer sendromu, gonadal disgenezi, primer amenore,

P-025

DiGeorge Sendromu ve Azoospermi Birlikteliği Saptanan Bir Olgu Sunumu

Ayşegül Özcan¹, Yavuz Şahin²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Van

²Necip Fazıl Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

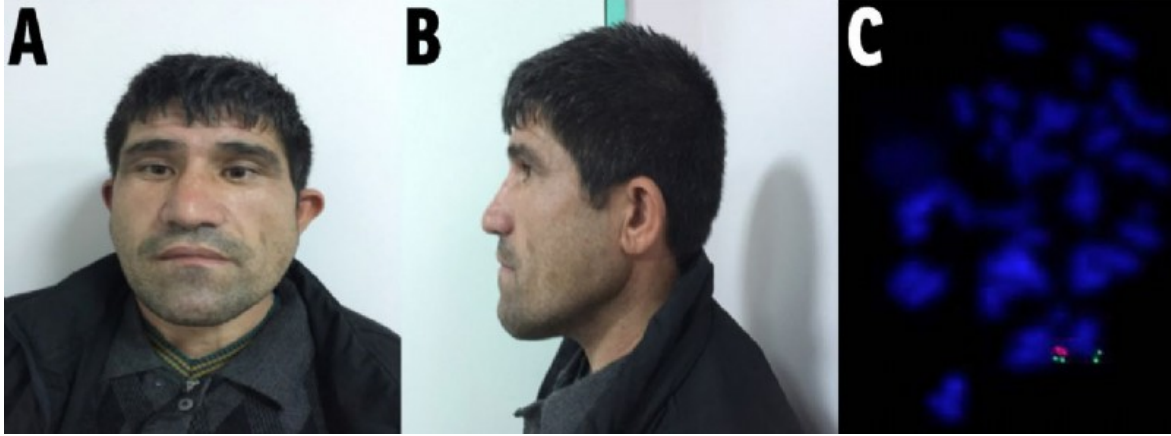
GİRİŞ VE AMAÇ:DiGeorge Sendromu yaklaşık olarak 1/4000-1/6000 canlı doğum sıklığı ile en sık görülen mikrodelsiyon sendromudur. Ancak hastalığın gerçek sıklığının penetrans, değişken ekspresivite ve hafif fenotipli hastaların gözden kaçırılması gibi nedenler ile daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Hastalar genelde çocukluk döneminde tanı almaktadır. Kadın ve erkek cinsiyetler eşit olarak etkilenir ve hastaların yaklaşık %10-20 kadarı sendromu kalıtlıdır. Ancak özellikle maternal kalıtım gözlenmektedir. Paternal kalıtımın daha az görülmesinin nedeni ise bilinmemektedir. Bu bildiride DiGeorge Sendromunun hafif fenotipli bireylerde akla gelmesi gerektiğinin ve azoospermi birlikteliğinin sadece tesadüfi olmayabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Aileye periferik kan örneklerinden kromozom analizi ve erkek hastaya DiGeorge Sendromuna özgün (Vysis DiGeorge region) prob ile FISH analizi yapıldı.

BULGULAR:10 yıldır evli, aralarında akrabalık olmayan çift primer infertilite tanısı ile polikliniğimize yönlendirildi. Erkek olguda hafif zeka geriliği, uzun yüz, kepçe kulak, yüz asimetrisi ve hipernasal konuşma mevcuttu. Olgunun tekrarlayan sperm analizleri azoospermi ile uyumluydu. Çiftin karyotip analizleri normal olarak değerlendirildi. Erkek olguya yapılan FISH analizi ile 22q11.2 delesyonu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:DiGeorge sendromu sık görülen bir mikrodelsiyon sendromu olması nedeni ile zeka, kişilik ve psikiyatrik problemlerin eşlik ettiği hafif dismorfik bulguları olan olgularda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Olgumuz DiGeorge Sendromu ve azoospermi birlikteliğinin sunulduğu ilk vakadır. Bu birliktelik tamamen tesadüfi olabilir. DiGeorge Sendromlu olgularda paternal kalıtımın daha az gözlenmesinin nedeni aydınlatılamamıştır. Azoospermi erkek hastalardaki düşük fitness değerinin nedeni olabilir. Daha çok sayıda DiGeorge Sendromlu olgunun sperm analizleri ile değerlendirilmesi azoosperminin hastalığın kalıtımdakini olası bir etkisini aydınlatmayı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: DiGeorge Sendromu, azoospermi, hafif fenotip

Resim 1

Olgumuzun fasial dismorfik bulguları; uzun yüz, fasial asimetri (A), kepçe kulak (B). (C) Olgumuzun FISH analiz sonucu; LSI TUPLE 1 (DGS critical region) spectrum orange/LSI ARSA (control probe) spectrum green probe. Tek kırmızı sinyal 22q11.2 bölgesindeki TUPLE1 delesyonunu ve DiGeorge Sendromunu göstermektedir.

P-026

Potential biomarkers for different clinical subtypes of multiple sclerosis

Eda Tahir Turanlı¹, Timuçin Avşar², Elif Everest¹, Zeynep Öztürk¹, Eren Şahin¹, Dilem Ceren Oran¹, Melih Tütüncü³, Sabahattin Saip³, Uğur Uygunoğlu³, Aksel Siva³

¹Molecular Biology and Genetics Department, Istanbul Technical University, Istanbul, Turkey, Maslak, 34469

²Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Basic Medical Sciences, Istanbul, Turkey, Kadıköy, 34734

³Department of Neurology, Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty and Hospital, Istanbul, Turkey, Fatih 34098

BACKGROUND AND AIM:Heterogeneous clinical presentation, course, and treatment responses of multiple sclerosis (MS) require specific diagnostic/prognostic biomarkers. In our previous study, cerebrospinal fluid (CSF) proteomic analysis of a prospective cohort (N=179) revealed 151 differentially expressed proteins and corresponding affected pathways, including sodium reabsorption and notch signalling pathways, in different clinical MS subtypes(Avşar,2015). Current study aimed to confirm and quantify differential expressions of identified proteins separately, and explore related other proteins from the affected pathways from a subset of patients of the same MS cohort.

METHODS:CSF levels of proteins were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) in 49 clinically isolated syndrome(CIS), 51 relapsing-remitting MS(RRMS), 24 primary progressive MS(PPMS) patients, and 20 non-MS controls comprised of patients with non-inflammatory neurologic disorders and other neuro-inflammatory diseases.

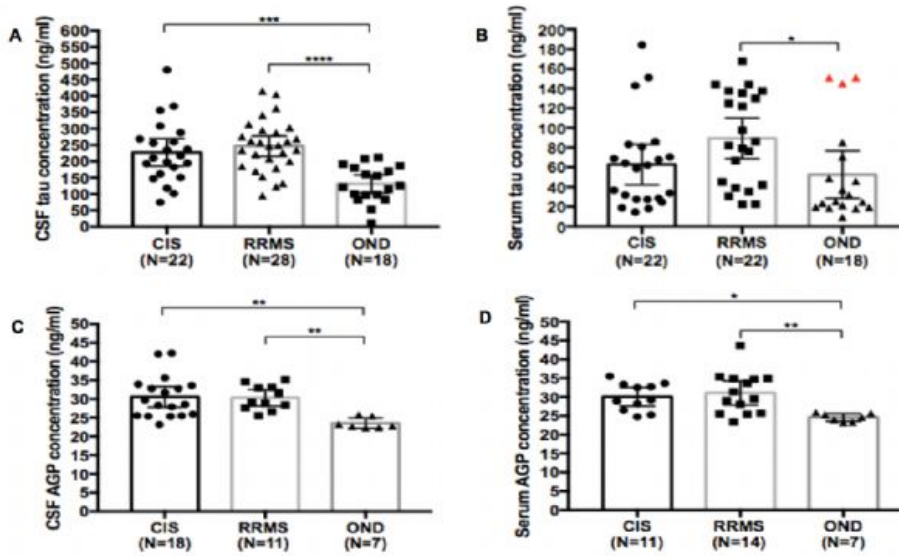
RESULTS:CSF and serum tau levels were higher in RRMS patients compared to OND group (246.7, 130.5 ng/ml, P<0.0001 and 89.47, 52.63 ng/ml, P<0.043, respectively). CSF and serum AGP levels were higher in both CIS (30.56, 30.07 ng/ml, P=0.003, P=0.0345) and RRMS (30.31, 31.09 ng/ml, P=0.0087, P=0.0076) compared to OND. CSF MOG and PGD2 synthase levels were lower in CIS (35.52, 75.85 ng/ml, P=0.0405, P=0.0013) and OND (22.24, 75.17 ng/ml, P<0.0001, P=0.0024), compared to RRMS. CSF NFL and NEDD4.2 were higher in CIS (141.2, 292.3 ng/ml) compared to OND (34.96, 197.6 ng/ml, P=0.003, P<0.001). Also serum Apo-E was lower in RRMS (41.95 ng/ml, P=0.0078) and PMS (35.83 ng/ml, P=0.0111) compared to OND. Lastly, CSF Numb-R was decreased in CIS (1.622 ng/ml) and RRMS (1.470 ng/ml) compared to PMS (1.973 ng/ml, P=0.0193, P=0.0004) and OND groups (2.022 ng/ml, P=0.0025, P<0.0001).

CONCLUSIONS:As a result of our initial screenings; CSF and serum tau and AGP, serum

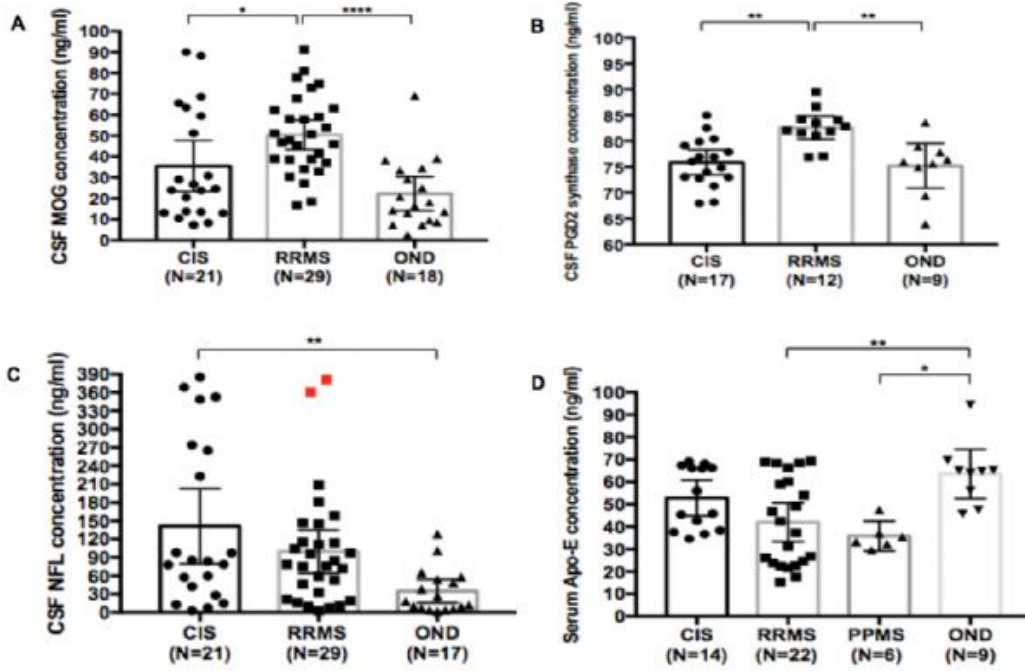
Apo-E, CSF MOG, PGD2 synthase, NFL, NEDD4.2 and Numb-R proteins appeared as potential biomarkers for differentiating in between clinical MS forms and/or non-MS controls, which require further scrutiny.

Keywords: Multiple sclerosis, protein, biomarker, diagnosis, prognosis

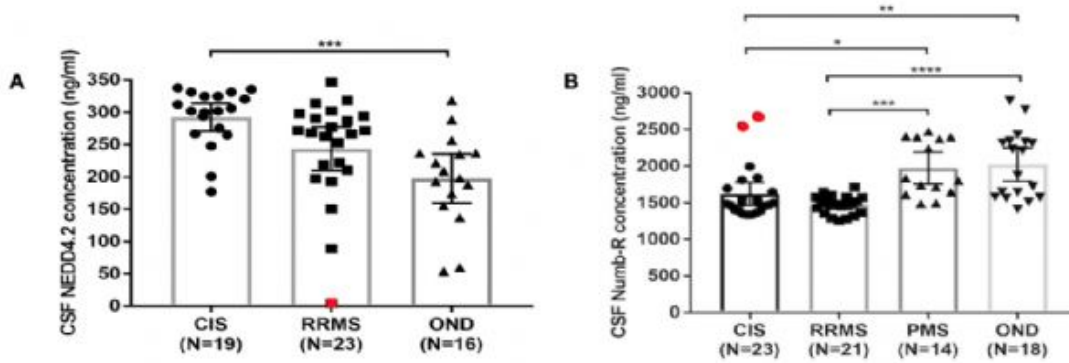
CSF and serum levels of (A-B) tau and (C-D) AGP



CSF levels of (A) MOG, (B) PGD2 synthase, (C) NFL, and (D) serum level of Apo-E



CSF levels of (A) NEDD4.2 and (B) Numb-R



P-027

FMF’TE YENİ BİR MUTASYON: c.698_700dupTGC

Sinem Yalçintepe¹, Akif Ayaz¹, Ulaş Özdemir², Özge Özalp Yüreğir¹

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Adana

²Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:Son bir yıldır iki-üç ayda bir tekrarlayan karın ağrısı ve ateş atakları olan 14 yaşındaki erkek olgu, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğinden FMF ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Hasta, poliklinikte değerlendirilip aile ağacı çıkarıldı. Ailede FMF tanısı olan ya da benzer şikayetlere sahip başka birey olmadığı öğrenildi.

YÖNTEM:Olguya ait periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrası FMF mutasyon analizi için MEFV genine ait 2,3 ve 10. ekzonlar sanger sekans yöntemi ile dizilendi.

BULGULAR:FMF mutasyon analizi sonucunda, ekzon 2’de R202Q homozigot gen değişimi ve HGMD’de yer almayan c.698_700dupTGC heterozigot mutasyon tespit edildi. Bunun üzerine olgumuza MEFV tüm gen dizi analizi yapıldı ve aynı mutasyonlar görüldü. Yeni mutasyon saptanması sebebiyle yapılan anne ve baba analizlerinde, annede R202Q homozigot değişiklik, babada ise R202Q heterozigot değişiklik ve c.698_700dupTGC heterozigot mutasyon saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:c.698_700dupTGC mutasyonu HGMD’de (Human Gene Mutation Database) bildirilmemiştir. Olgumuzda FMF kliniği olmasına rağmen babasında aynı mutasyon varlığı ile klinik bulgular mevcut değildi. Bu durum her FMF mutasyonunun her bireyi aynı şekilde etkilememesi ile veya olgumuzda R202Q değişikliğinin homozigot (babasında heterozigot) olması ile açıklanabilir. R202Q genellikle tek başına etkisi olmayan bir gen değişimi olarak bilindiği için olgumuzun klinik bulgularının c.698_700dupTGC mutasyonundan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Bu konuda gelecekte yapılacak olan çalışmalar literatüre genotip-fenotip ilişkisi açısından katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: FMF, Mutasyon, Karın ağrısı, Ateş

P-028

Konjenital Musküler Distrofi'nin (FKTN geni) Blastomer Analizi ile Preimplantasyon Genetik Tanısı

Didem Savaş¹, Nazan Emruşi İmrek¹, Zeynep Çadırcı Özkan¹, Halime Boğaz Altay¹, Merve Hocaoğlu¹, Arife Kunt², Selman Laçın², Rıdvan Seçkin Özen¹

¹İstanbul Genetik Grubu, İstanbul

²Medicana International İstanbul Hastanesi, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Otozomal resesif kalıtım gösteren Fukuyama Konjenital Musküler Distrofi (FKMD) (OMIM#253800) klinik olarak hipotoni, simetrik generalize kas zayıflığı, kardiyomyopati, nöronal göç anormallikleri, zeka geriliği, epilepsi, optik atrofi ve retinal ayrılma gibi göz anormallikleri ile karakterizedir. FKMD insidansı ortalama 1-2 / 50.000'dir.

YÖNTEM:FKTN geni (tip II transmembran proteinini kodlayan gen, OMIM#607440) 9 uncu kromozom üzerinde (9q31.2) lokalizedir. Bu çalışmada, aralarında birinci derece akraba evliliği bulunan ve her ikisi de FKTN geni ekzon 8 (p.Trp305Cys, c.915G>C) mutasyonu taşıyıcısı olan bir çiftin tüp bebek ile elde edilen embriyolarına ait blastomer analizi sonuçları sunulmaktadır. Ailenin iki kız çocuğu klinik olarak hasta olup genotipleri c.915G>C mutasyonu için homozigot bulunmuştur. Hasta çocuk (diğer hasta çocuk eks olmuş) ve ebeveynlerine ait periferik venöz kan örneklerinden elde edilen DNA ile ailenin haplotip analizi yapılmıştır. Preimplantasyon Genetik Tanı yapılması amacıyla hazırlanan multipleks nested PCR protokolünde, FKTN geni c.915G>C mutasyonu minisekans analizi, 5' ucunda yer alan D9S53, D9S1866, D9S1784 ve 3' ucundaki D9S2107, D9S172, D9S1801 STR genetik belirteçleri için floresan fragman analizi tek hücre testine uygun olarak optimize edilmiştir.

BULGULAR:Tek tüp bebek uygulaması ile elde edilen 7 embriyodan biyopsi yapılarak alınan tek blastomer hücrelerinde multipleks PCR analizi yapılmıştır. FKTN geni c.915G>C mutasyonu ve 6 STR analizi sonuçlarına göre embriyoların genotipleri 2 si Normal, 3 ü Taşıyıcı ve 1 i Hasta olarak öngörülmüştür. 1 embriyonun sadece paternal genomik bilgi içerdiği bulunmuştur (Monozomi 9).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Normal ve taşıyıcı embriyolar arasından yapılan embriyo transferi sonrasında hamilelik gerçekleşmiş olup sonrasında aile sağlıklı çocuk sahibi olmuştur. Bu çalışma ile optimize edilen multipleks nested PCR protokolünün, FKTN geninin mutasyonlu olduğu ailelerde güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Preimplantasyon Genetik Tanı, PGT, FKTN, Fukuyama Konjenital Musküler Distrofi

P-029

Kromozomal heteromorfizm taşıyıcısı erkek bireylerde interkromozomal etkinin FISH yöntemiyle araştırılması

Özgür Balasar¹, Hasan Acar²

¹Dr Faruk Sükan Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Bireyde mevcut olan translokasyon veya yapısal yeniden düzenlenme sebebiyle, translokasyona yada yeniden düzenlenmeye karışmayan herhangi bir kromozomun mayoz I sırasındaki ayrılmasını olayına “interkromozomal etki” (İKE) denmektedir. Kromozomal heteromorfizme sahip olan erkek bireylerin sperm nükleuslarında interkromozomal etkinin varlığının araştırılması. Ayrıca interkromozomal etki var ise hangi tür kromozomal heteromorfizmde ve hangi tip kromozomları etkilediğini tespit etmektir.

YÖNTEM:Kromozomal heteromorfizm taşıyıcısı olan 9 erkek birey (olgu grubu) ile kromozomal bozukluğu olmayan 14 erkek bireyin (kontrol grubu) sperm çekirdeklerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle 2, 3, 12, 13, 17, 18, 21, X ve Y kromozomlarına ait anöploidi araştırıldı.

BULGULAR:Toplamda 51710 sperm çekirdeği analiz edildi (19273'ü olgu grubundan, 32437'si kontrol grubundan). Kromozomal heteromorfizm taşıyıcısı olan dokuz olgunun yedisinde İKE tespit edildi. Olgu grubu, inv(9) taşıyıcı grup, akrosentrik p+ taşıyıcı grup ve diğer olmak üzere üç alt gruba ayrılarak, alt gruplardaki dizomi oranları tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Sonuçlar kromozomal heteromorfizm taşıyan erkek bireylerde İKE'in var olduğunu ve bu durumun heteromorfizm tipine ve hastaya bağlı olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Anöploidi, floresan in situ hibridizasyon (FISH), interkromozomal etki, kromozomal heteromorfizmler, sperm

Resim 1



Sperm hücrelerinin floresan in situ hibridizasyon yöntemiyle gösterilmesi. Kromozom 18 yeşil, kromozom X kırmızı ve kromozom Y aqua ile boyandı. Sperm hücresindeki XY dizomisi ok ile gösterildi.

Tablo 1

	Karyotip	Dizomi XY		Dizomi XX+YY		Dizomi 18		Dizomi 2		Dizomi 12		Dizomi 13		Dizomi 21		Dizomi 3		Dizomi 17	
		İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı	İki sinyal	Toplam sperm sayısı
İnversiyon 9 lasyna i grup n=3	0-1 46 XY inv9(p11q12)	2*	621	1	621	1	621	1	539	0	539	1	504	3	504	1	561	5*	561
	0-2 46 XY inv9(p11q12)	3	516	0	516	1	516	1	702	1	702	1	520	4	520	3	507	4*	507
	0-3 46 XY inv9(p11q12)	2	536	1	536	1	536	1	557	2	557	7*	560	3	560	2	535	3	535
Akrosentrik p(+)'ta sayıcı grup n=3	0-4 46 XY 22p+	1	544	3*	544	0	544	1	512	1	512	2	505	3	505	1	515	4*	515
	0-5 46 XY 21p+	1	239	0	239	2*	239	1	473	2	473	1	453	1	453	1	472	1	472
	0-6 46 XY 21p+	3	519	0	519	1	519	1	507	3*	507	2	503	1	503	1	482	1	482
Diğer n=3	0-7 46 XY qh.	1	517	2	517	0	517	1	502	1	502	3	505	2	505	1	533	2	533
	0-8 46 XY 9qh+	2	619	1	619	1	619	1	719	1	719	1	514	3	514	1	632	1	632
	0-9 46 Xinv(Y)(p11.2q11.23)	2	553	2	553	1	553	2	718	1	718	8*	516	3	516	1	503	2	503
Kontrol ** n=14	46 XY	16	8046	9	8046	10	8046	10	8616	14	8616	22	7482	29	7482	16	8293	23	8293

a: İki sinyal (dizomi) gorülen sperm sayisini, incelenen sperm sayisine bolerek anoploidi oranı hesaplandı. *: $p < 0.05$ istatıksel karsılastırma dizomi sayılarına göre yapılmıştır. **: Kontrol grubundaki 14 bireye ait dizomi sayıları ve incelenen sperm sayıları toplam olarak verilmıştir. O: Olgu

P-030

Reciprocal and Robertsonian Translocations in Cases with Azospermia and Oligospermia

Akif Ayaz¹, Yavuz Sahin², Sinem Yalcıntepe¹, Sezin Canbek¹, Deniz Abat³, Ozge Ozalp Yuregir¹

¹Department of Medical Genetics, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

²Department of Medical Genetics, Necip Fazıl City Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

³Department of Urology, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

BACKGROUND AND AIM:The male factor has been shown to be the primary cause of infertility in 30-50% of couples. Chromosomal abnormalities are considered to be a major cause of male infertility. Structural and numerical chromosomal abnormalities have been reported in 10-23.62% of the males with azoospermia and in 1.10-13.33% of the males with oligospermia. In this study, we aimed to investigate the effects of reciprocal and robertsonian translocations on spermiogram and to emphasize the importance of genetic counseling given to individuals with these abnormalities.

METHODS:The study was conducted on 13 male patients who presented to our Genetic Diagnosis Centers due to azoospermia and oligospermia between 2013 and 2016 and were detected with reciprocal or robertsonian translocations. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes and GTG-banding were performed by a minimum of two experts by using standard protocols.

RESULTS:A total of 18 chromosomal breakpoints were identified in the 9 patients with reciprocal translocations. Rob(13;14) translocations detected in four patients. All the patients with robertsonian translocations were detected with azoospermia. Of the patients with reciprocal translocation, five of them were azoospermic and four of them were oligospermic. Molecular karyotyping was performed in only one patient and normal revealed as normal.

CONCLUSIONS:There are various theories proposing that both reciprocal and robertsonian translocations have an effect on the number of sperms in semen. The chromosomal breakpoints identified in this study may contribute to the clarification of ambiguous issues related to spermatogenesis and sperm maturation. Moreover, our results also showed the importance of chromosome analysis in the etiology of azoospermia and oligospermia and the importance of genetic counselling in patients with translocations.

Keywords: Robertsonian Translocation, Reciprocal Translocation, Azoospermia, Oligospermia

P-031

TWIST2 Mutation Causes Setleis Syndrome: A Rare Clinical Case Report

Akif Ayaz¹, Sinem Yalcintepe¹, Ozge Ozalp Yuregir¹, Yavuz Sahin², Ahmet Ozer³, Metin Eser⁴, Umit Celik⁵

¹Department of Medical Genetics, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

²Department of Medical Genetics, Necip Fazıl City Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

³Department of Medical Genetics, School of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey

⁴Department of Medical Genetics, Aydın State Hospital, Aydın, Turkey

⁵Department of Pediatrics, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

BACKGROUND AND AIM:The focal facial dermal dysplasias are a group of inherited, rare disorders of facial development characterized by bitemporal or preauricular scar-like defects resembling ‘forceps marks’. Four subtypes have been delineated, and the mutations in the TWIST2 gene have been identified in type-III focal facial dermal dysplasia, Setleis Syndrome. Here we report a patient clinically and molecularly diagnosed with SS and mild dysmorphic features of heterozygous mutated cases in his family.

METHODS:DNA was extracted from EDTA-peripheral blood samples using a commercial kit according to the instructions of the manufacturer. Purified gene specific amplicons from PCR were sequenced by capillary electrophoresis in an ABI 3130 genetic analyzer.

RESULTS:Homozygosity for a missense mutation at the first exon of TWIST2, p.Leu109Pro (c.326T>C) (NM_057179), was detected in the proband. Heterozygous p.Leu109Pro mutation was identified in both parents and one of the brothers who had mild dysmorphic facial features.

CONCLUSIONS:In conclusion, the presence of a missense mutation affecting the stability and DNA-binding ability of a conservative protein, TWIST2, in critical developmental pathways as well as the lack of overt clinical findings of the syndrome in heterozygous relatives support autosomal recessive inheritance pattern in Setleis Syndrome. On the other hand, heterozygous carriers for the very same mutation should also be examined in detail due to heterogeneous findings in those individuals, especially in terms of the eye findings and other facial manifestations. Together with those, hernia operation in the medical history seems to be important in favor of the carrier state of the mutation.

Keywords: Setleis Syndrome, Focal Facial Dermal Dysplasia, TWIST2 gene, p.Leu109Pro

P-032

Genetic Risk Factors of Arteriosclerosis in Turkish Cypriot Population

Esra Özerkman¹, Ayşegül Bostancı¹, Şehime Gülsün Temel², Mahmut Çerkez Ergören³

¹Medical Genetics Laboratory, Near East University Hospital, Near East University, Near East Avenue, 99138, Nicosia, North Cyprus

²Department of Embryology and Histology, Faculty of Medicine, Near East University, Near East Avenue, 99138, Nicosia, North Cyprus

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Near East University, Near East Avenue, 99138, Nicosia, North Cyprus

BACKGROUND AND AIM:Genetic variation is a rich source of knowledge for cardiovascular disease because many, if not all, cardiovascular disorders are highly heritable. Genetic risk scores are a useful tool for examining the cumulative predictive ability of genetic variation on cardiovascular diseases (CVDs). Important considerations for creating genetic risk scores include the choice of genetic variants, biochemical parameters, and ethnicities.

The questions still remain about the ultimate clinical utility of the genetic risk score, further investigation in high-risk populations and new ways to combine genetic risk scores with traditional risk factors may prove to be fruitful.

METHODS:To investigate the CVD genetic risk score profile, we compared 200 subjects with a cardiac problem and 200 without; we based on HapMap, 1000 genome and dbSNP datas and picked previously identified 36 different SNPs on 24 different genes that are suggested to have association with CVDs for different populations. To genotype those SNPs we carried out PCR based RFLP technique.

RESULTS:This study is the first analysis of the highest SNP coverage that shown the association of genetic variants with CVDs in North Cyprus.

CONCLUSIONS:Our data is the first data shown the association of all 24 gene and 36 polymorphism to CVD and thus these data are demonstrating the cardio-genetic profile of North Cyprus. North Cyprus has a unique mixture of allele distribution for each SNP to the other close by country neighbors. Thus, SNP-SNP interactions and also their relation with biochemical pathways might play critical role for developing genetic related diseases like CVD, metabolic syndromes etc. To conclude, this study will help for understanding the genetic profile of CVDs in the Island and also will be great source and useful tool for prevention of CVDs.

Keywords: CVD, Cyprus, Genetics, Polymorphism, SNP

P-033

PRDM9 is not the only major regulator factor for the human crossover hotspot DA

Mahmut Cerkez Ergoren¹, Rita Neumann², Pinar Tulay³, Rasime Kalkan³, Alec Jeffreys²

¹Near East University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Nicosia, Cyprus

²University of Leicester, Department of Genetics, Leicester, United Kingdom

³Near East University, Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Nicosia, Cyprus

BACKGROUND AND AIM:Meiotic recombination plays a key role in reshuffling haplotypes in human populations. However, our understanding of recombination dynamics is largely limited to descriptions of variation in populations and families. PRDM9 has a critical role in specifying meiotic recombination hotspots location in humans and mice via recognition of hotspot sequence motifs.

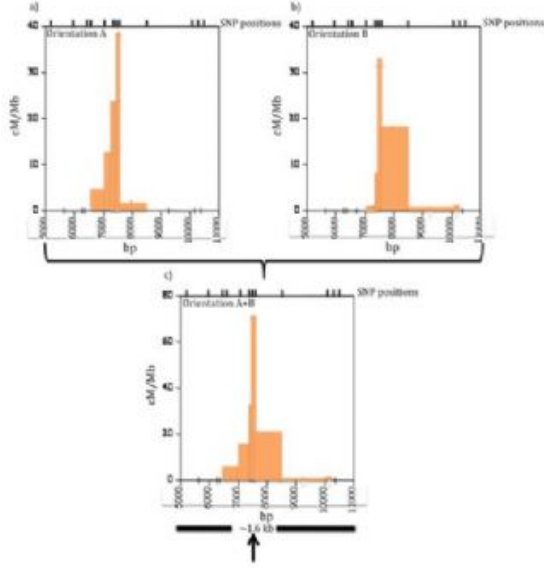
METHODS:To examine the effects of both 13-bp motif (cis-regulator) and trans-regulator PRDM9 on crossover frequencies and distribution, we studied Hotspot DA identified from HapMap data. This hotspot had the motif at its centre, and a SNP that disrupts the motif. LDU analysis confirmed the location of the putative hotspot to a 1-2-kb interval. A 15-kb target interval around Hotspot DA hotspot sequence motif was assayed for recombination activity in six men. The crossover frequency showed Hotspot DA to be a regular hotspot with an average crossover rate ($\sim 8 \times 10^{-4}$) among hotspot assayed on autosomes.

RESULTS:Comparing the rates and distributions of sperm crossover events between donors heterozygous for the disrupting SNP showed that there was a huge asymmetry between the two alleles, with the derived, motif-disrupting allele completely suppressing hotspot activity. Intensive biased gene conversion, both into crossovers and non-crossovers, has been found at Hotspot DA.

CONCLUSIONS:Biased gene conversion that influences crossover and noncrossover activated hotspot activity correlates with PRDM9 allele A. In Hotspot DA, the lifetime of the hotspot mostly depends on the cis-regulatory disrupting SNP DA7.5, and on the trans-regulatory factor PRDM9. To conclude, Hotspot DA, is the only evidence for human crossover hotspot regulation by a very strong cis-regulatory disrupting SNP.

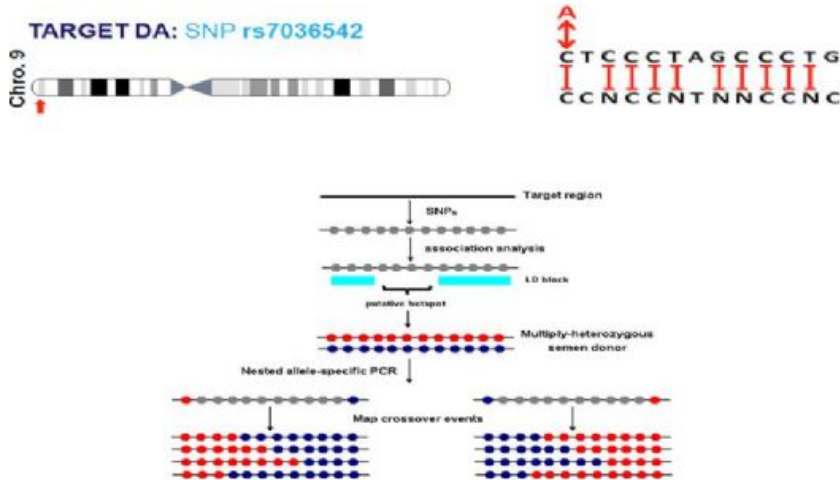
Keywords: Meiotic recombination, PRDM9, Hotspot

ASİMETRİ KROSS-OVER TESTİ



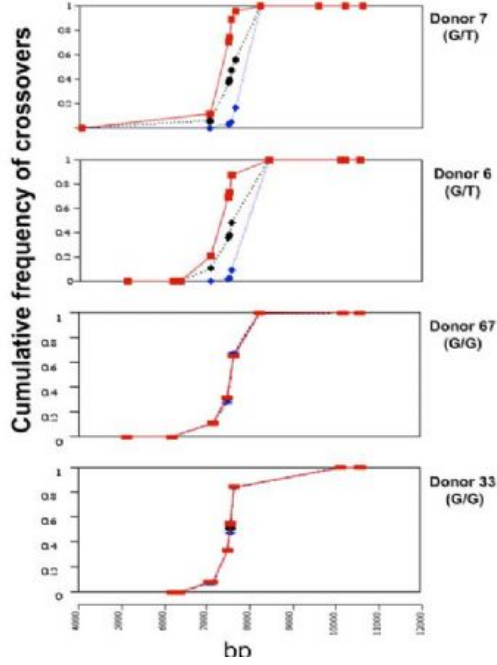
Hotspot DA'da donör 7'nin kross-over dağılımı yukarıda gösteriliyor. Kross-overlar her bir SNP aralığı için değerlendirildi ve zirve aktivitesi cM/Mb olarak hesaplandı. Bu değer, uzaklığa karşı çizildi. Grafikteki her kolon, SNP aralığının genişliğini temsil ediyor. Belirleyici SNP pozisyonları her grafik için yukarıda kısa çizgiler olarak gösterilmiştir. a) Oryantasyon A. b) Oryantasyon B. c) Oryantasyon A+B. Siyah ok donör 7'nin merkezini işaret ediyor.

HOTSPOT AKTİVİTESİNE MOTİFİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ



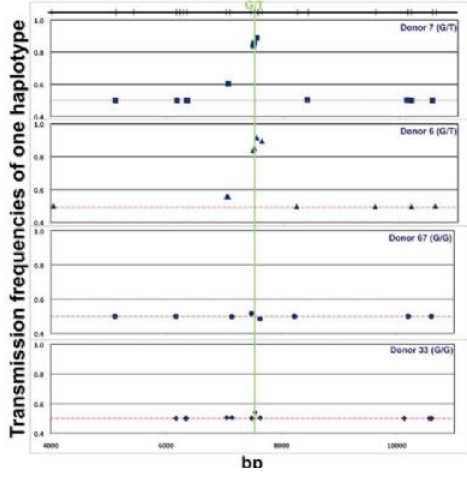
Hotspot DA, semen donör panelinden genotip veriler kullanılarak yapılan LDU haritalaması sonucu onaylandı (Aşağıdaki figür). Hotspot DA, tipik bir hotspot gibi ~2 kb genişliğindedir (Jeffreys and Neumann 2002). Motif-bozan SNP (rs 7036542) aşağıda kırmızı okla hotspot merkezine gösteriliyor.

HOTSPOT AKTİVİTESİNE MOTİFİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ



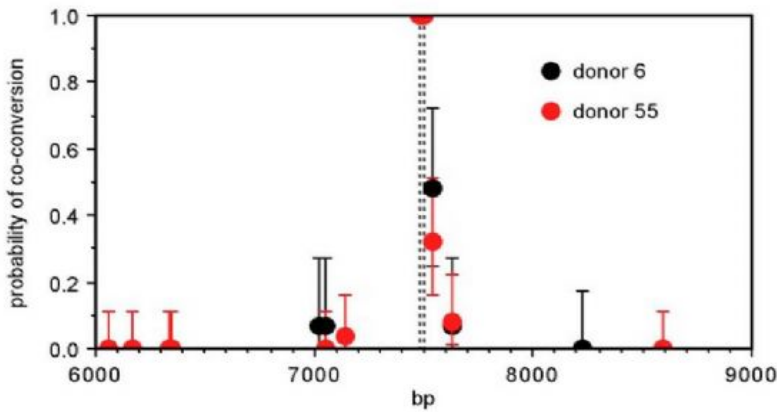
Hotspot DA kross-overları için kümülatif frekans grafiği. Her bir donör için oryantasyon A ve oryantasyon B kümülatif frekans değerleri gösterilmiştir. Her bir donörün oryantasyon A+B (siyah) için en iyi uygun eğri gösterilmiştir. Bütün dört donör için eğriler aynı şekli gösteriyor. Donör 7 ve 6 için kümülatif dağılımları 330-450 bp arası kaydı. Donör 67 ve 33'de kross-over asimetrisi gözlenmedi. Ayrıca, motif-bozan allele homozigot donörden hiç kross-over molekülü gözlenmediği için kümülatif dağılı değerleri ve bir sonraki analizleri yapılmamıştır. Ayrıca, motif-bozan allele homozigot donörden hiç kross-over molekülü gözlenmediği için kümülatif dağılı değerleri ve bir sonraki analizleri yapılmamıştır.

Kross-over ürünlerinde allellerin bir haplotipden diğerine transmisyonu



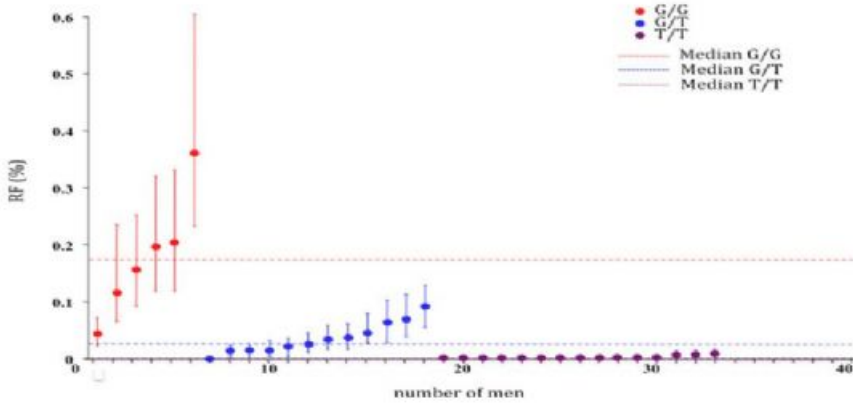
Kross-over ürünlerinde allellerin bir haplotipden diğerine transmisyonu, donör 7 ve 6'da merkez markerlar, kross-over ürünleri içinde bugüne kadar ki en yüksek değer olan 90:10 transmisyon oranı gösterdiler. Motif-bozan SNP DA7.5G/T'nin lokasyonu yeşil ile gösterilmiştir. (80:20 transmisyon oranı bugüne kadar gözlenen en yüksek değeri (Neumann and Jeffreys, 2006)).

HOTSPOT DA'DA YOĞUN TERCİHLİ GEN MODİFİKASYONLARI (BIASED GEN CONVERSIONS)



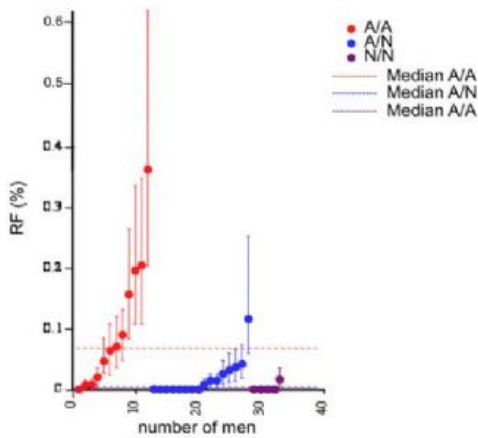
Non-krossoverlar DA7.5T'den DA7.5G'ye geçerken tamamen yoğun geçiş gösterdiler. Bu sıradışı yoğun geçiş yüksek derecede anlamlı ($P = 1.2 \times 10^{-10}$) ve kross-overlarda görülen geçiş ile aynı yöndedir. Yukarıdaki grafik, verileri %95 güven aralığı (CI) ile iki donör için gösteriyor. DA7.4 ve DA7.5 SNP'lerinin lokasyonları noktalı çizgi ile gösteriliyor.

HOTSPOT DA ÜZERİNDE TRANS-REGÜLATÖR FAKTÖR PRDM9'IN ETKİSİ



Hotspot DA'da donörler arası kross-over aktivitesindeki çeşitlilik motif-bozan SNP DA7.5 için statülerini belirler. Bireyler, kendi statüleri olan aktif allel (G/G) için homozigot (kırmızı), baskılayıcı allel (T/T) (mor) ve motif-bozan SNP için heterozigot (G/T) (mavi) olarak gruplandırılmıştır. 95% CI Poisson Correction kullanılarak hesaplanmıştır. Kesikli çizgiler, her grup için gözlenen ortalama kross-over frekanslarını işaret ediyor.

Hotspot DA'da Donörler Arasındaki Kross-over Aktivitelerinin Çeşitliliği.



Bireyler kendi statüleri olan iki tane PRDM9 Aktif alleli (AA) (kırmızı) taşıyanlar, bir tane aktif PRMD9 alleli taşıyanlar (A/N) (mavi) ve PRDM9 aktif alleli taşımayanlar (NN) (mor) olarak üç gruba ayrılmıştır. 95% CI Poisson Correction kullanılarak hesaplanmıştır. Kesikli

çizgiler, her grup için gözlenen ortalama kross-over frekanslarını işaret ediyor.

HAPLOTİP DİZİ ANALİZLERİ

	SNP	DA7.0	DA7.0a	DA7.0b	DA7.4	DA7.5	DA7.5a	7.5b	7.5c	DA7.6	7.6a	7.6b	DA8.2
	Location	7029	7049	7140	7401	7501	7542	7591	7573	7631	7601	7709	8129
Donörler													
Suppressed Haplotypes													
8	G	-	T	A	T	C	C	G	C	G	T	G	G
7	A	-	G	C	T	T	C	G	A	G	G	G	G
44	A	-	T	A	T	C	C	G	C	G	G	G	G
44	A	-	G	A	T	C	C	G	A	G	G	G	G
73	A	-	T	A	T	C	C	G	A	G	G	G	G
186	G	-	T	A	T	C	C	G	A	G	G	G	A
186	A	-	G	A	T	T	C	G	A	G	G	G	G
185	G	-	T	A	T	C	C	G	C	G	G	G	T
185	G	-	T	A	T	C	C	G	A	G	G	G	T
231	G	-	T	A	T	C	C	G	C	G	G	G	G
232	A	-	T	A	T	T	C	G	A	G	G	G	G
238	G	-	G	C	T	T	C	G	A	G	G	G	A
251	G	-	G	C	T	T	C	G	A	G	G	G	A
251	G	-	G	C	T	C	C	T	A	G	G	G	G
253	A	-	T	A	T	C	C	G	C	G	G	G	G
Active Haplotypes													
8	A	-	T	C	G	T	C	G	A	G	G	G	A
7	A	-	G	A	G	C	C	G	A	G	G	G	A
12	A	-	G	A	G	C	C	G	A	C	G	G	T
12	A	-	G	A	G	C	C	G	A	G	G	G	A
47	A	-	T	A	G	C	T	G	C	C	G	G	G
47	A	-	G	C	G	C	T	G	A	G	G	G	G
73	G	-	G	C	G	C	C	G	C	C	G	G	G
231	A	-	G	C	G	C	C	G	A	G	G	G	G
232	A	-	G	C	G	C	C	G	C	G	G	G	A
238	G	-	G	C	G	C	C	T	C	G	G	G	G
251	G	-	G	C	G	C	C	T	C	G	G	G	T
250	G	-	G	A	G	C	C	G	C	G	G	G	G
250	A	-	G	C	G	C	C	G	A	G	G	G	G

14 donörün aktif ve baskılanmış haplotipleri yukarıda gösterilmiştir. SNP'lerin lokasyonları ve isimleri tabloda yazılmıştır. Yeni kimliklendirilen SNP 7.5b, 7.5c, 7.6a, ve genotiplenmiş ve pembe ile boyanmıştır. Her SNP için heterozigot olan donörler kırmızı ve mavi harflerle gösterilmiştir. Motif-bozan SNP 7.5 sarı ile renklendirilmiştir. Aktif ve baskılanmış haplotipler göz önünde tutularak, motif-bozan SNP DA7.5 Hotspot DA'nın hotspot aktivitesini etkileyebilecek tek cis-regülatör faktördür.

P-034

A Rare Clinical Condition Apert Syndrome Associated with Autistic Spectrum Disorder

Ayşegül Bostancı¹, Esra Özerkman¹, Yeliz Cengiz², Pınar Tülay³, Mahmut Çerkez Ergören⁴

¹Medical Genetics Laboratory, Near East University Hospital, Near East University

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Near East University

³Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Near East University

⁴Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Near East University

BACKGROUND AND AIM:Apert syndrome is the most frequent form of the acrocephalosyndactyly syndromes. It has an estimated incidence of one in 65000 to 88000 newborns. There is an agreement in the literature that genetic factors play an important role in the aetiology of autism and that some congenital medical conditions have an increased prevalence rate of autism when compared to the general population.

METHODS:A three year old child with the karyotype of 46,XY and diagnosed with Apert Syndrome was directed to our clinic for delay in speech acquisition. This child is the first case of Apert Syndrome in the Island of Cyprus. Due to the mutation in fibroblast growth factor receptor 2 (FGRF2) gene, he was born with the typical phenotype of Apert Syndrome patients such as craniosynostosis and type II syndactyly, bulging and wide-set eyes, tongue thrust (anterior open-bite) and an underdeveloped upper jaw, mid-facial growth deficiency, class III malocclusion. Before coming to our clinic he had five different surgeries at the several hospitals to normalize his life and survive.

RESULTS:During Ankara Developmental Screening Inventory (ADSI) clinical assessment has been applied to his parents and also some practical directives have been asked to XY. The outcome of ADSI showed that the child might have been between 13-15 months of developmental age with more than 30% of growth retardation. As far as we present the second case of 46,XY child who was diagnosed with acrocephalosyndactyly syndromes and show strong association with autistic spectrum disorders.

CONCLUSIONS:In the future, resarchers should be to try to screen a sample of acrocephalosyndactyly cases for autistic spectrum disorders to try to clarify whether there is an association. If that association proved positive then further study of such cases could help clarify the aetiology of autistic spectrum disorders.

Keywords: Apert syndrome, Cyprus, Genetics

Apert type II hand complete syndactyly before his surgery



Chromosome 10: 121,478,334-121,598,458 location of FGFR2 gene



Apert type II hand complete syndactyly before his surgery



P-035

Parsiyel Trizomi 15q Sendromu; Vaka Sunumu

Büşra Eser Çavdartepe, Nadir Koçak, Hasan Acar

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Trizomiler insanlarda en sık görülen kromozomal anomalilerdir ve klinik olarak belirlenmiş gebeliklerin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Bunlardan trizomi 15, yaşamla bağdaşmayıp spontan abortusların %1,7'sini oluşturur. Parsiyel trizomiler komplet trizomilere göre daha hafif klinik bulgularla seyredir. 15. kromozomun parsiyel trizomisi ilk kez 1974'te rapor edilmiş olup bu durum yaşamla bağdaşabilmektedir ve oldukça nadir görülen bir kromozomal anomalidir. Bu kromozomal yeniden düzenlenme sıklıkla dengeli translokasyona sahip bir ebeveynin dengesiz segregasyon ürünü olarak ortaya çıkar. Vakaların çoğunda kırık bölgeleri 15q22 ve distalindedir. Bu raporda, 15 ve 17. kromozomlar arasında resiprokal translokasyonu olan bir annenin dengesiz segregasyon ürünü olarak ortaya çıkan parsiyel trizomi 15'li bir vaka sunulacaktır.

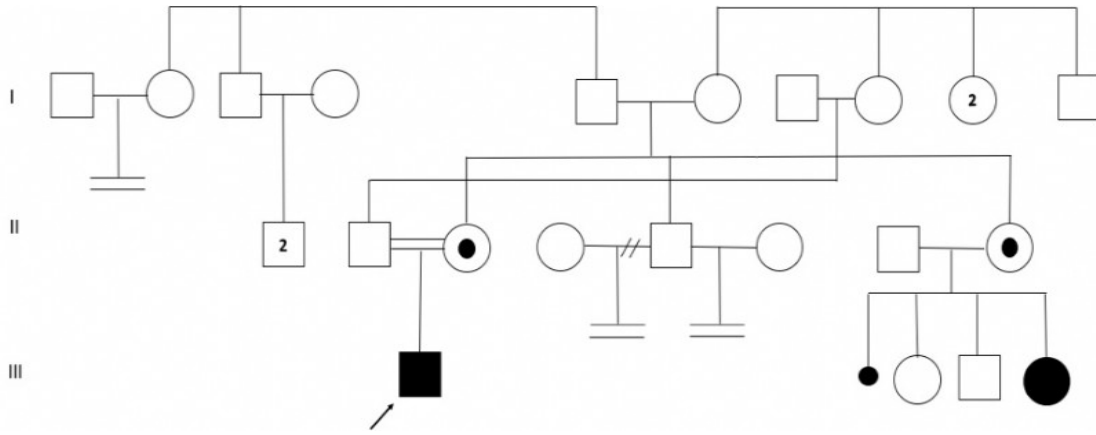
YÖNTEM:Hastadan ve ebeveynlerinden konvansiyonel sitogenetik analiz yapıldı.

BULGULAR:5 aylık erkek bebek atipik yüz görünümü nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi. Ailenin ilk çocuğu olan probandın anne ve babası 25 yaşında olup teyze çocuklarıydı. Probandımızda yapılan fizik muayenede mikrosefali, düşük kulak, yüksek damak, mikrognati, üçgen yüz yapısı, bilateral ptosis, kısa filtrum, belirgin burun yapısı, dolgun yanak, ayırık meme başı, pektus ekskavatum, araknodaktili ve ince uzun ayak yapısı saptandı. Ayrıca hipertonsitesi olan hastada sağ tarafta unilateral inguinal herni, unilateral inmemiş testis ve anal stenoz bulunmaktaydı. Ekokardiyografisinde hafif pulmoner stenoz ve patent foramen ovale tespit edildi. Aile öyküsü sorgulandığında hastamızın teyzesinin çocuğunda gelişme geriliği olduğu ve dayısının yaptığı iki evliliğinden de çocuk sahibi olamadığı öğrenildi.

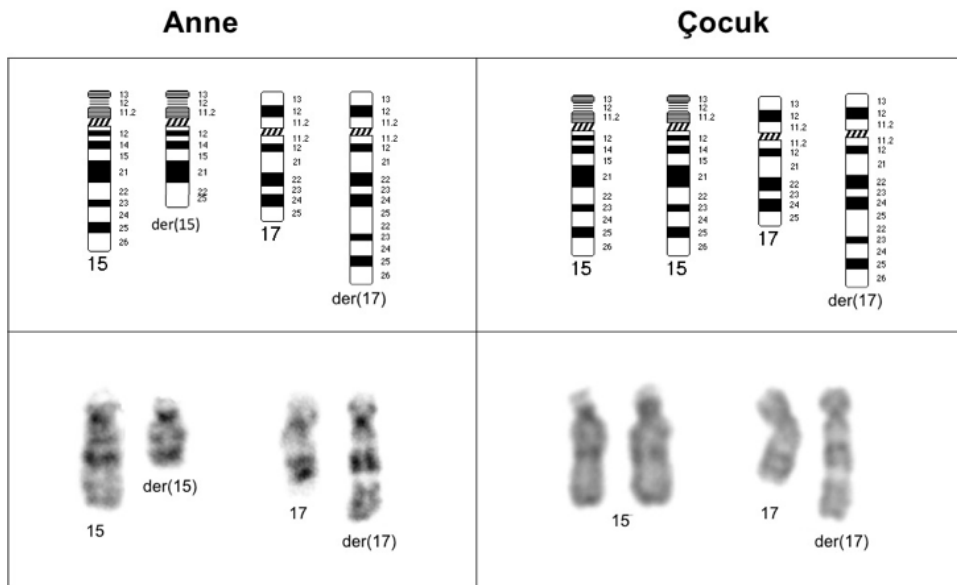
TARTIŞMA VE SONUÇ:Hastaya yapılan konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda vakamızın karyotipi 46,XY,der(17)t(15;17)(q22;q25) olarak tespit edildi. Ebeveynlerinde yapılan sitogenetik analiz sonucunda annede 46,XX,t(15;17)(q22;q25) karyotipi saptandı. Bu sonuçlara göre, probandımız translokasyon taşıyıcısı olan annenin 2:2 mayotik segregasyonunda, dengesiz segregasyon ürünü olarak kalıtılmıştır. 15. kromozom açısından parsiyel trizomik iken 17. kromozom açısından da parsiyel monozomiktir (Şekil 3). Hastamızda bulunan fenotipik özellikler şimdiye kadar raporlanan parsiyel trizomi 15 vakaları ile kısmen uyumluluk göstermekle birlikte bazı farklılıklar da barındırmaktadır. Bu farklılıkların varlığı translokasyona eşlik eden ikinci kromozom olan 17.kromozomun parsiyel monozomisi ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: parsiyel trizomi 15q, sitogenetik, dismorfizm

aile ağacı



probandımız ve annesinin yeniden düzenlenmeye katılan kromozomları



probandın fenotipik özellikleri

(A) Mikrosefali, düşük kulak, mikrognati, üçgen yüz yapısı, bilateral ptosis, belirgin burun yapısı, dolgun yanak, (B) ince uzun ayak yapısı ve (C) hipertonisite, ayrıık meme başı, pektus ekskavatum, araknodaktili

P-036

Beckwith Wiedemann Sendromlu Olgunun Klinik Bulguları Ve Moleküler Tanısı

Taner Karakaya, Mehmet Ali Söylemez, Esra Arslan Ateş, Ayberk Türkyılmaz, Hasan Şimşek, Kenan Delil, Bilge Bilgen Geçkinli, Pınar Ata, Ahmet İlter Güney, Ahmet Arman

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS, #MIM: 130650) makroglossi, makrozomi, karın ön duvar defektleri, organomegali, hemihipertrofi, hiperinsülinemik hipoglisemi nedeniyle nöbet öyküleri, renal malformasyonlar, kapiller malformasyonlar, kulak anomalileri ve embriyonel tümörlere yatkınlık ile karakterize nadir görülen, konjenital aşırı büyüme hastalığıdır. Sıklığı 1/14.000 canlı doğumdur. Olguların %85'i sporadik, %15'i ailevi geçiş göstermektedir. BWS olgularının moleküler etiolojisinden 11p15.5 bölgesinin imprinting defekti sorumludur. Olguların % 50'sinde maternal IC2 hipometilasyonu, %10'unda maternal IC1 hipermetilasyonu ve % 20'sinde paternal UPD saptanmaktadır. Olguların % 5-10'unda maternal allelde CDKN1C gen mutasyonları bulunmakta ve ailesel olgulardan sorumlu tutulmaktadır.

Bu çalışmada BWS ön tanısıyla değerlendirdiğimiz olgunun klinik ve moleküler genetik özellikleriyle sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Olgu detaylı anamnez, pedigree analizi, fizik muayene ile değerlendirilmiş ve BWS açısından IC2 bölgesi metilasyon profili MLPA yöntemi ile ortaya konmuştur.

BULGULAR:Tarafımıza dismorfik yüz bulguları, sağ gözde kolobom, KC'de hemanjiom, renal kistler nedeniyle yönlendirilen 8 yaşında kız olgunun öyküsünde prenatal ilk 2 ayda sigara maruziyeti ve birinci trimester taramasında NT artışı mevcuttu. Miadında, C/S ile 2760g (10-25p); 47cm (10-25p) doğum öyküsü olan olgu 1 yaşında sol kistik nefroma nedeniyle opere olmuş. Altı yaşında Karaciğerde hemanjiom ve splenomegali mevcutmuş, WISC-R testinde normal zeka düzeyi saptanmıştır. Olgunun başvurusunda vücut ağırlığı 97p'in üzerinde, boyu 50-75p, baş çevresi 10p'deydi. Dismorfik muayenesinde fasiyal asimetri, orta yüz hipoplazisi, widow's peak, derin yerleşimli gözler, lineer kulak memesi çizgilenmesi, bulböz burun, kalın burun kanatları, yüksek damak, mikroretrognati, kısa boyun, sol hemihiperplazi, küçük eller, brakidaktili, bacaklarda bilateral telenjektaziler mevcuttu. Olgunun karyotip analizi normal olup bu bulgularla BWS öntanısıyla yapılan 11p15.5 IC2 bölgesi metilasyon analizinde hipometilasyon paterni saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Makrozomi, karın ön duvar defekti, makroglossi gibi yüksek oranda görülen tipik bulguları taşımayan olgu Mussa ve ark.'ının yaptığı bir çalışmada 12 major kriterden 4'ünü karşıladığından BWS olarak değerlendirilmiş ve moleküler genetik çalışma ile tanısı doğrulanmıştır. Hemihipertrofi, organomegalisi ve renal anomalileri olan olgularda sık görülen bulguların yokluğunda da BWS ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: BWS, hipometilasyon, IC2

P-037

Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Alt Gruplarında, JAK2 V617F Mutasyonunun Dağılımı, Klinik ve Hematolojik Korelasyon

Huri Sema Aymelek¹, Ümmet Abur¹, Ömer Salih Akar¹, Engin Altundağ¹, Mehmet Turgut², Engin Kelkitli², Çağrı Gümüşkaptan¹, Gönül Oğur¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ VE AMAÇ:Miyeloproliferatif hastalıklar heterojen bir grup hematopoetik bozukluktur.Sitogenetik değişimlerin özgün olmadığı bu hastalıkta moleküler belirteçler sınıflamada etkin rol oynamaktadır.JAK2 V617F mutasyonunun bulunmasıyla MPH, Philadelphia pozitif kronik miyeloid lösemi dışında polisitemia vera(PV), esansiyel trombositoz(ET) ve primer miyelofibrozis(PMF) “philadelphia negatif Miyeloproliferatif Neoplazi” başlığı altında toplanmıştır. JAK2 V617F mutasyonu PV’da %95-97, ET’da ve PMF’de %50-60 oranında görülebilmektedir. Bu çalışmada ‘philadelphia negatif MPN’ olan PV, ET ve PMF’de, JAK2 V617F mutasyonu dağılımı ve mutant allel yükünün klinik ve hematolojik verilerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM:Bölümümüze Ocak 2015-Ağustos 2016 MPH ön tanısıyla başvuran hastalardan Philadelphia negatif olan 907 hasta ele alındı.Hastalar klinik temelde PV, ET ve PMF alt gruplarına ayrıldı.Tüm gruplarda JAK2 V617F mutasyon analizi yapıldı.JAK2 V617F mutasyonu pozitif olanların tüm populasyon ve alt gruplardaki dağılımları incelendi.Mutant allel yükü ve hematolojik parametreler arasındaki ilişki belirlendi.

BULGULAR:MPH ön tanısıyla gelen 907 hastanın 116’sında JAK2 V617F mutasyonu pozitifliği (%12,8). 116 JAK2 pozitif hastanın 71’i (%61) PV, 28’i(%24) ET, 18’i(%15) PMF idi. JAK2 pozitifliğinin mutant allel yükü (mutasyonun kantitatif değeri) alt gruplarda sırasıyla PV’da ortalama %59, PMF’de %59, ET’de %30 bulundu.Hastaların ortalama lökosit sayısı 10.000/ul’in platelet sayısı 300.000/ul’in üstündeydi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Tüm popülasyondaki JAK2 V617F pozitiflik oranı literatüre göre düşük (%12.8) saptanmıştı. Bu durum başvuruda klinik skorlamanın olmayışı ile açıklandı.MPH alt grubundaki JAK 2 mutasyon dağılımı literatürdeki gibi, PV’de en yüksek, ET’de PV’ye göre daha düşük, PMF’de en düşükdü. JAK2 pozitifliğinin mutant allel yükü PV ve PMF’de benzer biçimde yüksekdi; JAK2 V617F pozitiflik oranı %59 un üstünde idi. ET için ise bu oran %30’larda kaldı. PV lerin yaklaşık yarısının hafif lökositoz ve normal trombosit sayısı ile seyrettiği,%50’inde Hb 15’in üzerinde olduğu gözlemlendi.

Özetle, JAK2 V61F mutasyonunun MPH ve özelliklede PV ve ET için tanı koydurucu olduğu, kantitatif değerlerin alt grup tayini ile ilişkili olabileceği, klinik ve hematolojik parametrelerle de anlamlı korelasyon içinde bulunduğu, bölgemiz popülasyonunda da gösterilmiştir

Anahtar Kelimeler: jak2,PV,ET,PMF

P-038

Marfan Sendromun kalıtıldığı bir ailede yeni bir FBN1 mutasyonu: p.(Cys2672Arg)

Arda Çetinkaya¹, Ali Karaman¹, Mehmet Burak Mutlu¹, Taner Yavuz²

¹Tıbbi Genetik Birimi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Pediyatrik Kardiyoloji Birimi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Marfan Sendromu otozomal dominant olarak kalıtılan, toplumda 2-3/10000 sıklıkla görülen, fibrillin-1'i kodlayan *FBN1* genindeki mutasyonlarla ilişkili bir bağ dokusu hastalığıdır. Bağ dokusu sorunlarının yanında lens dislokasyonu ve aort kökünde genişlemeye neden olan ve hayatı tehdit edebilen aort yetmezliği ve aort diseksiyonu gibi komplikasyonlar da Marfan Sendromu'nda sıklıkla görülmektedir. Tanıda klinik bulguların, aile öyküsünün ve genetik analizlerin birlikte değerlendirildiği Ghent-2 tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Marfan Sendromu öntanısı ile değerlendirilen bir ailede etkilenmiş bireylerde bulunan daha önceden tanımlanmamış bir *FBN1* mutasyonu hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

YÖNTEM:Aort dilatasyonu saptanan, Marfan Sendromu öntanısıyla Zeynep Kamil EA Hastanesi Genetik Birimi'ne danışılan bir hasta ve ailesi değerlendirilmiştir. Klinik açıdan Marfan Sendromu düşünülen 2 çocukta ve sağlıklı annelerinde Sanger dizi analizi ile *FBN1* geninin dizi analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Kliniğimize başvuran hastanın aort kökü çapı ölçümü 3,52 olarak saptanırken Ghent-2 tanı kriterlerine göre sistemik skorlamada 11 (>7) puan aldı. Yapılan *FBN1* dizi analizinde hastada ve kardeşinde p.(Cys2672Arg) değişikliğine neden olan c.8014T>C değişikliği saptandı. Hastanın kardeşinin aort kökü çapı ölçümü 1,01 ve sistemik skorlamadaki puanı 2 (<7) idi. Sağlıklı annede bu değişiklik saptanmazken 38 yaşında aort diseksiyonu nedeniyle ölen babadan analiz yapılamadı. Ailede baba tarafında aort dilatasyonu olan başka bireylerin de bulunması otozomal dominant kalıtımı desteklemektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:c.8014T>C mutasyonu, *FBN1* proteininin 2672. pozisyonundaki evrimsel olarak korunmuş, disülfid bağı oluşumuna katılan bir sistemin arjinine dönüşmesine neden olarak kalsiyum bağlayan EGF-benzeri domain'deki kritik bir disülfid bağının oluşmasını önlemektedir. *FBN1* içindeki disülfid bağlarını bozan missense mutasyonların sıklıkla Marfan Sendromu'na neden olduğu daha önceden bildirilmiştir. Buna ek olarak, otozomal dominant kalıtımla uyumlu bir aile ağacı, muayene edilen etkilenmiş 1 bireyde Ghent-2 tanı kriterlerinin karşılanması ve normal populasyon veritabanlarında etkilenmiş bireylerde saptanan genetik değişikliğin daha önceden bildirilmemiş olması, c.8014T>C değişikliğinin Marfan Sendromu'ndan sorumlu bir mutasyon olduğunu göstermektedir. Ghent-2 kriterlerine göre tanı almayan ancak c.8014T>C mutasyonunu için heterozigot olan kardeş ise medikal takibe alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fibrillin, *FBN1*, Marfan Sendromu, aort dilatasyonu

P-039

Parsiyel Trizomi 1q Sendromu:Mozaik bir olgu

Mine Balasar¹, Özgür Kırbıyık², Haluk Yavuz³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ VE AMAÇ:Parsiyel trizomi 1q sendromu oldukça nadir bir hastalıktır. Literatürde sınırlı sayıda hasta bildirilmiştir. Genellikle dengesiz kromozomal translokasyonlar sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Bu nedenle mevcut fenotipin translokasyona karışan kromozomlardan hangisinden kaynaklandığını belirlemek zor olmaktadır. Ayrıca bildirilen olguların duplike olan segmentleri de farklılık göstermektedir. En sık 1q41-qter bölgesinin duplikasyonu bildirilmiştir.

Bu çalışmada mozaik yapıda parsiyel trizomi 1q sendromlu bir olgu sunulmuştur.

YÖNTEM:Hastaya klasik sitogenetik analiz ve DNA mikroarray analizleri uygulanmıştır.

BULGULAR:Epilepsi nedeniyle hastanemize başvuran 14 aylık erkek olguda dismorfik yüz görünümü ve büyüme gelişme geriliği tespit edildi. Akriba olmayan anne-babadanın 2. çocuğu (G2P2Y2) olarak dünyaya gelen olgunun sağlıklı bir kız kardeşi olduğu öğrenildi. Prenatal öyküde anormallik yoktu. Miadında NSVY ile hastanede 3200 gr. ve siyanotik olarak doğan olgunun gelişim basamakları geri idi. Kardiyolojik muayenede geniş sekundum ASD'si olduğu öğrenildi. Postnatal öyküde idrar yolu enfeksiyonu, sağ inguinal herni operasyonu ve gelişimsel kalça displazisi nedeniyle 2 ay atel kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede boy 3-10 p, kilo ve baş çevresi 3p'in altında, yüksek alın saç çizgisi, frontal kabarıklık, hipertelorizm, seyrek kaşlar, basık burun kökü, derin yerleşimli gözler,küçük ağız,ince üst dudak, mikro-retrognati,ayak parmaklarında üst üste binme görünümü mevcut idi. Beyin MR, renal USG normaldi. Tekrarlayan epilepsi atakları bildirilmişti. Dış merkezde yapılan karyotip analizi 46, XY olarak raporlanmıştı.

Hastanın DNA mikroarray sonucu arr[hg19]1q32.11q41(199,083,721-217,096,280)x3 olarak belirlendi. 1q32.1-1q41 bölgesinde 131 gen içeren yaklaşık 18 Mb büyüklüğünde duplikasyon olduğu tespit edildi. Olguya kendi genetik laboratuvarımızda klasik sitogenetik analiz yapıldığında bu bölgenin duplikasyonu açısından %20 mozaiklik [46,XY, dup(1)(q32.1q41)(10)/46, XY(40)] olduğu tespit edildi. Ebeveyn karyotipleri normaldi. Aileye genetik danışma verildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatürde 1q bölgesinde değişken boyutlarda duplikasyonu olan vakalar bildirilmektedir. Ancak genellikle bu durum dengesiz translokasyon ürünü olarak başka kromozomların da işe karıştığı olgularda görülmektedir. Pür 1q32.1-q41 bölgesinde duplikasyon içeren vaka sayısı çok azdır. Ayrıca bilindiği kadarıyla mozaik olgu literatürde tanımlanmamıştır.

Bu nedenle olgumuz literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: 1q duplikasyonu,epilepsi, mozaiklik

P-041

miRNA Gene Expressions Alter According to The Localization and Stage of Gastric Cancer

Murat Polat¹, Murat Kara², Onder Ozcan¹, Esin Sakalli Cetin³, Ozgur Ilhan Celik⁴, Ahmet Korkut Belli¹

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mugla Sitki Kocman University, Mugla/Turkey

²Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mugla Sitki Kocman University, Mugla/Turkey

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Mugla Sitki Kocman University, Mugla/Turkey

⁴Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Mugla Sitki Kocman University, Mugla/Turkey

BACKGROUND AND AIM:Gastric cancer comprises 10% of all cancers in the world and is rarely seen before the age of 30. Different genetic interactions or molecular changes have been described in the pathogenesis of the disease. miRNAs play critical roles in various biological processes like cell proliferation, apoptosis, and stem cell division. The aim of this study is to investigate the relationship between miRNA gene expressions and the clinic and pathologic features of gastric cancer.

METHODS:64 patients with gastric cancer diagnosed consecutively in our pathology laboratory and 30 consecutive participants with normal gastric tissue, as a control group, were included in our study. Total RNA was obtained from paraffin blocks of normal and cancerous gastric tissue samples. miRNA expressions levels were worked on by using real time-PCR method.

RESULTS:miR-331 was downregulated in the stage 2 patients and the rest of the miRNAs were significantly upregulated ($p < 0.001$). All miRNAs were significantly upregulated in the stage 3a patients ($p < 0.001$). In the antrum localized tumors, miR-107, -126, -150, -192, -202, -218, and -331 were significantly upregulated, whereas miR-21 and -215 were statistically downregulated ($p < 0.05$). In the cardia localized tumors, miR-21 ($p > 0.05$) and miR-215 ($p < 0.05$) were downregulated, and miR-107, -126, -150, -202, and -218 were upregulated ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS:**Expressions of miRNAs in gastric cancer were significantly different according to the localization and stages of the disease in our study. These findings suggested that there may be different gastric cancer pathogenesis in different localizations and stages.

Keywords: gastric cancer, miRNA, genetics, oncology,surgery,gastroenterology.

P-042

FGF-2 ve MGF Büyüme Faktörlerinin Nöral Kök Hücre Proliferasyonundaki Rollerinin In Vitro Araştırılması

Sarya B. Tunç, Tuğba Aydınтуğ, Selçuk Sözer Tokdemir, Kenan Ateş

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Bugüne dek yetişkin nörogenezi ve Nöral Kök Hücre (NKH) biyolojisi alanlarında çok sayıda çalışma yapılmasına ve pek çok bilgi elde edilmesine rağmen, NKH'leri proliferasyona uğratan mekanizmalar ve bu mekanizmalarda rol oynayan etken ve uyaranlar henüz yeterince açığa çıkarılamamıştır. Bu mekanizmalarda değişik sinyal yolları ve büyüme faktörlerinin etkisinin olduğu bilinmektedir. Mechano Growth Factor (MGF) ve Basic Fibroblast Growth Factor (FGF-2) de bunlara örnektir.

Bu çalışmayla yetişkin nörogenez mekanizmalarının daha iyi anlaşılması; nörogenez ve nörorejenerasyon bilgisine katkılar yapmak hedeflenmektedir. Hipokampal kökenli NKH'lerin proliferasyon mekanizmalarında rolleri olan, büyüme ve nörotrofik faktör genlerinin kodladığı MGF ve FGF-2 peptidleri, NKH'lere ayrı ayrı ve birlikte muamele edilmiş ve bu büyüme faktörlerinin NKH proliferasyonu üzerindeki etkisi her bir faktörün kendi rollerinin yanında kombinasyonlarının sinerjistik bir ilişki içine girip girmedikleri de araştırılmıştır.

YÖNTEM:Hücre hattı olarak sıçanlardan izole edilen Hipokampal NKH'ler kullanılmıştır. Hücre kültürü ortamında yetiştirilen NKH'lere MGF ve FGF-2'den oluşan sitokinler ayrı ayrı ve birlikte olacak şekilde uygulanarak hücrelerin 1., 3. ve 7. gündeki etkileri incelenmiştir. Hücreler toplanmadan 1 saat önce bir Timin analogu olup, yeni sentezlenen DNA'da Timin yerine yerleşip DNA'nın işaretlenmesine ve böylece yeni oluşan hücrelerin kuantifiye edilmesine olanak sağlayan Bromodeoxyuridine (5-bromo-2'-deoxyuridine, BrdU) ile muamele edilmiş akabinde de anti-BrdU antikoru ile boyanarak akım sitometri cihazında değerlendirilmiştir.

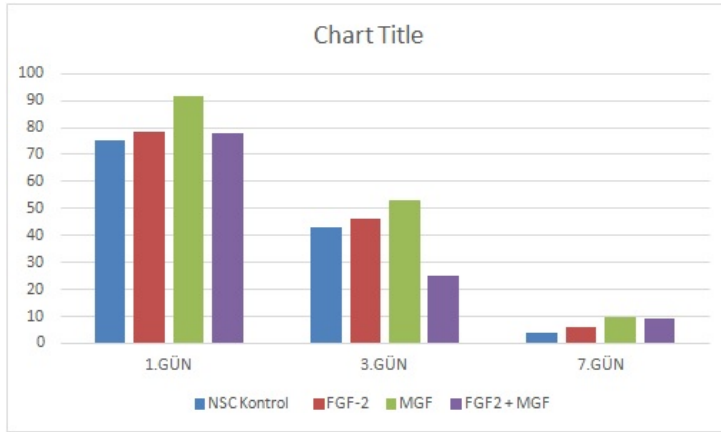
BULGULAR:MGF ve FGF-2 ile muamele edilen NKH'ler, sitokinlerle muamele edilmemiş olan kontrol NKH'lere göre anlamlı olarak daha fazla proliferere olmuştur. Özellikle 1., 3. ve 7. günlerde MGF'in NKH'lere kattığı proliferasyon oranı FGF-2 ve MGF+FGF-2'e göre daha fazladır. FGF-2'nin etkisi ise MGF'e oranla daha azdır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu çalışma MGF ve FGF-2'in yetişkin nörogenez ve nörorejenerasyonundaki rolleri hakkında bilgi vermektedir. Özellikle MGF'in NKH proliferasyonu üzerinde göstermiş olduğu bu etki literatürde bilgimiz dahilinde ilk kez

gösterilmiştir. Bunun sonucunda nörogenez-nörorejenerasyon gerektiren beyin dokusu patolojilerine köklü ve kalıcı tedavilerin geliştirilmesi yönünde kapıların açılması ya da bu doğrultuda yeni düşüncelerin ortaya çıkması olasılığı oluşabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Nöral Kök Hücre, Nörogenez, Nörorejenerasyon, Nörotrofik Faktörler, FGF-2, MGF

Tablo



FGF-2 ve MGF ve FGF-2+MGF'in 1.,3., ve 7. gunlerdeki proliferasyon oranlari

P-043

The Relation between Micropenis in Childhood and CAG with GGN Repeat Polymorphisms in the Androgen Receptor Gene

Esra Tuğ¹, Sezen Güntekin Ergün¹, Mehmet Ali Ergün¹, Fatma Nihal Dilek², Ferda Emriye Perçin¹

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara/Turkey

²Diyarbakir Maternity and Child Health Hospital, Diyarbakir/ Turkey

BACKGROUND AND AIM:In micropenis cases accompanied with external genital abnormalities such as hypospadias or ambiguous genitalia, infertility and spermatogenic failures have been reported to correlate with AR gene CAG and GGN repeat polymorphisms. CAG and GGN repeat polymorphisms vary according to ethnic origin. Therefore, in this study, we aimed to investigate the relation between CAG and GGN repeats in AR gene with development of penis size in boys with micropenis.

METHODS:A total of 24 Turkish boys with micropenis (less than -2.0 SD) and 64 healthy controls who had normal basal serum gonadotropin levels were examined. Genotyping was performed by direct sequencing of DNA from patients and controls after PCR amplification for CAG/GGN repeat motifs of exon 1 in the AR gene.

RESULTS:The distribution of CAG and GGN repeat lengths in our cases and controls was within the normal range, and CAG and GGN repeat lengths in the boys with micropenis did not significantly differ from the controls.

CONCLUSIONS:The CAG repeat length in the AR gene constitutes one of multiple genetic factors relevant to the development of micropenis, and the expansion of the CAG repeat length can be detected as likely modifying factor in some patient populations but not in other patient populations. Also, the interactions of other genes that may be involved in the development of micropenis with CAG and GGN repeats have to be taken into consideration.

Keywords: Micropenis, AR gene, CAG and GGN repeats

P-044

A Case With Beckwith–Wiedemann Syndrome And The Loss Of Methylation In KCNQ1OT1 Gene

Recep Eröz¹, Mustafa Doğan¹, Refika Yıldız²

¹Department of Medical Genetics, Duzce University, Duzce, Turkey

²Department of Pediatrics, Duzce University, Duzce, Turkey

BACKGROUND AND AIM: Beckwith–Wiedemann syndrome (BWS, OMIM #130650) is an imprinting disorder characterized by abdominal wall defects, macroglossia, variable association of overgrowth, hemihypertrophy, cancer predisposition, renal malformations and ear anomalies.

A girl was presented with clinical findings to contribute genotype–phenotype correlations studies on BWS.

METHODS: The methylation analysis for KCNQ1OT1 gene was performed and the loss of methylation has been identified in KCNQ1OT1 gene.

RESULTS: Our case was born at 36 weeks gestation with a birth weight of 2.8 kg (50-75p) by cesarean section due to the detection of intrauterin omphalosele during routine ultrasound checks from a 40 years old mother and she had four healthy siblings. Our case is a result of spontaneous pregnancy and there was no family history about BWS. After the examination of the patient, it was observed that she had umbilical cord hernia, macroglossia, anterior ear lobe creases, neonatal hypoglisemia and hypothyroidy.

CONCLUSIONS: The 11p15.5 gene cluster is functionally divided in two domains. Domain 2 also known as IC2 and centromeric domain contains three imprinting genes of CDKN1C, KCNQ1 and KCNQ1OT1. In approximately 50% of the cases, the molecular defect consists of methylation loss of IC2 (IC2-LoM).

According to the genotype–phenotype correlations studies on BWS, it was reported that patients with IC2-LoM display the lowest incidence of renal anomalies and cancer occurrence. Preterm birth and postnatal overgrowth are common in patients with IC2-LoM. Umbilical hernia is associated with centromeric defects being present in %20. In patients with IC2-LoM, half of cases have no hypoglycemia and 20% persistent. Our case was not a preterm and didn't have macrosomia at birth but macroglossia, anterior ear lobe creases, umbilical cord hernia was present. Remarkably our patient had persistent hypoglycemia persist within five days. Our case had hypothyroidy which is a rare finding with BWS.

Keywords: Beckwith–Wiedemann Syndrome, KCNQ1OT1 gene, Loss Of Methylation

P-045

A Case With Steroid 11b-Hydroxylase Deficiency And A Novel Missense Variant (c.890C>T) In The Exon 5 Of CYP11B1 Gene

Recep Eröz¹, Mustafa Doğan¹, Semih Bolu², İlknur Arslanoğlu², Nefise Arıbaş Öz³

¹Department of Medical Genetics, Duzce University, Duzce, Turkey

²Department of Pediatric Endocrinology, Duzce University, Duzce, Turkey

³Department of Pediatrics, Duzce University, Duzce, Turkey

BACKGROUND AND AIM: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is one of the most common autosomal recessive inherited endocrine diseases and occurs due to defect in one of the cortisol coding genes. Steroid 11b-hydroxylase (P450c11) deficiency is the second most common form of CAH and can be presented during childhood or adolescence. The aim of this study is to present a family with Steroid 11b-hydroxylase deficiency and a novel missense variant in CYP11B1 gene.

METHODS: All nine exons (1-9) of CYP11B1 gene were amplified by PCR and sanger sequencing was performed in our patient and her family members. Routine biochemical and urine analysis were performed and radiological evaluation was carried out.

RESULTS: We reported a 11-year-old girl of Turkish origin, born of consanguineous parents, with CAH due to 11-beta-hydroxylase deficiency. After the investigation of the patient with premature adrenarache, 46,XX karyotype, elevated serum 11-deoxycortisol(76.29 ng/ml) and 17-OH progesterone(4.6 ng/ml) were detected. Molecular analysis revealed that she was homozygous for a C to T transition at position 890 of the coding sequence (c.890C>T) that led to change from Alanin to Valine in the amino acid at position 297 (p.A297V). This is a novel missense variant in the coding region in exon 5 of CYP11B1 gene. The results showed that in addition to the proband, her brother and her parents carried this mutation in one allele, so they are found to be a carrier for this variant.

CONCLUSIONS: To the best of our knowledge, this is the first report of this alteration in the literature. According to the Mutation Taster, this alteration seems to be a polymorphism but according to PolyPhen-2 bioinformatics programs this alteration seems to be probably pathogenic. We may be obtained more information about the mutation when the number of clinically identified cases are increased.

Keywords: 11b-Hydroxylase Deficiency, Congenital adrenal hyperplasia, CYP11B1

P-046

Three families with Hereditary Multiple Exostosis and two new mutations in the EXT1 gene

Recep Eröz¹, Mustafa Doğan¹, Cemal Güler²

¹Department of Medical Genetics, Duzce University, Duzce, Turkey

²Department of Orthopedics, Duzce University, Duzce, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Hereditary multiple exostoses (HME) are characterized by growing of multiple osteochondromas. HME can be diagnosed by clinical and radiological evaluation and validated by molecular studies. We report five cases from three unrelated families with HME phenotype

This study extends the known mutational spectrum of EXT1 and contribute for understanding the genetic basis of HME and for further applications of genetic counseling and prenatal diagnosis.

METHODS:In our study five cases from three unrelated families with multiple osteochondromas were investigated by sanger sequencing analysis of the all coding exons of EXT1

RESULTS:Radiographic imaging revealed that index of first family had multiple exostosis on his tibia, scapula and 8,9,12th costa and he had a new p.Lys603*(c.1806_1807insT) heterozygote mutation on exon 9 in EXT1 gene constitute the stop codon.

Index of second family had similar radiological findings with first family, he had exostosis on his scapula and costa(6th) too. Differently he had exostosis both sides of the humerus and his molecular analysis of EXT1 showed a known p.Leu490Argfs*9 (c.1469delT) heterozygotes deletion mutation on exon 6.

Mutation analysis of third family revealed c.1165-2A>G heterozygotes in the EXT1 gene. This variant which is identified in intron 3, according to the Mutation Taster, alter the normal splicing.Three members of third family were found to carry this variant.

CONCLUSIONS:The most serious complication of HME is malignant transformation, malign conversion rates approaching 5% in the literature. Axial sites especially ribs, scapula, spine, pelvis bones are more exposed to malignant transformation. It should be kept in mind that these patients are need to be checked more frequently.

Keywords: multiple exostosis, EXT1, sanger sequencing

P-047

Two Sisters With Phenylketonuria and Central Precocious Puberty

Mustafa Doğan¹, Semih Bolu², Recep Eröz¹, Gülden Ak³, Aydeniz Aydın Gümüş¹, İlknur Arslanoğlu²

¹Department of Medical Genetics, Duzce University, Duzce, Turkey

²Department of Pediatric Endocrinology, Duzce University, Duzce, Turkey

³Department of Pediatrics, Duzce University, Duzce, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disease caused by deficient activity of Phenylalanine Hydroxylase (PAH), the enzyme which metabolizes Phenylalanine to Tyrosine. True central precocious puberty(CPP) can be defined as true puberty, mediated by the hypothalamus, with the onset of secondary sexual characteristics before the age of eight in girls and nine in boys.

We presented two sisters one was 3 and the other was 6 year old both having PKU with central precocious puberty which was a very rare combination for contribution to the literature.

METHODS:Sequence analysis of the PAH gene were performed in our two patients and the high phenylalanine levels were observed in the neonatal period. Because they were followed with premature thelarche in endocrinology clinic, their pituitary MRI and abdominal USG were done.

RESULTS:According to analysis results, both sisters have been found to carry p.Thr81Asn (c.242C>A) mutation in exon 3 and p.Ala300Ser (c.898G>T) mutation in exon 8 of the PAH gene as compound heterozygotes form. So the same analysis was performed their parents and it was detected that their father had a heterozygous p.Thr81Asn mutation and mother had a heterozygous p.Ala300Ser mutation. These two missense mutations identified disease associated previously in the literature.The results were consistent with PKU. Although there were no pathology in their pituitary MRI, their uterine and ovarian sizes were found to be increased in abdominal ultrasound and FSH and LH levels were higher than normal.

CONCLUSIONS:Central precocious puberty and PKU are two rare conditions. To the best of our knowledge there were only three cases reported before having PKU with, precocious puberty in the literature. High phenylalaninemia levels were associated as potential trigger for CPP in PKU patients but more studies are needed to confirm this relationship. We presented two patients with clinical and laboratory findings for contribution to the literature.

Keywords: Central Precocious Puberty, phenylalaninemia, phenylketonuria, sanger sequencing

P-048

A 16-Year-Old Boy With Neurofibromatosis Type 1 And Noonan-Like Features

Mustafa Doğan¹, Recep Eröz¹, Semih Bolu², İlknur Arslanoğlu², Hüseyin Yüce¹, Zeynep Köder³

¹Department of Medical Genetics, Duzce University, Duzce, Turkey

²Department of Pediatric Endocrinology, Duzce University, Duzce, Turkey

³Department of Pediatrics, Duzce University, Duzce, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Neurofibromatosis–Noonansyndrome (NFNS) is a rare autosomal dominant disorder which combines neurofibromatosis type 1 (NF1) features with Noonan syndrome. NFNS is most commonly associated with NF1 gene mutations, phenotypic overlap can be explained by the involvement of the RAS-MAPK pathway (mitogen-activated protein kinase) in both disorders.

There are not many cases with NFNS syndrome in the literature and so we presented this case with clinical and molecular findings for contributing to the literature. Genetic analysis provides evidence for prenatal diagnosis and better genetic counseling.

METHODS:All exons of NF1 gene and PTPN11 gene were amplified by PCR and sanger sequencing was performed in our patient. Routine biochemical analysis and clinical evaluation were performed

RESULTS:We report the a 16-year-old boy with Neurofibromatosis type 1 with Noonan-like features which is called NFNS syndrome is presented. Sequence analysis of the PTPN11 gene for Noonan syndrome revealed no mutation; but a heterozygous NF1 point mutation c.7308_7309delTA in exon 49, creating a premature stop codon (p.His2436Glnfs*8), had been demonstrated.

CONCLUSIONS:This mutation has been described with a NF1 phenotype before but hasn't been described with NFNS phenotype so far. Because there arent many cases with NFNS syndrome in the literature, we thought that the present case with clinical and molecular findings can contribute the important knowledge for the literature.

Keywords: Neurofibromatosis–Noonan syndrome, NF1, Noonan-Like Features, RAS-MAPK pathway

P-049

A Mosaic Turner Syndrome with Unbalanced Translocation

Mustafa Doğan¹, Recep Eröz¹, Hüseyin Yüce¹, Aydeniz Aydın Gümüş¹, Fatih Kurt²

¹Department of Medical Genetics, Duzce University, Duzce, Turkey

²Department of Pediatrics, Duzce University, Duzce, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Patients with Turner syndrome are generally characterized by having short stature with sexual undevelopment. Some abnormalities, such as webbed neck, renal malformations (45%) and cardiac defects (10%) are accompanied. The intelligence of these patients is generally normal. The most common karyotype in Turner syndrome patients was 45,X (50.7%), followed by 45,X/46,XX (10.8%), 46,X,i(Xq) (10.1%) and 45,X/46,X,i(Xq) (9.5%).

In this study, we aimed to mention about a 13-year-old girl who had a rare cytogenetic karyotype consistent with mosaic Turner Syndrome with unbalanced translocation.

METHODS:After the physical examination karyotype analysis was done to the patient who was referred to our clinic because of having short stature and amenorrhea. Routin biochemical evaluation and radiological evaluation of the case were done. In the next step, subtelomeric FISH analysis was performed.

RESULTS:Karyotype analysis was revealed 46,X,der(X),t(X,X)(p11.2;q22)[29]/45,X[21] with the patient who had short stature, underdeveloped secondary sex characteristics and amenorrhea. She had also mild mental retardation.Unbalanced translocation for the region p11.2 and q22 of the X chromosomes was observed in 29 metaphases of the viewed a total of 50 metaphases. In addition with Monosomy X was detected in 21 metaphases. Her body mass index was 31.9 and she had excessive weight problems. Abdominal USG and cardiac echocardiography were normal.

CONCLUSIONS:The subtelomeric FISH analysis was performed and the deletion of pter region and trisomy of qter region of the X chromosome were detected. Her parents' chromosome analysis were not completed yet. Our case with rare cytogenetic karyotype was presented with clinical findings for contribution to the literature.

Keywords: t(X,X)(p11.2;q22), Mosaic Turner Syndrome, translocation

P-050

5q14.3 Delesyonlu Yeni Bir Olgu

Serdar Mermer, Gülsüm Kayhan, Ferda Emriye Perçin

Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Kromozom 5q14.3 delesyon sendromu mental-motor retardasyon, epilepsi ve beyin anomalileri ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bazı hastalarda hipotoni, kolobom, işitme kaybı, kapiller arteriovenöz malformasyon gibi bulgular da bildirilmiştir. Burada nadir görülen bulguların eşlik ettiği 5q14.3 delesyonlu yeni bir olgu sunulmaktadır.

YÖNTEM:Epilepsi, entelektüel yetersizlik, otistik bulgular, nedeni bulunamamış uzun süreli kusma, kriptorşidizm, mikropenis ve çok sayıda kapiller hemanjiomu olan 8,5 yaşındaki erkek hastaya kromozom analizi ve Agilent 8x60K ISCA array-CGH ile moleküler karyotipleme yapıldı.

BULGULAR:Kromozom analizi normal olarak değerlendirilen hastanın array-CGH analizinde 5q14.3 bölgesinde 5,46 Mb'lık delesyon saptandı (arr[hg19] 5q14.3(86672700-92141403)x1dn).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Kromozom 5q14.3 delesyon sendromunun majör bulgularından olan ve hastamızda da görülen epilepsi, entelektüel yetersizlik ve otistik davranış bulgularının, delesyon bölgesinde yer alan MEF2C geninin haploid yetersizliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bir diğer bulgu olan kapiller hemanjiomdan ise p120-Ras GTPase-activating proteinini kodlayan RASA1 geninin delesyonu sorumludur. Ayrıca olgumuzda epileptik nöbetlerin yanı sıra nedeni açıklanamamış uzun süreli kusma ve hipotonisitenin oluşu, mitokondrial hastalık kliniğini de akla getirmektedir. Daha önce benzer bulguları olan 5q14.3 delesyonlu bir olgu bildirilmiş ve mitokondriyal elektron transport zincirinde görevli sitokrom c oksidaz subünitini kodlayan COX7C genindeki kaybın bu bugulara yol açmış olabileceği belirtilmiştir. Hastamızdaki delesyon bölgesi COX7C genini içermemekte ancak delesyon bölgesine olan yakınlığı, pozisyonel etki ihtimalini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu konunun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: 5q14.3 delesyonu, kapiller hemanjiom, RASA1, COX7C

P-051

Investigation on potential roles of centrosomal protein Ccdc124 in DNA damage response

Pelin Telkoparan Akıllılar¹, Defne Bayik², Uygur Tazebay³

¹Department of Medical Biology, Yüksek İhtisas University, Ankara, Turkey

²Cancer Research National Cancer Institute, Frederick, Maryland, US

³Department of Molecular Biology and Genetics, Gebze, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Human body is constantly exposed to a variety of genotoxic insults that affect the maintenance of genome stability and, the loss of this stability causes DNA damage, mutations, cancers and developmental disorders. DNA damage can also affect centrosome number and activity. Recent studies show that a growing number of G2/M checkpoint regulator and DNA repair proteins have been found in the centrosome under stress free conditions. They suggest that centrosome has an important role in DNA repair function. In our previous studies, we identified that at the sub-cellular level Ccdc124 is localized at centrosome and midbody depending on stages of cell cycle.

The reason of choosing this topic in our study is that the relation between centrosome and DNA damage response is not completely understood and the possibility of the issue when Ccdc124 is localized centrosome and midbody controls cells division; on the other hand, it could be a novel regulator protein on G2/M checkpoint control.

METHODS:Amino acid sequence of the Ccdc124 was identified by using Genome Browser database at the University of California Santa Cruz and Post-translational modifications were predicted by using NetPhos. MCF-7 (breast cancer cell line) cells were treated with different concentrations of DNA damaging reagents a dose and time dependent manner.

RESULTS:Our preliminary data and bioinformatic analysis results suggest that Ccdc124 could be targeted by phosphoinositide-3-kinase related protein kinase (PIKK.) Treatment of MCF-7 cells in a dose- and time- dependent manner with DNA damaging reagents clearly affects the localization of Ccdc124 protein.

CONCLUSIONS:These studies suggest that DNA damaging reagent treatments leads accumulation of Ccdc124 protein in nuclear area of the cancerous MCF-7 cells. Data that obtained in accordance with the effect of a centrosome protein Ccdc124 on DNA damage response will give a new perspective on the relationship between centrosome and DNA damage repair.

Keywords: Centrosome, DNA damage response, Ccdc124, PIKK protein kinase family

P-052

Array CGH ve konvansiyonel sitogenetik analizde terminal delesyonun eşlik ettiği inverted duplikasyon: Parsiyel trizomi 2p sendromlu olgu

Abdullah Sezer, Pelin Özyavuz Çubukçu, Gülsüm Kayhan, Mehmet Ali Ergün, Meral Yirmibeş Karaoğuz

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

GİRİŞ VE AMAÇ:Mental ve motor gerilik, belirgin ve yüksek alın, basık burun kökü, epilepsi gibi klinik bulguların eşlik ettiği parsiyel trizomi 2p sendromu nadir görülmektedir. Bu çalışmada da büyüme gelişme geriliği ve epilepsi nedeniyle refere edilen parsiyel trizomi 2p tespit edilen olgunun genetik analiz sonuçları, klinik bulguları ve bunlarla ilişkili olası genler tartışılmaktadır.

YÖNTEM:Olgu ve ebeveynlerine G-Bantlama tekniği kullanılarak sitogenetik analiz yapılmıştır. Olguda belirlenen de novo kromozomal değişimdeki kayıp ve kazançların analizi için array CGH (8X60K ISCA) yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR:De novo inverted duplikasyon (2p25.3p23.2 ve 28.1 Mb'lık); SOX11, MYT1L, SNTG2 ve DNMT3A genlerinin dublikasyonları ve terminal delesyon (2p25.3 ve 1 Mb'lık)

46,XY,dup(2)(p24p25.2).ish der(2)(p25.3-,q37.3+)(Pvys220B-,Pvys221B+).arr[hg19] 2p25.3p23.2(1155607-29301579)x3,2p25.3(17019-1071862)x1 dn

TARTIŞMA VE SONUÇ:İkinci kromozomun terminal bölgesinin delesyonunu ile birlikte olan 2p23-pter inverted dublikasyonunun sonucunda oluşan trizomilerinin en belirgin klinik özellikleri, mental - motor gerilik, tipik yüz bulguları, kardiyak anomaliler ve epilepsidir. Sonuç olarak olgumuzda, mental ve motor gerilik ile ilişkili SOX11, MYT1L, DNMT3A genlerinin, nöronal gelişim ile ilişkili olan SNTG2 geninin dublikasyonunun saptanmış olması ve 2. kromozom dışında farklı bir kromozomda kayıp ve kazanç bulunmaması, parsiyel 2p23.2-p25.3 trizomisinin klinik bulgularının tanımlanması açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: parsiyel trizomi 2p, sitogenetik, array CGH

P-053

LGMD Tanılı Hastalarda *CAPN3* ile *DYSF* Geninde Yeni Mutasyon ve Ekzom Dizilemenin Tanıdaki Faydası

Mehmet Burak Mutlu¹, Hatip Aydın², Ali Karaman¹, Yavuz Bayram³, James R. Lupski⁴

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

³Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁴Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

GİRİŞ VE AMAÇ:Limb girdle müsküler distrofiler (LGMD) proksimal kaslarda simetrik olarak ilerleyen kas güçsüzlüğünün görüldüğü, klinik ve genetik heterojenite ile karakterize olan kalıtsal kas hastalığı grubudur. LGMD ilk olarak 1953 ve 1954 yıllarında Stevenson ve Walton tarafından tanımlanmıştır. LGMD'nin genetik olarak 1995'te kalıtım paternine göre sınıflandırılması yapılmıştır. Otozomal dominant LGMD1 ve otozomal resesif LGMD2 olarak gruplandırılmaktadır. Bugüne kadar LGMD'nin 32 farklı genetik formu saptanmıştır (8 otozomal dominant [LGMD1A-1H] ve 24 otozomal resesif [LGMD2A-2X]). Kas hastalıklarının klinik ve genetik heterojeniteye sahip olması ve konvansiyonel yöntemlerle kesin tanıya yönlenelememe tanı sürecinde belirsizliğin uzamasına neden olmaktadır. Mutasyon analizine yönelik klasik Sanger sekanslama yöntemiyle tanısı konulamamış vakalara yaklaşım zaman ve maliyet açısından zorluklar yaşatmaktadır. Bu çalışmada genetik ve klinik heterojeniteye sahip hastalık gruplarında tanı aşamasında WES (whole exome sequencing-tüm ekzom dizileme) yönteminin sağladığı faydayı göstermek amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü'nde müsküler distrofi ön tanısı ile takip edilen 17 ve 29 yaşlarında iki erkek hastadan WES yöntemi ile mutasyon analizi gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR:Çalışmamızda ilk hastada *DYSF* geninde (NM_001130982; c.3804delA; p.Ala1268fs; g.chr2:71827836_CA>C) frame shift delesyon saptanmıştır. Diğer hastada ise *CAPN3* geninde (NM_024344; c.689A>G; p.Asp230Gly; g.chr15:42681182_A>G) homozigot missense variant saptanmıştır. Hastanın anne ve babasının *CAPN3* geni dizilemesi sonucu aynı değişiklik için heterozigot oldukları gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hastalarda da tespit edilen mutasyon LGMD ile ilişkili daha önce tanımlanmamış değişikliktir. Bulunan bu değişiklikler in siliko değerlendirme araçlarına

(SIFT, Polyphene) göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Bu değişikliğin veri tabanlarında (dbSNP, Baylor College of Medicine Internal Exome Database, 1000 genomes project (<http://www.1000genomes.org>), NHLBI GO Exome Sequencing Project (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) (<http://drupal.csc.unc.edu/aric/>)) daha önce bildirilmediği gösterilmiştir. Günümüze kadar, LGMD ile ilişkili birçok mutasyon tanımlı olup, bulunan bu değişiklikler de literatüre yeni mutasyonlar olarak sunulmuştur. Ayrıca heterojenite içeren hastalık gruplarında WES'in tanı koymada sağladığı yarar gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: CAPN3, DYSF, LGMD, WES

P-054

İzole TSH Eksikliği Olan 2 Olguda TSHB Geninde Yeni Mutasyon

Bayram Özhan¹, Özlem Anlaş², Bilge Sarıkepe², Nur Semerci²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli

GİRİŞ VE AMAÇ:Konjenital hipotiroidi, 1/4000 canlı doğumda bir görülür ve önlenebilir zeka geriliğinin en yaygın nedenlerindedir. Çoklu hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte görülen santral konjenital hipotiroidi, bazen izole TSH eksikliğine bağlı olarak gelişir ve 1/65.000 canlı doğumda görülme sıklığıyla çok daha nadirdir. TSHB(Tiroid Stimulating Hormon Beta) geni TSH'nin hormona özgü beta alt grubunu kodlamaktadır. Bu genin mutasyonları TSH eksikliğine bağlı santral konjenital hipotiroidiye neden olmaktadır. Tanı ve tedavisi geciken olgularda ağır mental retardasyon, büyüme ve gelişme geriliği görülmektedir.

YÖNTEM:İzole TSH eksikliği nedeniyle tarafımıza refere edilen 16 yaş kız hasta ve ailesine TSHB geni dizi analizi yapıldı.

BULGULAR:Hastanın fizik muayenesinde boyu 96cm(<-3 SDS(-10.45)), kilosu 26kg(-7,46 SDS), baş çevresi 54cm(-1.35 SD), anemik görünüm, kuru ve ödemli cilt, kaba yüz, belirgin alın, seyrek kaşlar, bilateral epikantus, basık burun kökü, antevent nostriller, kısa burun kemeri, dişlerde maloklüzyon, oligodonti, kısa boyun, torakal lordoz, skolyoz, küçük el, klinodaktili ve mental retardasyon saptandı. TSH,serbestT3,serbestT4'ü düşük olan hastada, diğer ön hipofiz hormonları normal olarak bulundu ve hastada santral hipotiroidi düşünülerek, sekonder-tersiyer hipotiroidi ayırımı için yapılan TRH uyarı testine normal prolaktin yanıtı alınırken TSH yanıtı saptanmadı. İzole TSH eksikliği bulunan hastaya TSHB dizi analizi yapıldı ve 2.eksonda c.40A>G(rs10776792) ve c.94G>A(p.E32K) homozigot değişimleri saptandı. Literatür tarandığında c.40A>G(rs10776792) değişiminin major allel olduğu görüldü ve bu homozigot değişim bütün aile bireylerinde saptandı. c.94G>A değişimi literatürde yer almamaktadır. SIFT,PolyPhen2 ve Mutation Taster skorlarına göre patojenik olarak yorumlanmakta ve hastanın kliniğini desteklemektedir. Aile çalışması sonucunda anne ve babada bu değişim heterozigot olarak saptanmıştır. Hastanın 20 yaşındaki benzer kliniğe ve laboratuvar bulgularına sahip abisinde de c.94G>A homozigot mutasyonu saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:TSHB (Tiroid Stimulating Hormon Beta) geni mutasyonuna bağlı TSH eksikliği nadir görülen OR bir hastalıktır ve santral kalıtsal hipotiroidiye neden olmaktadır. Nadir görülen ve TSH yükselmediği için yenidoğan hipotiroidi taramalarında atlanabilen bu hastalığın tanısının konması ve tedavisinin başlanması hipotiroidizm bulgularının ve ağır mental retardasyonun önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İzole TSH eksikliği, TSHB, Hipotiroidi

P-055

JAG1 geni mutasyonu saptanan Alagille sendromu ailesi

Halil Kocamaz¹, Selcan Zeybek², Burcu Albuz², Emre Tepeli², Bayram Özhan³, Gökhan Ozan Çetin²

¹Pamukkale Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Denizli

GİRİŞ VE AMAÇ:Alagille sendromu karaciğer, kalp, göz, iskelet anomalileri ve karakteristik yüz bulguları olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalığa neden olduğu bilinen iki gen mutasyonu tanımlanmıştır: JAG1 ve NOTCH2. Alagille sendromunun tanısı klinik bulgulara dayanmaktadır. Safra kanal yokluğu yanında kolestaz, kardiyak defekt, iskelet anomalileri, oftalmolojik anomaliler ve karakteristik yüz bulgularından üçünün varlığı tanı için yeterlidir. Ancak klinik özellikler, aynı mutasyonu taşıyan bireylerde dahi oldukça değişkendir. Olgumuzda, Alagille sendromunun tanı kriterlerini ve aynı aile bireylerindeki ekspresyon değişkenliğini tartışmayı amaçladık.

YÖNTEM:Olgumuza ve sonrasında hastalık açısından risk altındaki aile bireyelerine periferik kandan JAG1 geni mutasyon analizi yapıldı.

BULGULAR:Aralarında akrabalık olmayan 29 yaşında baba ve 25 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, miadında, C/S ile doğan 1 yaş 4 aylık kız hastanın, 25 günlükken ishal, kusma yakınmaları ile çocuk gastroenteroloji servisinde yatarak takip edildiği, yapılan tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik, vertebra grafisinde kelebek vertebra görüntüsü, periferik pulmoner stenoz, sekundum ASD ve PDA tespit edildiği öğrenildi. Hastanın muayenesinde Alagille sendromu açısından tipik yüz bulguları (üçgen yüz, derin yerleşimli gözler, hipertelorizm, geniş ve bülböz burun, sivri çene) mevcuttu. Hastanın karyotipi 46,XX ve yapılan JAG1 geni mutasyon analizinde daha önce tanımlanmamış olan c.707_708insG değişimi heterozigot olarak saptandı. Yapılan aile çalışmasında, aynı mutasyon saptanan babasında Alagille sendromu ile uyumlu tipik yüz görünümü dışında kardiyak ileti bozukluğu, göz anomalisi ve skolyoz saptanırken, dedesinde sadece karakteristik yüz görünümü mevcuttu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Alagille sendromu multisistem tutulumu olan nadir bir genetik hastalıktır. Tanısı, ağır neonatal karaciğer hastalığı varlığı temeline dayanmaktadır. Prevelansı 1/70000 olarak tahmin edilmektedir. Karaciğer tutulumu olmayan yada hafif düzeyde olan olguların atlanabilmesi nedeniyle bu sıklığın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, hem hafif karaciğer tutulumu bulguları gösteren olgumuzun tanı sürecinde diğer bulguların da önemli olduğunu ve hastalığın ekspresyon değişkenliği nedeniyle aileye moleküler çalışmaların ve klinik taramaların gerekliliğini vurgulamak hem de moleküler analizde saptanan mutasyonun daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alagille sendromu, ekspresivite, JAG1

P-056

Ankilozan Spondilit Hastalarında Mdr1 Gen Polimorfizm ve Ekspresyonunun Tedavide Kullanılan İlaçlara Göre Değişimlerinin Araştırılması

Fatma Çolak¹, Seher Polat², Keziban Korkmaz¹, Mehmet Kırnap³, Çetin Saatçi¹, Munis Dündar¹, Yusuf Özkul¹

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Kayseri/Türkiye

²Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Erzincan/Türkiye

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Kayseri/Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Ankilozan spondilit(AS) sakroiliit ve spondilitten dolayı inflamatuvar sırt ağrısı ile karakterize kronik, inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Hastaların %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomlar gelişir ve %5'den daha az hastada semptomlar 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar. Ankilozan spondilitin cinsiyete bağlı eğiliminden dolayı şüphelenilen bir gen olan X kromozomuyla herhangi bir bağlantısı olmadığı bildirilmiştir. Ankilozan spondilit kesin sebebi henüz bilinmemektedir. Fakat patogeneizde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir.

P glikoproteini 7. kromozomdaki 28 ekzon içeren MDR1(çoklu ilaç direnç geni) geni tarafından kodlanmaktadır. Bu bölgede en yaygın çalışılan polimorfizmler C1236T, G2677T/A ve C3435T'dir. AS hastalarında belirtilen polimorfizmler ile MDR1 gen ekspresyonu arasında ki bağlantının yanı sıra, biyolojik ajan kullanan bireyler ile diğer ilaçları kullanan bireyler arasında ki MDR1 gen ekspresyon farklılıklarının olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Klinikte yatarak tedavi olan Modifiye New York Kriterlerine göre AS tanısı ile 34 (20 erkek, 14 kadın) biyolojik, 32 (18 erkek, 14 kadın) diğer tedavileri alan toplam 66 AS hastası ve 32 (18 erkek, 14 kadın) sağlıklı herhangi bir ilaç kullanmayan bireyden oluşan grup karşılaştırılmıştır. Polimorfizmler melting curve analizi (Roche), ekspresyon analizi ise DNA Master HybProbe (Roche) teknolojileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR:Çalışmamızın sonucunda AS hastalarında C1236T, G2677T/A ve C3435T polimorfizmleri ile MDR1 geni ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gerek hasta ve kontrol, gerek ise biyolojik ve diğer tedavi alan hasta grupları arasında belirlenmemiştir. Fakat, biyolojik tedavileri kullanan AS grubunda diğer tedavileri kullanan gruba kıyasen, MDR1 gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde düşük bulunmuştur (p<0.001).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu ve benzeri çalışmaların AS hastaları için haplotip veri tabanlarının oluşturulmasına öncülük edeceği düşünülmektedir. AS hastalarında kontrole göre MDR1 ekspresyonu için anlamlı bir fark çıkması AS hastalarını tedavisinin düzenlenmesi ve daha fazla sayıda hasta grubuyla yapılarak literatüre katkı sağlaması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, MDR1, polimorfizm, anti TNF

P-057

Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: phenotype-genotype correlations

Leyla Özer¹, Evrim Ünsal², Süleyman Aktuna², Pelin Çelikkol², İdris Koçak³, Volkan Baltacı²

¹Mikrogen Genetic Diagnosis Center, Ankara, Turkey

²Department of Medical Genetics, Yeniüzyıl University Medical School, İstanbul, Turkey

³Department of Gynecology and Obstetrics, 19 Mayıs University Medical School, Samsun, Turkey

BACKGROUND AND AIM: Whole exome sequencing has become an important tool to identify casual variants in monogenic disorders especially for undiagnosed cases.

METHODS: Here we represent phenotype-genotype correlations of 50 trio WES cases; the patient and both unaffected biological parents and unaffected couple with history of affected child. WES analysis was used to identify both diagnostic genotypes in known genes and candidate genotypes in novel genes. We considered qualifying genotypes based on their population frequency and in silico predicted effects. WES variants were classified as pathogenic (Class1), likely pathogenic (Class2), variants of unknown clinical significance (Class3) or benign variants (Class4, Class 5), in accordance with guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics.

RESULTS: According to WES analysis the obtained results of 36 family were consistent or possibly with phenotype but we couldn't detect any variants relevant to phenotype for 14 trio family. The diagnostic rate of analysis was very high (%72) because most of the couples were consanguineous (%75). Of the 50 families, 36 carried 48 mutated alleles, 42 of them were autosomal recessive 3 of them were autosomal dominant and 3 of them were X-linked. One patient received molecular diagnosis of two nonoverlapping genetic disorders with an autosomal dominant disorder and an X-linked disorder. %98 mutant alleles occurred familial. 8 of 48 mutated alleles were pathogenic, 13 of them were likely pathogenic and 27 of them were variant of insignificance.

Patients presented with a range of phenotypes suggesting potential genetic causes. The most common clinical finding is neurological (%60).

CONCLUSIONS: This study illustrates that WES is an diagnostic test for patients with nonspecific or unusual disease presentations of possible genetic cause and for patients with clinical diagnoses of heterogeneous genetic conditions. WES analysis will be more critical especially for the families with history of affected baby and without alive healthy child.

Keywords: whole exome sequencing, single gene disorders, genotype-phenotype correlation

P-058

Muğla Bölgesindeki Kolorektal Kanser Hastalarında PIK3CA Genindeki Bazı Bölgelerin Mutasyon Analizi

Taner Kaynar¹, Bekir Çöl¹, Murat Kara², Havva Solak Özşeker³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Muğla

GİRİŞ VE AMAÇ:Kolorektal kanser 2012 yılında Dünya çapında, erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en yaygın olarak görülen kanser türü olmuştur. Fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K) hücre proliferasyon, yayılma ve hayatta kalması için sinyal yollarının başlatılmasında kritik lipid kinazlardır.

Birçok raporda PIK3CA geni üzerinde exon9 ve exon20 bölgelerindeki hotspot mutasyon bölgeleri bildirilmiştir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak %10-20'si, PIK3CA genindeki somatik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada, Muğla Bölgesinde hastaneye gelen Kolorektal kanserli hastalarda PIK3CA geni üzerindeki Exon9 ve Exon20 bölgelerindeki mutasyonlarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Kolorektal kanser tanısı almış 30 adet hasta, 20 adet hasta kontrolü ve 30 adet de sağlıklı kolon doku örneği kullanılmıştır. Parafine gömülü doku örneklerinden genomik DNA izolasyonu yapıldı, daha sonra PIK3CA geni üzerindeki Exon9 ve Exon20 bölgelerinin amplifikasyonları PCR ile gerçekleştirilmiştir. Sekanslama işlemi Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer cihazında gerçekleştirilmiştir. Mutasyon analizleri, Sequencing Analysis v5.3.1 ve SeqScape v2.6 softwareleri kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR:Çalışma sonucunda, toplam 30 olgunun PIK3CA geninin Exon9 ve Exon20 hot spot mutasyon bölgeleri analiz edilmiş ve 1 olguda c.1571 G>A (R524K) mutasyonu, 1 olguda c.1624 G>A (E542K) mutasyonu, 9 olguda ise c.1624 A>C (E545A) ve 1658_1659delGTİnsC (S553Tfs) mutasyon birlikteliği saptanmıştır. 19 olgunun Exon9 ve Exon20 bölgelerinde ise herhangi bir mutasyon gözlemlenmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu çalışmanın bulguları, PIK3CA mutasyonlarının Muğla bölgesindeki Kolorektal kanserli hastalarda sık olduğunu göstermiştir. Hastalardaki PIK3CA mutasyon sıklığı literatürde %7-32 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise PIK3CA mutasyon sıklığı %40 oranındadır.

Yüksek frekanslı PIK3CA mutasyonları, hedeflenmiş tedavinin önemli klinik etkilerini gösterirler. Bu bulgular, terapötik ajanların hedefinin PI3K olduğunu gösterir ve bu durum Kolorektal kanser hastaları için yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, PIK3CA, Sanger Sequencing

P-059

Disentrik ve Neosentrik Kromozomal Yeniden Düzenlenimle Sonuçlanan 4;9 Resiprokal Translokasyonlu İnfertil Olgu

Esra Tuğ, Abdullah Sezer, Meral Yirmibeş Karaoğuz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Kromozomal anomaliler erkek infertilitesinin önemli nedenlerindedir. Gelecek nesil için genetik riskler göz önünde bulundurularak dikkatli karyotip değerlendirilmesinin önemi esastır. Bu çalışmada üç yıldır evli infertil erkek olgunun sitogenetik ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analiz sonuçları sunulmaktadır.

YÖNTEM:Periferik venöz kandan yüksek rezolüsyonlu giemsa bantlama tekniği ve C-bantlama ile karyotip analizi yapıldı ve sonrasında ilgili kromozomların telomer ve sentromer bölgelerini işaretlemek için FISH tekniği kullanıldı.

BULGULAR:Normal fenotipik görünümlü olgunun karyotipi konvansiyonel sitogenetik analiz sonrasında 46,XY,t(4;9)(p16;q11) olarak saptandı. Dördüncü ve 9. kromozomların telomer ve sentromer bölgelerinin FISH tekniği ile işaretlenmesi sonucunda ilgili kromozomlar arasında disentrik (9. kromozomun sentromeri derivatif 4. kromozom üzerinde izlenmiştir) ve neosentrik (9. kromozomda sentromer izlenmemiştir) kromozomal yeniden düzenlenimle sonuçlanan resiprokal translokasyonun varlığı teyit edilerek hastanın karyotipi 46,XY,t(4;9)(p16;q11).ish der(4)der(4;9)(4qter→4p16::9q11→9qter),(D9Z3+,D4S3360-,D9S2168+),der(9)der(4;9)(9pter→9p11.2→neo::4pter)(D9Z3-,D9S2168-,D4S3360+) olarak rapor edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatürde 9. kromozomun diğer kromozomlarla tam kol translokasyon yaptığı infertil az sayıda vaka bildirilmekle birlikte, sunulan bu kromozomal yeniden düzenlenim ilk olma özelliğindedir. Aile çalışması yapılamayan ve kırık bölgelerinin ileri moleküler değerlendirmesi amacıyla array CGH planlanan olgumuzun sahip olduğu bu kromozomal yeniden düzenlenimin primer infertilite etyolojisinde rol aldığını ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Kromozomal Yeniden Düzenlenim, Disentrik, Neosentrik

P-060

A case with Noonan Syndrome and atypical clinical findings

Recep Eröz¹, Aydeniz Aydın Gümüş¹, Mustafa Doğan¹, Semih Bolu², Oğuzhan Ay³, Hüseyin Yüce¹

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Turkey

²Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology, Turkey

³Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Turkey

BACKGROUND AND AIM:NS is an autosomal dominant disorder characterized by growth retardation, typical facial dismorphism, congenital heart defects and variable learning disability. Coagulation defects and Lymphatic dysplasias can be seen.

The aim of this study to present a cases with Noonan's syndrome who has atypical clinical findings for contribution to literature.

METHODS:Karyotype analysis was performed. All five exons and intron/exon splice junctions of PTPN11 gene were amplified by PCR and sanger sequencing was performed. Routine biochemical and radiological evaluation were carried out. Also the assays for bleeding diathesis, the activity levels of FVIII, FIX,FXII, FXIII, vWF, and peripheral blood smear were investigated.

RESULTS:The case who was referred to us due to dysmorphic facial appearance had short stature,bilateral ptozis, hypertelorism, low set ears and webbed neck on physical examination. She had mild mental retardation. Patent foramen ovale, left ventricular aberrant band was detected in cardiac ecocardiography. Ophthalmological examination revealed that increased in cup/disc ratio, decreased retinal nerve fiber layer thickness and hypermetropic astigmatism. In her past medical story spontaneous bruising was present. Abdominal ultrasonography was also revealed splenomegaly,her karyotype was normal. Together with available datas, patient was considered as noonan syndrome and p.Asn308Asp (c.922A>G)heterozygote mutation was detected in the PTPN11 gene. The growth hormone and IGFBP-3 levels were found slightly lower in our case. After one year of humatropine therapy, she extended 6.6 cm.The assays for bleeding diathesis, platelet aggregation in the blood smear were normal. But FVIII (48.1) and FXI (46.7) levels were detected low.

CONCLUSIONS:Splenomegaly may be a sign of myeloprolipherative disorders, so complete blood count control began to be made at regular intervals. JAK-2 mutation analysis was planned to perform for this patient. In Noonan's syndrome patients, it is necessary to question relatively rare findings such as bleeding diathesis and hepatosplenomegaly.Splenomegaly might be a sign for the myeloprolipherative diseases.

Keywords: Bleeding,Diathesis, Hepatosplenomegaly, Noonan,Ophthalmological, PTPN11

P-061

Increased Pyrin protein levels in patients with familial Mediterranean fever (FMF) could be independent of *Mediterranean fever* gene (*MEFV*) exon 10 variations

Neslihan Sevinç¹, Gökçe Çelikyapı Erdem¹, Aslı Kireçtepe Aydın¹, Selin Altın¹, Elif Everest¹, Ayşe Balamir¹, Merve Özkılınç¹, Serdal Uğurlu³, Ayşe Huri Özdoğan³, Emire Seyahi³, Hasan Yazıcı³, Eda Tahir Turanlı²

¹Istanbul Technical University, Graduate School of Science Engineering and Technology, Graduate program of Molecular Biology Biotechnology and Genetics, Dr. Orhan Ocalgiray Molecular Biology Biotechnology and Genetics (MOBGAM) Research Center, Istanbul, Turkey

²Istanbul Technical University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul, Turkey

³Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Istanbul, Turkey

BACKGROUND AND AIM:FMF is associated with missense pathogenic variations in the *MEFV*. The protein product of *MEFV* is pyrin. We still do not know the association and the function of *MEFV* genotypes and alternatively spliced *MEFV* transcripts with pyrin levels in FMF. Furthermore, there are patients who do not carry *MEFV* pathogenic variants but still present with FMF phenotype. In this study, we investigated whether *MEFV* gene variations are associated with their transcript and protein levels in FMF patients and healthy controls (HC).

METHODS:*MEFV* exon 2 and exon 10 regions of 69 attack free FMF patients and 28 HC have been Sanger sequenced. Expression of alternatively spliced *MEFV* transcripts were quantified in leukocytes of all samples using SYBR-Green based Q-PCR method with 3 sets of primers targeting the junctions of exon 1-3, exon 2-3, and exon 4-5. *GAPDH* gene was used as housekeeping gene. Western blot analysis was conducted with anti-pyrin antibodies using proteins isolated from leukocytes, H3 protein was used as an internal control, and results were analyzed with volume densitometry.

RESULTS:There was no difference in the expression levels of *MEFV* transcripts between FMF patients (mean=0,204; 95% CI 0,184-0,223) and HC's (mean=0,206; 95% CI 0,175-0,237). Presence of pathological variations did not correlate with *MEFV* expression levels among patient groups. However, significantly higher expression level of pyrin protein was found in FMF patients (Mean=1,404; 95% CI 0,895-1,913) compared with HC's (Mean=0,907; 95% CI 0,456-0,1358, p=0,0092) which was not correlated with the presence of pathological exon 10 variations (Mean=0,788; 95% CI 0,385-1,192). Small sample size and no comparison of patients during the attacks and attack free times are the main limitations.

CONCLUSIONS:This study implies that high level of pyrin protein in FMF patients seem to be independent of *MEFV* variations and expression levels. This can be caused by epigenetic / post-transcriptional modifications.

Keywords: Familial Mediterranean fever, FMF, *MEFV*, Pyrin

P-062

1p36 Delesyon Sendromu: Olgu Sunumu

Sevcan Tuğ Bozdoğan¹, Atıl Bişgin¹, Tamer Çelik²

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Polikliniği, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:1p36 delesyonu sendromu, nadir görülen tipik kraniofasial dismorfik özellikleri olan, mental gerilik, büyüme gelişme geriliği ve sınırlı konuşma yeteneğinin eşlik ettiği kromozomal bir sendromdur. Sıklığı 1/5000-10.000'dir. Tanısı yüksek çözünürlüklü kromozom analizi, FISH veya kromozomal mikroarray ile konur. Burada, mental motor retardasyonu ile konjenital anomalileri olan ve karyotipi normal saptanan bir olguya ait genetik inceleme sonuçları sunulmuştur.

YÖNTEM:7 aylık kız olgu, dismorfik görünüm ve motor retardasyon nedeni ile klinik genetik polikliniğinde değerlendirildi.

BULGULAR:Olgumuz, aralarında akrabalık olmayan 19 yaşındaki anne ile 2 yaşındaki babanın ikinci çocuğu idi. Miadında C/S ile doğmuştu. Doğum ağırlığı 2800 gr, boyu 48 cm, baş çevresi 33 cm idi. Başını 6 aylıkken tutmaya başlayan hastanın destekli oturması henüz yoktu. Fizik muayenede; mikrosefali, dolikosefali, bitemporal darlık, hipertelorizm, epikantus, yukarı çekik göz, küçük ve aşağı doğru kıvrımlı ağız, yüksek ve dar damak yapısı vardı. İki taraflı simian ve plantar çizgileri vardı. Ağladığı zaman yüzü kırışıyordu. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde kranyumun sağ tarafında asimetri saptanan hastanın abdominal USG ve ekokardiyografisi normal olarak raporlanmıştı. Kromozom analizi ve subtelomerik delesyon analizi normal saptanan hastanın SNP array yöntemi (iScan-Illumina) ile moleküler karyotipleme yapıldı.

Yapılan tetkik sonucunda 1p36.21-p36.13 kromozom bölgesinde 6.508.652 baz çifti büyüklüğündeki bölgenin tek kopya (delesyon) olduğu olduğu saptandı.

Karyotipi normal saptanan anne ve babanın yapısal kromozomal anomali taşıyıcısı olma olasılığı nedeniyle moleküler karyotiplenmeleri ve subtelomerik FISH analizleri yapıldı; kromozomal anomali saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olgumuzda saptanan ve 1. kromozom üzerinde yer alan delesyon daha önce tanımlanmış olan ve hastamızda gözlenen bulguları ile ilişkilendirilmiş bir değişikliktir. Diğer yapısal kromozom anomalilerine göre nispeten daha sık görülmektedir. Çoğunlukla sporadiktir.

Kromozom analizi ilk basamak genetik test olarak vazgeçilmez olsa da moleküler karyotipleme gibi çözünürlüğü daha yüksek yöntemlerin genetik tanıda kullanılması giderek artmakta ve klinik genetik polikliniklerine başvuran dismorfik hastalarda tanıya ulaşma oranını arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Moleküler karyotipleme, delesyon, dismorfoloji, mental motor retardasyon

P-063

A focal dermal hypoplasia case with a novel mutation in the *PORCN* gene

Ceren Damla Durmaz¹, John Mcgrath², Lu Liu³, Halil Gürhan Karabulut¹

¹Department of Medical Genetics, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

²St John's Institute of Dermatology, King's College London (Guy's Campus), London, UK.

³Viapath, St. Thomas' Hospital, London, UK.

BACKGROUND AND AIM:Focal dermal hypoplasia (FDH) also known as Goltz-Gorlin syndrome is a multisystemic, rare, X linked dominant genodermatosis characterized by defective development of mesodermal and ectodermal tissues. Major clinical features of this disorder are the skin manifestations. Skin manifestations present at birth include atrophy and linear pigmentation of the skin, soft cutaneous nodules and cutis aplasia. The nails can be dysplastic, hypoplastic or ridged; hair can be absent or sparse. Digital anomalies include split hand/foot and oligo/syndactyly. Developmental abnormalities of the eye have been present in some cases, include microphthalmia, anophthalmia, iris and chorioretinal coloboma. Cognitive impairment is rare in FDH. FDH is caused by heterozygous mutation in the *PORCN* gene on Xp11.23 and 90% of individuals with FDH are females. This gene plays a significant role in Wnt signaling pathway which is extremely important for embryonic development.

METHODS:A 35-year-old pregnant woman who was followed with FDH clinically consulted us for pre-natal diagnosis. She had bilateral microphthalmos, choroidoretinal coloboma of the right eye, facial asymmetry, microcephaly and cone-shaped teeth. Cutaneous changes included hyperpigmented nodules on the right side of her trunk and extremities. Her right upper and lower extremities were hypoplastic and she had ectrodactyly of right foot. Her psychomotor development was normal, and her height was 142 cm.

RESULTS:We screened the patient, her husband and the fetus for *PORCN* gene mutations. We found a novel heterozygous c.488delG mutation in the patient not previously described. SIFT (or PolyPhen-2) analysis has shown that the mutation was deleterious with a score -5.22. Her husband and the fetus were found to be negative for this mutation. The patient later on gave birth to a healthy babe.

CONCLUSIONS:Here, we describe a clinical case of a female with typical features of FDH and a novel mutation in *PORCN* gene.

Keywords: FDH, Focal Dermal Hypoplasia, Goltz-Gorlin Syndrome, *PORCN*, X linked dominant.

P-064

An infertile man with robertsonian translocation and bilateral varicocele

Hüseyin Yüce¹, Recep Eröz¹, Aydeniz Aydın Gümüş¹, Mustafa Doğan¹, Muhammet Ali Kayıkçı²

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Duzce

²Duzce University Medical Faculty, Department of Urology, Duzce

BACKGROUND AND AIM: It has been estimated that 1/1000 healthy persons carry a Robertsonian translocation but the incidence of Robertsonian translocations in infertile men is 0.9%, which means that nine times higher than in the general population. The majority of Robertsonian translocations involves two non-homologous chromosomes and occurs between chromosomes 13 and 14 or chromosomes 14 and 21 (73 % and 10 % of all Robertsonian translocations, respectively). A man who had had Robertsonian translocation der(13;14)(q10;q10) and bilateral varicocele with azospermia was presented with clinical findings for contribution to literature.

METHODS: Karyotype analysis of the couple who referred to us for infertility were done. Microdeletion analysis of the Y chromosome and semen analysis were done for the male. Routine biochemical analysis and clinical evaluation were carried out.

RESULTS: According to karyotype analysis, while the husband had 45,XY,t(13;14)(q10;q10) karyotype, his wife was normal. He was 33 and his wife was 27 years old. His parents had no history about miscarriages. His height was within normal range. He had normal morphology with no organ anomalies. According to analysis of spermogram, it was found that he had azospermia. After the examinations, bilateral varicocele was detected and also 1-2 moving, 4-5 constant and 11-12 immobile sperms were shown in semen analysis after varicocele surgery in the patients. The couple had ivf failure for two times, the first resulted in abortion and has not been possible to obtain good quality sperm on the second hand.

CONCLUSIONS: Carriers of Robertsonian translocations are phenotypically normal but usually have spermatogenic problems. Carriers also have increased risk of miscarriage and live birth of children with chromosomal abnormalities due to the production of unbalanced gametes. Along with all this information, we referred the couple who wanted to have a healthy child to an IVF and PGD center.

Keywords: Azospermia, Infertility, Miscarriage, Robertsonian, Varicocele

P-065

Habitüel abortuslu bir olguda mozaik Turner Sendromu

Aydeniz Aydın Gümüş¹, Mustafa Doğan¹, Recep Eröz¹, Hüseyin Yüce¹, Alper Başbuğ²

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

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Düzce

GİRİŞ VE AMAÇ: Turner Sendromu kısa boy, sekonder sex karakterlerinde eksiklik ve yele boyun, renal ve kardiyak malformasyonlar gibi bazı diğer anomalilerin eşlik ettiği kompleks bir durumdur. Mental durum genellikle etkilenmemiş olup kliniğe genellikle kısa boy ve amenore nedeniyle başvururlar. Postnatal Turner Sendromlu olguların yaklaşık %45'ini Non-mosaik Monozomi X olguları oluşturur. Hastaların geri kalanı yapısal veya 46,X,i(Xq), 45,X/46,XX, 45,X'i içeren mozaikizm ve diğer varyantlar oluşturur. Bizim vakamız, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinden tarafımıza yönlendirilen, öncesinde iki abortus öyküsü olan 28 yaşında kadın hastadır.

YÖNTEM: Periferik kandan karyotip analizi yapılmış; anamnez, fiziki muayene ve jinekolojik muayenesi tıbbi genetik ve kadın hastalıkları ve doğum bölümü hekimleri tarafından gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Sitogenetik analiz sonucunda hastaya ait materyalden elde edilen 50 metafazın 9'unda X kromozomunun p11.2 bölgesine ilişkin delesyon saptanırken, 41 metafazda ise X kromozomuna ilişkin monozomi tespit edilmiştir. Bakılan metafaz sayısı 100'e çıkılmış ve 45,X[77]/46,X,del(X)(p11.2)[23] olduğu görülmüştür. Bu sonuç mozaik Turner Sendromu ile uyumludur. Hastanın anamnezinde menstruel siklusunun normal olduğu (30 gün arayla) öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boy uzunluğu 165 cm, sekonder sex karakterleri gelişimi ile yapılan pelvik USG sonucunda gonadal gelişimi normal idi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Mozaik karyotipli olgularda tam Monozomi X vakalarına göre daha fazla olmakla birlikte, Turner Sendromlu kadınlar %2 ile %5 arasında spontan gebe kalma oranına sahiptir. Ovaryen primordiyal folikül rezervi nonmosaic karyotipli neredeyse tüm Turner Sendromlu vakalarda puberteden önce tükenbilmesine rağmen, mozaik durumlarda mozaikizm derecesine bağlı olarak, yumurtalık rezervi menarştan sonra değişken bir süre için devam edebilmektedir. Turner Sendromunun diğer kromozom anomalilerin düşük oranından %50 gibi bir oranda daha yüksek düşük oranına sahip olduğu rapor edilmiştir. Turner Sendromlu kadınların bebeklerinin yaklaşık %50'sinde kromozomal ve konjenital anomali tanımlanmıştır, bunun nedeni genetik regülasyonda dengesiz kalıttır. Mozaik TS'lu kadınlara anöploididen korumak için prenatal genetik tanı veya PGD ile in vitro fertilizasyon yapılması düşünülmelidir. Sağlıklı çocuk sahibi olmak isteyen bu aileyi prenatal genetik tanıyı içeren IVF merkezine yönlendirerek nadir görülen bu olguyu literatüre katkı sağlaması amacıyla sunduk.

Anahtar Kelimeler: Abotus, Delesyon, Gebelik, Mozaik, Turner, Sendrom

P-066

Ailevi Kanser öyküsü olan meme kanserli bir vaka üzerinden yeni BRCA 1 Mutasyonu: Exon 8 Duplikasyonu

Büşranur Çavdarlı, Abdullatif Bakır

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ:BRCA 1 ve BRCA 2 genleri DNA homolog rekombinasyonda görev alan tümör supresör genlerdir. Meme ve over kanseri bulunan kadınların yaklaşık %10'unda bu genlerden birinde mutasyon bulunmaktadır. BRCA 1 ve 2 genleri mutasyonları sadece meme ve over değil pankreas, mide, uterus, serviks, kolon kanserli vakalarda da saptanmaktadır. BRCA1 ve 2 gen analizlerinde nokta mutasyonları ve küçük in/del mutasyonları yanında büyük genomik değişiklikler de duruma sebep olabilmektedir.

YÖNTEM:Ailesinde mide, beyin ve uterus kanseri gibi farklı kanser türleri öyküsü bulunan 52 yaşındaki kadın hasta kendisinde ve kız kardeşinde premenopozal meme kanseri olması nedeniyle başvurdu. Hastadan bakılan BRCA1 ve BRCA 2 tüm gen dizi analizi sonuçlarının normal saptanması üzerine MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) yöntemi ile olası delesyon veya duplikasyonlar açısından araştırıldı.

BULGULAR:Hastanın MLPA analizleri sonucunda literatürde ve veritabanlarında daha önce bildirilmemiş olan BRCA1 geni ekson 8 duplikasyonu saptandı. Hastanın aynı öyküye sahip kız kardeşinden de yapılan MLPA çalışması aynı mutasyonla sonuçlanırken, kardeşinin 25 yaşındaki sağlıklı kızında herhangi bir mutasyon bulunmadı, 30 yaşındaki sağlıklı erkek çocuğunda ise aynı mutasyon saptandı.

Mide kanseri nedeniyle eksitus olan diğer bir kız kardeşlerinin henüz herhangi bir kanser şikayeti olmayan 38 yaşındaki kızında da BRCA 1 geni ekson 8 duplikasyonu saptandı. Ailedeki diğer kanser vakaları eksitus olmaları nedeniyle BRCA1 mutasyonu açısından değerlendirilemedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Ailevi kanser öyküsü olan bir ailede BRCA1 geni ekson 8 duplikasyonu saptanmış ve bu duplikasyonun patojenitesinin değerlendirilmesi ve genetik danışmanlık verilmesi amacıyla aile taraması yapılmıştır. Literatürde ve veri tabanlarında bu değişiklik ile ilişkili herhangi bir bilgi olmamasına rağmen BRCA 1 ekson 8 duplikasyonunun aynı aileden iki hastalıklı bireyde izlenmesi ve büyük bir duplikasyonun gen transkripsiyonu ve translasyonunu olumsuz etkileyeceği düşünüldüğünden BRCA 1 ekson 8 duplikasyonu patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu değişikliğin klinik etkilerinin netleşmesi ve ayrıntılı bir genetik danışma verilmesi için aynı mutasyonu taşıyan başka vakaların bildirilmesi, fonksiyonel analizlerin yapılması ve fenotip genotip ilişkisinin kurulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRCA 1, Ekson 8 duplikasyonu, Ailevi meme kanseri, Genetik Danışmanlık

P-067

Maternal kanda hücre dışı serbest dolaşan fetal DNA izolasyonuna yönelik kitlerde etkinlik karşılaştırılması

Naz Güleray¹, Mehmet Sinan Beksaç², Serkan Kabaçam¹, Mehmet Alikashifoğlu¹

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

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Perinatoloji Bilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Gebelerde maternal dolaşımdaki serbest fetal DNA'nın varlığı ilk kez 1997 yılında gösterilmiş olmasına rağmen genetik hastalıkların prenatal tanısında non-invaziv tarama testi kapsamında kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Yöntemin ilk ve en önemli aşaması elde edilen toplam serbest-DNA ürününde $\geq 4\%$ miktarda fetal DNA'nın bulunmasıdır. Bu çalışmada maternal kandan fetal DNA eldesi amacıyla kullanılan farklı kitlerin etkinlik karşılaştırması yapılmıştır. İlgili yöntemin prenatal tanı protokolleri içinde yeni bir tarama yöntemi olarak kullanılabilirliği test edilmiştir.

YÖNTEM:Bu çalışmaya CVS veya erken amniosentez önerilmiş 10. ile 15. haftalar arası 31 tane gebe dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında invaziv girişim ile eş zamanlı annelerden periferik kan alınmıştır. En uygun kit belirlenene kadar 3 farklı kit ile sonrasında ise etkinlikleri diğer kite göre üstün olan 2 farklı kit kullanılarak fetal DNA izolasyonu yapılmıştır. Fetal DNA'yı belirlemek amacıyla Y kromozom-spesifik SRY ve DYS14 dizileri kullanılmıştır. İnvaziv girişimler sonrası Kantitatif-Floresan PCR(QF-PCR) sonucu XY olarak belirlenmiş örneklerle ait fetal DNA örneklerinde Y kromozomunun varlığı, SRY ve DYS14 spesifik primerlerle PCR amplifikasyonu yapılarak test edilmiştir.

BULGULAR:Çalışma kapsamında 31 gebeden izole edilen serbest DNA kantite edilmiş ve 0.3-1ng/ul konsantrasyonda DNA elde edilmiştir. QF-PCR ile 31 gebelikten 12 tanesinin genotipi 46,XY, 1 tanesinin genotipi 47,XY,+18 ve 1 tanesinin genotipi 47,XXY olarak saptanmıştır. Bu 14 gebeden elde edilen fetal DNA kullanılarak SRY ve DYS14 dizisi amplifikasyonu yapılmış, bu hastaların hepsinde karşılaştırılan 3 kitten sadece 1 tanesinde QF-PCR ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. PCR sonrası elektroforezde görüntülenen bandın Sanger dizileme ile SRY dizisiyle uyumluluğu gösterilmiştir. QF-PCR sonucu XX olarak saptanan gebeliklerde ise her 3 kitle elde edilen örneklerde hatalı XY sonucu gözlenmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Maternal kandan fetal DNA eldesine yönelik geliştirilen ve yaygın kullanımda olan kitler arasında etkinlik farkı vardır. Elde edilen DNA konsantrasyonundan bağımsız olarak bazı kitlerde yeterli fetal DNA elde edilememektedir. Fetal DNA kullanımına dayalı tarama testlerinde yaygın kullanıma geçmeden önce fetal DNA düzeyinin yeterliliğinden emin olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, Non-invaziv prenatal test, Serbest fetal DNA

P-068

Shwachman Diamond Sendromunda Nadir Rastlanan SBDS Geni Homozigot Mutasyonuna Yeni Bir Örnek

Naz Güleray¹, Can Koşukcu^{1,2}, Fatma Neslihan Kalkan³, Şule Ünal³, Nurten A. Akarsu^{1,2}

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

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik Anabilim Dalı, Sıhhiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Ünitesi, Sıhhiye, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ:Ribozomopatiler,ribozom biyosentezinin bozulmasına bağlı olarak hematolojik bozukluklar ve iskelet bulguları ile karakterize klinik heterojenite gösteren hastalıklardır. Shwachman Diamond Sendromu(SDS; OMIM:260400), özellikle nötropeni başta olmak üzere kemik iliği yetmezliği, ekzokrin pankreas yetmezliği, ve iskelet bulguları ile karakterize MDS ve AML'ye yatkınlık oluşturan klinik olarak heterojen otozomal resesif geçişli bir ribozomopatidir. Hastaların %90'unda ribozom biyogenezinin son basamağında görev alan SBDS geninde mutasyonlar saptanmakla birlikte hastaların bir kısmında genetik etyoloji halen açıklığa kavuşturulmamıştır. SBDS geninde homozigot mutasyonlar son derece nadir görülürken mutasyonların %76'sı SBDS geni ile yüksek oranda homoloji gösteren SBDS pseudogeninden rekombinasyon sırasındaki gen konversiyonu sonucu oluşmaktadır. Çalışmanın amacı Türk toplumunda SDS'ye neden olan genetik etyolojinin gösterilerek bu hastalıkta fenotip-genotip ilişkisinin belirlenmesidir.

YÖNTEM:Bu kapsamda klinik bulguları SDS ile uyumlu 24 ailede SBDS geninin kodlamaya katılan 5 ekzonunun ve 5'UTR bölgesinin Sanger yöntemi kullanılarak dizilemesi gerçekleştirilmiştir. **BULGULAR:**24 ailenin 3'ünde (%12,5) hastalığa neden olan patojenik mutasyonlar gösterilmiştir. 2 ailede compound heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir. Bunlardan birisinde p.Lys62Ter/p.84Cysfs*3 değişikliği saptanırken diğer ailede p.84Cysfs*3/p.Ile220Leufs*4 değişikliği bulunmuştur. Bu varyantlardan p.Ile220Leufs*4 mutasyonu ilk kez bu çalışmada tespit edilmiştir. Her iki ailede de akrabalık bulunmamaktadır. Ailede iki kardeşin etkilenmiş olduğu ve ana-baba arasında akrabalığın bulunduğu üçüncü ailede ise hasta kardeşlerin her ikisinde de SBDS geni 3. exonda c.385A>G (p.Thr129Ala) missense değişikliği homozigot olarak saptanmıştır. Ebeveynler bu mutasyon için heterozigot taşıyıcı durumdadır. Literatürde p.Thr129Ala mutasyonu homozigot olarak ilk kez bu hastalıkla ilişkilendirilmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu çalışmada literatürde çok nadir görülen homozigot SBDS mutasyonlarına yeni bir örnek sunulmaktadır. Özellikle gende erken trunkasyon sonucu tam fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar hiç homozigot durumda bildirilmemiş ve hayvan modellerinde embriyonik dönemde letal oldukları gösterilmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda da homozigot olarak saptanan değişiklik tam fonksiyon kaybından çok amino asit değişikliğine yol açmaktadır. Mutasyon saptanan hastaların fenotip karşılaştırmasında belirgin bir genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Shwachman Diamond Sendromu, moleküler etyoloji, genotip-fenotip korelasyonu, homozigot SBDS mutasyonu

P-069

Çukurova Bölgesinde Yetişen Bitki Ekstraktlarının Kolorektal Kanser İlişkili miRNA Ekspresyonu Üzerine Etkileri

Özge Can¹, Seyhan Tükel¹, İbrahim Boga², Atıl Bişgin³

¹Çukurova Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:miRNA'lar hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi birçok biyolojik süreçte özellikle de kanser patogeneğinde hedefledikleri yolağa göre tümör-supresör-miRNA(TS-mir) ya da onkogenik-miRNA(onko-mir) olarak rol aldıkları gösterilmiştir. Kolorektal kanserde de miRNA ekspresyon profillemesine yönelik bir çok çalışma yapılmış miR-21 ve 31'in onkojenik, miR133a ve 145'in de süpresör etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, ülkemizde yetiştirilen ve geleneksel olarak kullanılan B1, B2, B3 ve B4 ekstraktlarının, kolorektal kanser ilişkili miRNA'lar üzerinden kolorektal kanser üzerine etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM:Çalışmamızda Çukurova bölgesinden elde edilerek tür doğrulaması yapılan örneklerinden su, metanol ve hekzan kullanılarak ekstraktlar hazırlanmıştır. Ekstraktların kullanılan çözücülerini uçurularak sonraki deney aşamaları için stoklanmıştır. Hücre kültürü çalışmalarında HCT116 hücre hattı kullanılmış, her bir ekstrakt için sitotoksikite çalışması yapılmıştır. Sitotoksik doz belirlendikten sonra hem dilüsyonel hem de zamansal olarak farklı doz ve sürelerle, ekstraktlarla muamele edilmiştir. miRNA pürifikasyonu yapılarak hedeflenen miRNA'lara yönelik dizayn edilen PCRarray üzerinden real-time-PCR çalışması yapılmıştır.

BULGULAR:Yapılan çalışmada HCT116 hücre hattının sürekliliği sağlanmış, hücreler en fazla 4 kez pasaj edildikten sonra %80 konfluent görünümü takiben ekstraktlarla muamele edilmiştir. Yapılan optimizasyon çalışmaları neticesinde herbir ekstraktın 50-100-150 ve 200 µl /ml konsantrasyonda ve 3-12-24 ve 48 saatlik sürelerle HCT116 hücre hattı ile muamele edilmiştir. Yapılan ekspresyon profillemesi neticesinde HCT116 hücre canlılığının özellikle B2 ve B3 ekstraktı kullanımı ile 12 ve 24 saatlik sürelerde etkin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu ekstraktların özellikle metastaz ilişkili olduğu bilinen miR-21 ve miR31 ekspresyonunu 12. saatten itibaren azalttığı saptanmıştır. B1 ve B4 ün ise miRNA ekspresyon profillerinde değişikliğe yol açmakla birlikte bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Her dört ekstraktın da 48. saatte kanser hücreleri üzerine hücre canlılığını azaltıcı etkileri saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Çalışmamız bölgesel üretimi olan ve geleneksel olarak kullanılan dört ekstrakttan özellikle B2 ve B3'ün kolorektal kanser tedavisi üzerine etkili olabileceği sonucunu desteklemektedir. Yapılan bu ve benzeri genetik çalışmalar alternatif tıp yöntemlerinin modern tıpta kullanılabilirliği yeni ilaç tasarımlarına büyük katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: miRNA, kolorektal kanser, alternatif tıp, farmakogenetik

P-070

Genetic Analysis Of Inherited Autoinflammatory Diseases

Eda Tahir Turanlı¹, Ayşe Balamir², Aslı Kireçtepe Aydın², İlker Karacan², Neslihan Sevinç², Merve Özkılınç², Kenan Barut³, Sezgin Şahin³, Amra Adrovic³, Deniz Gezgin Yıldırım⁴, Selçuk Yüksel⁵, Nuray Aktay Ayaz⁶, Mustafa Çakan⁶, Kübra Öztürk⁷, Abdurrahman Tufan⁸, Ozan Özkaya⁹, Emire Seyahi¹⁰, Huri Özdağan¹⁰, Serdal Uğurlu¹⁰, Özgür Kasapçopor³

¹Istanbul Technical University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul, Turkey

²Istanbul Technical University, Graduate School of Science Engineering and Technology, Graduate program of Molecular Biology Biotechnology and Genetics, Dr. Orhan Ocalgiray Molecular Biology Biotechnology and Genetics (MOBGAM) Research Center, Istanbul, Turkey

³Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Pediatrics Rheumatology, Istanbul, Turkey

⁴Gazi University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Pediatrics Rheumatology, Ankara, Turkey

⁵Pamukkale University, School of Medicine, Pediatric Rheumatology, Denizli, Turkey

⁶Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital, Pediatric Rheumatology, Istanbul, Turkey

⁷Nevşehir Hospital, Pediatrics Division, Nevşehir, Turkey

⁸Gazi University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division Rheumatology, Ankara, Turkey

⁹Okmeydanı Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey

¹⁰Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Istanbul, Turkey

BACKGROUND AND AIM: Systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) are a group of monogenic disorders that are caused by dysregulation of the innate immunity. We developed next generation amplicon sequencing (NGS) panel including 15 inflammatory genes using ION S5 platforms to improve the molecular diagnosis and genotype interpretation of patients affected with SAIDs.

METHODS: Peripheral blood samples were collected from 282 unrelated patients with SAID, who referred to the Pediatric Rheumatology Clinic of Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University and other Rheumatology and Pediatric Rheumatology Clinics from 2011 to 2016. Initially the most common pathogenic mutations containing exons were sequenced by Sanger method. 80 patients were further screened for Ion AmpliSeq custom made panel including the coding and UTRs of the following 15 genes: *MEFV*- *MVK*-*TNFRSF1A*-*NLRP3*-*NOD2*-*CECR1*-*TMEM173*-*PSTPIP1*-*NLRP12*-*LPIN2*-*PLCG2*-*CARD14*- *SLC29A3*-*IL10RA*-*NLRC4*. Gene amplicons of the panel was designed through the Ion AmpliSeq designer software. Libraries were prepared and sequenced using 400 bp kits according to Life Technologies' protocols.

RESULTS: Definitive diagnosis of both clinical and genetic data was achieved in 3% of TRAPS, 10% of CAPS, 23% of HIDS and 24% of ADA2 patients using Sanger sequencing of selected exons in 155 patients. NGS sequencing has improved the genetic identification mainly in HIDS (24%), TRAPS (25%) and ADA2 (33%) patients. Majority of the patients exhibited additional inflammatory missense gene variations mainly in *MEFV*, *NOD2*, *CARD14*, *LPIN2*, and *IL10RA*. The most commonly carried missense variants are G18R-S52N V377I in *MVK*; Q703K-V200M-E206G in *NLRP3*; R121Q in *TNFRSF1A*; P268S-V955I in *NOD2*; G47R in *CECR1*, R253W in *TMEM173* genes.

CONCLUSIONS: Use of NGS with a panel of inflammatory genes in comparison of to Sanger sequencing for known exons, increased the definitive diagnosis in majority of patients. There are still considering number of patients without definitive diagnosis with unknown causative genes, which require gene mapping strategies using extended families or trios for identification of novel genes.

Keywords: Autoinflammation, Next Generation Sequencing, Systemic Autoinflammatory Diseases, Variation Screening

P-071

Pitt Hopkins sendromlu bir olgu

Menekşe Öztürk¹, Gizem Olgu Korkmaz¹, Selcan Zeybek¹, Cavidan Nur Semerci¹, Marcella Zollino², Gülseren Bağcı¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,Denizli

²Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Genetica Medica,İtalya

GİRİŞ VE AMAÇ:Pitt-Hopkins sendromu (PHS) yaş ilerledikçe belirginleşen tipik yüz bulguları, konuşmanın olmadığı psikomotor gerilik, epizodik derin ve hızlı soluk alıp verme ve/veya nefes tutma atakları ile karakterize oldukça nadir görülen genetik bir hastalıktır. Ellerde stereotipik hareketler, epilepsi, konstipasyon ve miyopi hastalığın diğer temel özellikleridir.

YÖNTEM:19 aylık probanda kromozom analizi ve TCF4 genine yönelik sekans analizi yapıldı.

BULGULAR:Motor mental gerilik nedeni ile tarafımıza konsulte edilen 19 aylık kız hastanın öyküsünden anne babası arasında akrabalık olmadığı,motor gelişim basamaklarının normalden geç olduğu, yürümenin ve konuşmanın hiç olmadığı, ellerinde stereotipik hareketlerin olduğu öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde aşağı sarkık burun ucu, büyük ağız, cupid bow şeklinde dudaklar, ayrıık dişler, belirgin kulak kepçeleri saptandı. Probanda yapılan TCF4 geni sekans analizinde TCF4 geninin 10. ekzonunda c.703 C>T (p.Q235X) heterozigot nonsense mutasyonu saptanması üzerine tanı kesinleştirildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:PHS sendromu,TCF4 genindeki mutasyonlar veya TCF4 geninin bulunduğu 18q21 bölgesindeki delesyonlar sonucu görülmektedir. Dizi analizi ile PHS'lu bireylerin %70'ine, array CGH ile yaklaşık üçte birine kesin tanı konulabilmektedir. PHS'nin sıklığı kesin olarak bilinmemektedir ancak yapılan bir çalışmada PHS ile ilişkili 18q21 delesyonunun görülme sıklığının 1/ 34 000 - 41 000 olduğu bildirilmiştir. PHS tanılı bireylerin yaklaşık üçte birinde bu delesyonunun gösterildiği göz önüne alındığında, hastalığın sıklığının 1/11000'e çıkabileceği ve bu sendromun yeterli düzeyde tanınmadığı düşünülmüştür. Oldukça nadir görülen bu sendromun tanısında yardımcı olacak karakteristik özellikleri olgu üzerinden tartışmak üzere sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pitt hopkins sendromu, fasyal dismorfizm, TCF4

P-072

Differential Changes in Cytokine Profiles After Chemo- and Radiotherapy in Colorectal Cell Lines

Atıl Bisgin¹, Surajit Pathak², Wen Jian Meng², Xiao Feng Sun²

¹Cukurova University, Faculty of Medicine, Medical Genetics Department of Balcali Clinics and Hospitals, Adana, Turkey

²Linköping University and County Council of Östergötland, Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Oncology, Linköping, Sweden

BACKGROUND AND AIM:A strong correlation exists between chronic inflammation and cancer via involvement in all stages of tumor development. The ability of tumor cells to produce cytokines and other factors is also an important factor for tumor cell proliferation and the formation of stroma and blood vessel networks. However, the network of cytokine and tumor-produced factors remains uninvestigated and it still remains unclear what effects chemotherapy and radiotherapy has on tumor-produced cytokines.

Thus, our aim was to investigate the chemotherapy and radiotherapy effect on cytokine production and the effect of differential cytokine production on metastatic cancer cell growth.

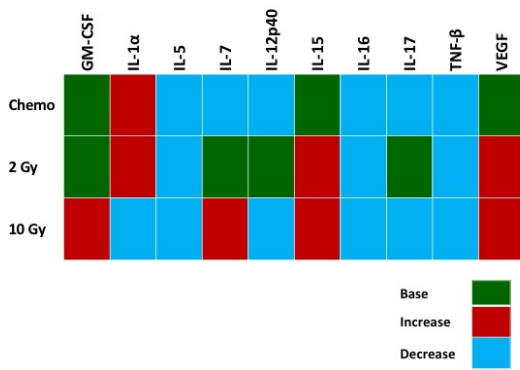
METHODS:The levels of cytokines were measured in the supernatants of colon cancer cell line KM12C and its highly metastatic derivative KM12L4a. All were treated with platinum based chemotherapy and radiotherapy in 2 and 10 Grays. Multiplex-array was used to analyze the captured antibodies against chosen common-cytokines(GM-CSF,IL-1alpha,IL-5,IL-7,IL-12p40,IL-15,IL-16,IL-17,TNF-beta and VEGF) and proinflammatory-cytokines(IFN-gamma,IL-1beta,IL-2,IL-4,IL-6,IL-8,IL-10,IL-12p70,IL-13 and TNF-alpha). All the procedure was in duplicates of experiment, sampling and readings.

RESULTS:Dissimilar cytokine patterns was observed in different cell lines and under different treatment modalities. Common cytokine profiles in KM12C cells were shown in Figure-1 and proinflammatory cytokine profiles in Figure-2, depending on the treatment modality. More interestingly the fold changes in KM12L4a cells were much higher than KM12C. Figure-3(common cytokines) and Figure-4(proinflammatory cytokines) shows the distinctive profiling in KM12L4a cells.

CONCLUSIONS:We demonstrated that colorectal cell lines are able to produce numerous cytokines. It represents a cytokine network of tumor cells that might play an important role in tumor cell proliferation and formation of supporting stroma in vivo. It is also possible that the production of various cytokines could play an important role in tumor growth and resistance to different treatment modalities. Therefore, it is necessary to develop a new approach for disrupting tumor cytokine networks to increase the treatment efficacy.

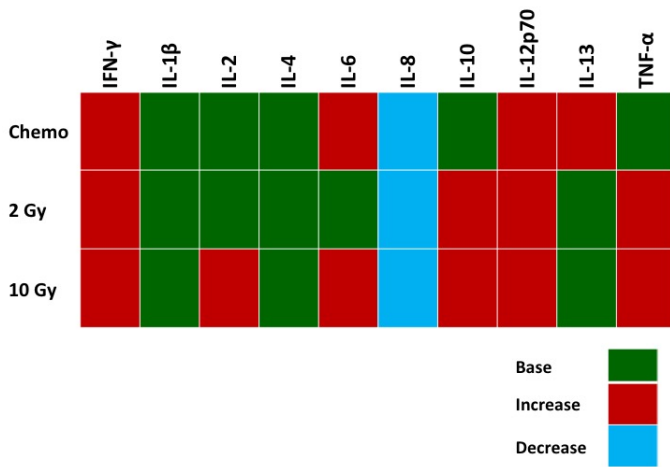
Keywords: Cytokine network, radiotherapy, chemotherapy, colorectal cancer

Figure 1



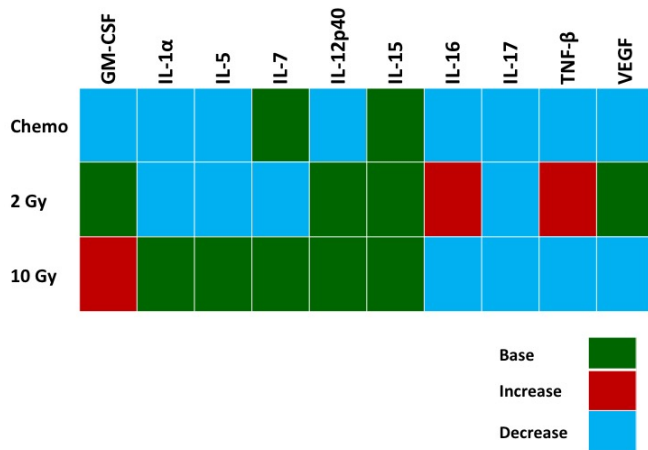
KM12C Cells – Common Cytokine Profile

Figure 2



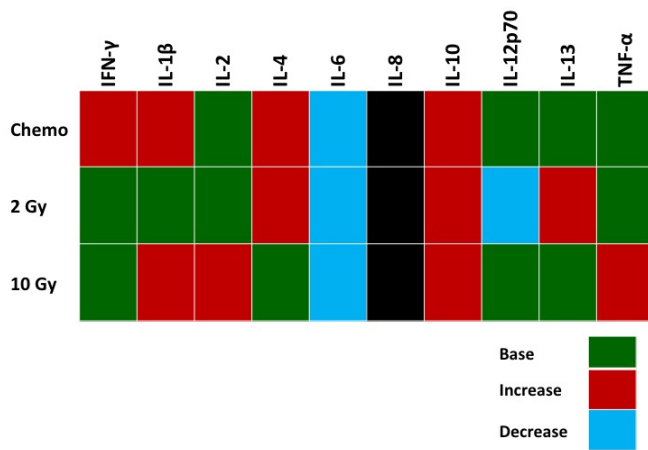
KM12C Cells – Proinflammatory Cytokine Profile

Figure 3



KM12L4a Cells – Common Cytokine Profile

Figure 4



KM12L4a Cells – Proinflammatory Cytokine Profile

P-073

Tricho-Rhino-Phalangeal Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Zuhal Altıntaş¹, Meltem Didem Çakır²

¹Mersin Ünivesitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Mersin

²Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, Mersin

GİRİŞ VE AMAÇ:Boy kısalığı ve saçlarında uzamama şikayeti ile gelen Tricho-Rhino-Phalangeal Sendromlu bir vakayı sunmayı amaçladık.

YÖNTEM:Hastanın ayrıntılı anamnez, pedigri ve kromozom analizi yapıldı. Hastanın kemik survey grafisi çekildi.

BULGULAR:14 yaşındaki kız hastanın prenatal ve natal öyküsü normal olup miadında normal spontan vajinal yol ile 4500 gram olarak doğmuş, anne ve baba arasında akrabalık yok.

Fizik muayenede 46 kg (10 p), Boy 141cm (<3p). Alın dar, saçlar ince zayıf seyrek, kaşlar kalın ve dağınık, kirpikler uzun ve kıvrık. Kolumella uzun ve belirgin bulböz burun yapısı vardı. İnce üst dudak, çenede gamze, dar damak, dişlerde şekil bozukluğu ve sayısal fazlalık vardı. Kulaklar belirgin öne eğimli ve antehelix belirgin, hafif yele boyun, elde sağ 3, sol, 4'cü parmaklarda klinodaktili, parmaklar kısa ve kısa metakarp, ayak parmakları kısa tırnakları hipoplazik, sandal gap ve sağ ayakta pes planus mevcut. 11 yaşında menarş olan hastanın sekonder seks karakterleri normaldi. Mental gelişimi normaldi. Çekilen kemik grafilerinde coxa plana, coxa magna, femoral epifiz başı düzleşmiş, orta ve proksimal falankslarda konileşme görüldü. Hastadan yapılan kromozom analizi sonucu 46,XX olarak bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Tricho-Rhino-Phalangeal Sendromu (TRPS) ilk kez 1966 yılında tanımlanmıştır. Başlıca bulguları seyrek, kırılğan, yavaş uzayan saçlar, bulböz uçlu burun ve orta falanksların koni şeklindeki epifizleridir. TRPS I olarak adlandırılan bu olgular Otozomal Dominant (OD) kalıtlıdır (OMIM* 190350).

TRP I ile ortak bulguları olan bir grup olguda ek olarak mental gerilik mikrosefali ve multiple ekzostozlar saptamış ve bu olgular TRPS II olarak adlandırılmıştır (OMIM* 150230).

Klinik bulguları TRPS Tip I ve II'ye benzeyen bir grup olgu, falanks ve metakarplarında aşırı kısalık ile Tip I'den, mental gerilik ve ekzostozların olmayışı ile de Tip II'den farklı bulunarak Tip III olarak adlandırılmıştır. Bu olgular da OD kalıtılmaktadır (OMIM*190351).

Hasta tüm bu bulgular ve literatür bilgileri eşliğinde Tricho-Rhino-Phalangeal Sendrom Tip 1 olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, Hipotikoz, Tricho-Rhino-Phalangeal Sendrom

P-074

Tıbbi Genetiğin Gebelik Takibindeki ve Prenatal Tanı Algoritmalarının Uygulanmasındaki Önemi: Yeni Bir Mutasyon Saptanan Hipofosfatazya Olgusu Örneği

Atıl Bişgin¹, İbrahim Boga², Cihan Çetin³, Selim Büyükkurt³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:Tıbbi Genetik, gerek hasta iletişimi gerekse hasta sağaltımı konusundaki öncü ve farklı yaklaşımlarıyla, modern tıp için önemini gün geçtikçe artırmaktadır. Klinikte doğru genetik danışmanlığın verilmesi, nadir hastalıkların tanı algoritmalarına entegrasyonu ve klinik genetik değerlendirmelerin yapılması özellikle prenatal hasta grubundaki uygulamaların değerini artırmaktadır. Çukurova Üniversitesi'nde bu doğrultuda prenatal tanı endikasyonunu koymakla primer yükümlü olan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, bünyesindeki Klinik Genetik Polikliniği ile bu misyonu üstlenmiştir. Klinik uygulamalara bir örnek olarak nadir hastalıklar listesinde yer alan Hipofosfatazya örneği üzerinden genetik yaklaşımın önemi ve genetik tanının rolü vurgulanmıştır.

YÖNTEM:Rutin gebelik takibinde hasta öyküsünde önceki gebeliğe ait endikasyon doğrultusunda kliniğimize refere edilen hastanın detaylı öz/soygeçmiş öyküsü alınmış, önceki gebelikten olan hasta çocuk dosyası detaylı incelenmiştir. Aileye gerekli genetik danışmanlık verilerek hastanın kendisinden ve eşinden gerekli tetkikler yapılarak ön tanıya yönelik genetik tanı testi için Sanger sekanslama yöntemi uygulanmış, prenatal tanı amaçlı da koriyonik villus örnekleme(CVS) yapılmıştır.

BULGULAR:Klinik Genetik değerlendirme neticesinde önceki gebelikten olan çocukta epilepsi ve osteomalazi öyküsü doğrulanmış, hipofosfatazya ön tanısı konmuştur. Bu doğrultuda yapılan çalışma neticesinde; hasta çocukta *ALPL* geninde yeni homozigot p.I218S (c.653T>G) mutasyonu tespit edilerek tanı doğrulanmıştır. Kliniğimize refere edilen anne ve babadan yapılan çalışmalarda ise annenin aynı mutasyon açısından heterozigot olduğu tespit edilirken, babanın *ALPL* geninde herhangi bir mutasyon bulunmamıştır. Bu durumda paternite testi gerekliliği olsa da aileden izin alınamamıştır. Sonuç olarak mevcut sonuçlar üzerinden sosyal ve tıbbi etik çerçeveler doğrultusunda aileye genetik danışmanlık verilmiştir. Neticesinde aile mevcut gebelik için prenatal tanı talebinde bulunmuş, CVS yapılmış ve fetusta mutasyon tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Kompleks klinik ve sosyal durumlarda hasta ile iletişimin doğru biçimde kurulması, genetik danışmanlığın önemi ve genetik tanı metodlarının etkin-doğru kullanımının önemi verilen klinik örneğimizle vurgulanmaya çalışılmaktadır. İşte bu noktada, prenatal tanı endikasyonunun bölümler arası ortaklıkların artırılması ile Tıbbi Genetik uzmanları tarafından konulması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfatazya, Prenatal Tanı, *ALPL* geni, Genetik Danışmanlık

P-075

A novel missense MVK mutation in a family with Familial Mediterranean Fever-like disease

İlker Karacan¹, Serdal Uğurlu², Aslıhan Tolun³, Eda Tahir Turanlı¹, Huri Özdoğan²

¹Department of Molecular Biology and Genetics, İstanbul Technical University, İstanbul, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

³Department of Molecular Biology and Genetics, Boğaziçi University, İstanbul, Turkey

BACKGROUND AND AIM: Monogenic autoinflammatory diseases are mainly disorders of innate immunity and characterized by unprovoked inflammatory attacks. We studied a consanguineous family with two affected children, with an initial diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF). While recurrent febrile attacks with serositis, high acute response and parental origin were consistent with FMF, disease onset before age one year, delay in growth, no mutation in MEFV and poor response to colchicine were not typical features of this disease.

METHODS: SNP genotype data for all family members were used for multipoint linkage analysis. Targeted sequencing was performed for MVK residing in one of the linked regions and seven other autoinflammation related genes, IL1RN, LPIN2, MEFV, NLRP12, NLRP3, TNFRSF1A and PSTPIP1. After the identification of the causative mutation, serum IgD and urinary mevalonic acid levels were measured.

RESULTS: Linkage analysis detected seven candidate regions. The largest candidate region, at 12q24.11-q24.31 (LOD=1.92), contained 191 genes. Novel homozygous c.481T>C (p.Cys161Arg) mutation in MVK, the gene responsible for Hyper IgD Syndrome (HIDS) was identified. At the protein level, cysteine at position 161 is totally conserved in mammals. Urinary mevalonic acid was not detected for either patient, and serum IgD level was slightly elevated for only one patient.

CONCLUSIONS: We identified a novel homozygous MVK mutation in patients with a FMF-like disease but without a typical HIDS phenotype. We hypothesize that this novel mutation underlies the atypical clinical presentation. Phenotypic variability of HIDS is well known, and our findings further expand the MVK mutation phenotype.

This study was supported by TÜBİTAK Grant-114Z829.

Keywords: MVK, mevalonate kinase, hyper IgD syndrome, familial Mediterranean fever, linkage analysis, autoinflammatory disease.

P-076

MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Hattında Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE) ve Zebularinin (ZEB) kaspaz-9 ve kaspaz-7 Ekspresyonları Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi

Onur Eroğlu¹, Esin Güvenir Çelik², Hacer Kaya², Merve Çelen², Muhammed Ali Nalbant², Gamze Usaç³, Gülçin Günden⁴

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bilecik

²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Bilecik

³Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Bilecik

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ VE AMAÇ:Kanser tedavisinde amaç maksimum yararlı yan etkileri en aza indirmektir. Kombine tedavi, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin yan etkisini azaltarak tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Bu çalışmada yer alan kemoterapötik ilaçlardan CAPE; antioksidan, anti-inflamatuar, anti-proliferatif sitotoksik ve anti-neoplastik özelliklere sahiptir. DNA metiltransferaz inhibitörü ve demetilleyici bir ajan olan Zebularin (Zeb) ise; hücre büyüme inhibisyonu ve apoptoz gibi çeşitli hücrel etkilere sahiptir.

MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında CAPE, Zeb ve bu iki ilacın kombinasyonu kullanılarak, düşük dozda sitotoksik etkileri ile apoptoz yolağında görevli kaspaz-9 ve kaspaz-7 ekspresyon paternlerinin incelenmesi amaçlandı

YÖNTEM:MDA-MB-231 hücre hattı DMEM besiyerinde kültüre edildikten sonra CAPE (10-100 µM) ve Zeb (10-100 µM)'in IC50 değerinin belirlenmesi amacıyla MTT testi yapılmıştır. MTT sonrasında belirlenen dozlarda CAPE (70 µM), Zeb (80 µM) ve kombine (CAPE (17,5 µM)+Zeb (20 µM)) tedavi uygulanmıştır. Sonrasında MDA-MB-231 hücrelerinden protein izolasyonu gerçekleştirilerek western blot yapılmıştır. Housekeeping genlerden olan β-aktin kontrol olarak kullanılmıştır.

BULGULAR:Analiz sonuçları incelendiğinde, CAPE, Zeb ve kombine uygulaması yapılan gruplar, ilaç uygulanmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi ile çok daha düşük sitotoksik etki gözlenmiştir. Ayrıca kaspaz-7 ve kaspaz-9 ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Tekli ilaç uygulanan hücrelerde kaspaz-9 seviyesinin CAPE uygulananlarda Zeb'e oranla daha fazla miktarda arttığı görülürken, kaspaz-7 seviyesinin ise Zeb uygulananlarda CAPE'e oranla daha fazla olduğu görülmüştür. İlaç kombinasyonu uygulanan hücrelerde ise ekspresyon seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Elde edilen bulgular neticesinde CAPE, Zeb ve kombine tedavi uygulanan hücre hattında apoptozun intrinsik ve ekstrinsik yollarının aktif hale geldiği gösterilmiştir. Literatürde ilk kez yapılmış olan bu iki ilacın kombine tedavisi hem hücrelerde ilaçlarının tekli kullanımlarının yol açtığı sitotoksik etkiyi azaltmakta hem de apoptotik yolağı aktif hale getirmektedir. Sonuç olarak, elde edilen veriler kombine tedavinin önemini arttırmaktadır ve meme kanseri tedavisinde yeni ilaç kombinasyonlarının kullanılabilirliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: CAPE, Kaspaz-7, Kaspaz-9, Meme kanseri, Sitotoksisite, ZEB

P-077

COL3A1 GENİNDE INTRON 24'TE, C.1662+1 G>A HETEROZİGOT MUTASYON ve BARSAK PERFORASYONU:EHLERS-DANLOS SENDROMU TIP IV

Ümmet Abur¹, Paul J Coucke², Hatice Mutlu Albayrak³, Sofie Symoens², Aslıhan Sanrı³, Fransisca Malfait², Ayhan Gazi Kalaycı⁴, Gönül Oğur¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun

²Ghent University, Center for Medical Genetics, Ghent

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Samsun

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ VE AMAÇ:Ehler Danlos Sendromu Tip IV (vasküler tip) COL3A1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, OD kalıtlı, bağdoku hastalığıdır. Cilt ince ve saydamdır. Karakteristik yüz görünümü, kolay yaralanma, kan damarları ve organlarda spontan rüptürler görülür. Ölüm sıklıkla arterial/organ rüptürlerinden kaynaklanır. Tekrarlayan barsak perforasyonları ve uterus rüptürleri sık gözlenir. Pnömotoraks, kalça dislokasyonları, eklem subluksasyonları ve inguinal herniler olabilir. Bu çalışma COL3A1 geninde mutasyon saptanan vasküler tip Ehlers- Danlos sendromlu bir vakayı yansıtmaktadır.

BULGULAR:12 yaşında kız hasta ülseratif kolit ve tekrarlayan barsak perforasyonu nedeniyle bağ dokusu hastalığı ön tanısı ile başvurdu. 1. Gebelikten prematür doğan hastanın soyağacında özellik yoktu. Zihinsel gelişimi normaldi. Boy ve baş çevresi 3p altında idi. Büyüme geriliği vardı. Cilt ince ve damarlar belirgindi; kol ve bacaklarda ekimozlar mevcuttu. 2 kez barsak perforasyonu operasyon öyküsü vardı. Rektosigmoidoskopi de sigmoid kolon ve inen kolon mukozasında yoğun frajilite ve spontan kanamalar vardı.Yara yerlerinde atipik skar dokusu gözlemlendi.Ellerde interfalangial eklemlerde hiperekstansiyon mevcuttu.Beyin MR anjiyografi ve venöz anjiyografi normaldi. Hastada bu bulgularla EDS tip IV düşünülerek DNA analizi yapıldı.COL3A1 geninde intron 24'te c.1662+1 G>A heterozigot mutasyon saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:COL3A1 genindeki mutasyonların yaklaşık 2/3 ü Glisin rezidülerini etkileyen nokta mutasyonlarından, 1/3 ü ise splice site mutasyonlarından oluşur.Yapılan araştırmalarda null mutasyonlu hastaların missense ve splice site mutasyonlu hastalara göre daha uzun yaşam süresi ve daha az komplikasyon riski oldukları gözlenmiştir.Hastamızın da ağır bulguları olması splice site mutasyonu ile ilişkili olabilir.

EDS tip IV hastaları ailede tanı alan birey yoksa, ilk bulgu olarak arterial ve organ rüptürleri ile gelebilir. Özellikle gebelerde uterin rüptürler ölümcül olabilir. Bu komplikasyonları nedeniyle arterial ve organ rüptürleri ile gelen hastalarda bu sendrom akla gelmelidir.Hastalara gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılmalı, operasyon sonrasında tekrarlayan rüptür ve perforasyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Gebe olan hastalara detaylı taramalar yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda Loeys Dietz Sendromu, Marfan Sendromu ve gastrointestinal hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalıkları) da düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: COL3A1, vasküler tip EDS, intestinal perforasyon

P-078

Impact of Diabetes on Urothelial Gene Expression Regulating Mucosal Cytokine Production in UTI

Ahmet Ozer¹, Cengiz Altuntas², Feridun Akkafa³, Firouz Daneshgari²

¹Harran University, School of Medicine, Department of Medical Genetics, Sanliurfa, Turkey

²Case Western Reserve University, School of Medicine, Department of Urology, Cleveland, OH, USA

³Harran University, School of Medicine, Department of Medical Biology, Sanliurfa, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Diabetic condition severely affects host innate immunity on mucosal layers. Functional perturbations in epithelial defense caused by high glucose, increased AGEs, lagged neutrophil migration towards urothelium are the important factors resulting in a propensity to UTI in diabetics. Their cumulative role in cytokine/chemokine expression against bacterial adherence during infection is partially delineated. Wellbeing of both inflammatory cytokines/chemokines (especially IL6, MIP-2, KC, MCP-1), and the entire molecular signaling system is essential to evoke a robust immune reaction for successful bacterial clearance. The aim of this study was to rapidly snapshot the expressional functionality of TLR-NFκB signaling system at transcriptional level in UTI driven by UPEC adherence onto the urothelium of diabetic mice.

METHODS:High-dose STZ (150 mg/kg mouse) was injected i.p. to induce DM. Glucose levels of >300 mg/dl were considered diabetic, and monitored weekly for 4-weeks. After harvesting bladders at 6 hours following UPEC inoculation (n=8 per group), urothelium was removed mechanically, and snap-frozen until use. Total RNA was isolated, cDNA was synthesized, and mRNA levels of TLRs, and the genes in the TLR-4 signalling pathway were quantified by qRT- PCR.

RESULTS:At euthanasia, the mean BGL in diabetics was about 5-times higher than in controls(p<0,001). TLR4-8, 11 gene expressions were significantly decreased in diabetics compared to those in controls(p<0.05). Downstream genes in TLR-4 pathway, which eventually regulates cytokine/chemokine expression for bacterial clearance recruiting neutrophils, SIGIRR, IRAK-1, MyD88, IRAK-4 and TRAF-6 expressions were significantly elevated in diabetic tissues (p<0.01), but NFκB levels, an immediate upstream expression factor for important cytokines, were comparable between the groups.

CONCLUSIONS:The results suggest that the impairment of innate immunity is due to a defect common to the regulation of those four cytokines. TLR4 signaling was shown significantly decreased, but still functional. NFκB levels suggest an epigenetic regulation of transcriptional activation upstream to the related cytokines by NF-κB.

Keywords: diabetes mellitus (DM), gene expression, innate immunity, NFκB, TLR, urinary tract infection (UTI)

P-079

Nadir Görülen Bir Genetik Sendrom: Meacham Sendromu

Kenan Delil¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Hasan Şimşek¹, Taner Karakaya¹, Esra Arslan Ateş², Mehmet Ali Söylemez¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹, İlter Güney¹, Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

GİRİŞ VE AMAÇ:Meacham Sendromu (MS, #608978) genital, kardiyovasküler ve diyafragmatik anomalilerle karakterize nadir, sporadik bir genetik hastalıktır. Sendromun ana bulguları 46,XY cinsel gelişim bozukluğu ile birlikte anormal dışı iç genital sistem gelişimi (sıklıkla uterus ve çift ya da septat vajina), kompleks kalp anomalileri ve diyafragmatik anomalilerdir. Kompleks kalp anomalileri, eleve hemidiyafragma ve ambigus genitalya ile yönlendirilen ve MS düşündüğümüz olgunun klinik bulguları ile sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Olgu, sitogenetik, moleküler karyotipleme, WT1 geni yeni nesil dizi analiziyle değerlendirilmiştir.

BULGULAR:Ambigus genitalya, kompleks kalp anomalileri ve sağ diyafragma elevasyonu ile tarafımıza yönlendirilen 2 aylık erkek olgunun prenatal öyküsünde özellik yoktu. Anne-baba arasında 2. derece kuzen evliliği olup ailede benzer öykü yoktu. 37 hafta C/S ile antropometrik açıdan normal sınırlarda doğan olgunun 13. günde hipoplastik sol kalp, arkus aorta anomalisi, opere aort koarktasyonu, VSD, ASD, PFO, bilateral pulmoner bant, ana pulmoner arter-arcus aorta arası şant, pulmoner venöz dönüş anomalisi sebebiyle operasyon öyküsü vardı. Kliniğimize başvurusunda boyu 52cm (<3p), tartısı 2980gr (<3p), baş çevresi 34cm (<3p) olarak ölçüldü. Dismorfolojik muayenesinde burun ucu geniş, burun köprüsü yüksek, çukur damak, ince uzun el parmakları, ayak tırnakları hipoplazik, bilateral ayak baş parmakları çekiç şeklinde, ambigus genitalya mevcuttu. Pelvik USG'de çift uterin fundus ve çift endometrial kavite izlenmiş, gonad yapısı görüntülenemedi. Toraks BT'de akciğer kompresyonu ve sağ diyafragma elevasyonu görüldü. Konvansiyonel karyotiplemesi 46,XY,inv(9)(p22q22.3)mat, moleküler karyotiplemesi normal olarak saptandı. Mevcut bulgularla MS düşünülen olguda WT1 tüm gen dizi analizinde mutasyon saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:MS; diyafragma, kalp ve genital sistem anomalileri ile karakterize nadir bir sendromdur, literatürdeki bazı vakalarda WT1 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu nedenle yapmış olduğumuz WT1 geni dizi analizinde herhangi bir mutasyon saptayamadık. Akılda tutulması gereken diğer bir mekanizma inv(9)(p22q22.3)mat. kırık noktalarının tekrar düzenlenmesi ile önkromatik dizide supresyon ya da delesyonlara yol açabilmesi ve anormal fenotipe yol açabileceği olabilir. Bu nedenle inversiyon kırık bölgelerinin dizilenmesi de etyolojinin aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ambigus Genitalya, Meacham Sendromu, WT1 geni

P-080

Major Depresyon Tedavisi Alan Hastaların CYP2D6 Genotip Profili

Korkut Ulucan¹, Canan Sercan¹, Esra Arslan Ateş², Sezgin Kapıcı³, Deniz Kiraç⁴, Ahmet İlter Güney², Muhsin Konuk³, Nevzat Tarhan⁵

¹Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

³Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:CYP2D6 (Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6) sitokrom P450 ailesinden monooksijenaz fonksiyonu olan bir enzimdir. Antidepresan, antipsikotik, analjezik, ve antitussifler gibi sık kullanılan ilaçların % 25 gibi büyük bir oranının metabolizmasında görev alırlar. CYP2D6 popülasyonda oldukça polimorfik özellik gösterir ve olgular zayıf, normal, hızlı ve ultra hızlı metabolize ediciler olarak sınıflandırılırlar. Olguların genotiplerinin belirlenmesi seçilen medikasyonlar için optimal dozajın ayarlanmasında klinisyene yardımcı olur.

YÖNTEM:Major depresyon tedavisi altındaki 65 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda çalışma için aydınlatılmış onam alındı. Olgulardan alınan periferik kan örneklerinden QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Valencia, CA, USA) kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Spesifik primerler kullanılarak Flexigene 96 well PCR cyclyer ile PCR gerçekleştirildi. PCR amplikonları ve Intellipac™ (Cy5 işaretli dCTP, dGTP, dTTP, dATP, shrimp alkaline phosphatase (SAP) ve ekzonukleaz) reaktifleri INFINITI™ Analyzer'a yüklendi. Ürünler BioFilmChip™ Microarray üzerindeki immobilize capture problemlerle; 39°C'de 30 dakika hibridize edildi ve doğrudan tarandı.

BULGULAR:Olguların genetik sonuçları ve oranları belirtildiği gibidir: 18 olgu *1/ *1 (%28), 19 olgu *1/ *2 (%29), 9 olgu *1/ *4 (%14), 1 olgu *1/ *6 (%1,5), 1 olgu *1/ *7 (%1,5), 1 olgu *1/ *10 (%1,5), 11 olgu *2/ *2 (%17), 1 olgu *2/ *4 (%1,5), 1 olgu *2/ *17 (%1,5), 1 olgu *4/ *4 (%1,5), 1 olgu *4/ *6 (%1,5), 1 olgu *4/ *10 (%1,5).

TARTIŞMA VE SONUÇ:Farmakogenomikte semptomları monitörize etmeden önce genotiplerin belirlenmesi önemlidir. Kohort çalışmamızda 19 olguda *1/ *2 genotipi saptandı. Bu genotipe sahip bireyler normal fonksiyona sahip enzim üretmekte ve normal metabolize ediciler olarak sınıflandırılmaktadır. Yine *1/*1 genotipi de normal enzim fonksiyonu ile ilişkilidir. Genotipe bağlı olarak ilişkili ilacın dozunun ayarlanması tedavinin düzenlenmesi, etkinliğinin artırılması ve süresinin azaltılması konusunda klinisyene yardımcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CYP2D6, Major depresyon, microarray

P-081

CYP1A2 Genotipinin Belirlenmesinin Psikiyatrik İlaç Tedavisi Altındaki Hastalar İçin Önemi

Korkut Ulucan¹, Canan Sercan¹, Sezgin Kapıcı², Esra Arslan Ateş³, Gülşah Koç⁴, Kaan Yılcıoğlu², Mesut Karahan², Ahmet İter Güney³, Muhsin Konuk², Nevzat Tarhan⁵

¹Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Turkey

²Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

⁴Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Turkey

GİRİŞ VE AMAÇ:CYP41A2 geni Sitokrom p450 ailesinin bir üyesi olan, besin ve ilaç metabolizmasından sorumlu bir protein kodlar. CYP1A2 proteininin iyi bilinen bir substratı kafeindir. Bir veya daha fazla CYP1A2*1C alleli taşıyan bireyler “yavaş” kafein metabolize ediciler olarak sınıflandırılırken; CYP1A2*1F allelini taşıyanlar ise “hızlı” kafein metabolize ediciler olarak sınıflandırılır. Bu nedenle aynı miktarda kafeinin CYP1A2 yavaş metabolize edicilerdeki uyarıcı etkisi, hızlı metabolize edicilerdeki uyarıcı etkisinden fazladır.

YÖNTEM:Major depresyon tedavisi altındaki 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastadan aydınlatılmış onam alındı. Olgulardan alınan periferik kan örneklerinden QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Valencia, CA, USA) kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Spesifik primerler kullanılarak Flexigene 96 well PCR cyclus ile PCR gerçekleştirildi. PCR amplikonları ve Intellipac™ (Cy5 işaretli dCTP, dGTP, dTTP, dATP, shrimp alkaline phosphatase (SAP) ve ekzonukleaz) reaktifleri INFINITI™ Analyzer'a yüklendi. Ürünler BioFilmChip™ Microarray üzerindeki immobilize capture problemlerle; 39°C'de 30 dakika hibridize edildi ve doğrudan tarandı.

BULGULAR:Olgulardan 16'sının genotipi (%25) 1A/1A, 29'unun (%47) 1A/1F ve 19'unun (%28) 1F/1F olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bir çok sitokrom ailesi üyesi gibi CYP1A2 de çok çeşitli medikasyonlar, kimyasallar ya da besin-ilaç etkileşimleri ile stimüle ya da inhibe edilebilir. Florokinolonlar hem CYP1A2 ile metabolize olur hem de enzimi inhibe ederler. Bu durum kafein yıkımını azaltarak kafein overstimülasyonuna sebep olur. Aksine sigara iyi bilinen bir CYP1A2, özellikle de CYP1A2*1F izoformu, aktivatörüdür. Bu da CYP1A2 ile metabolize edilen ilaçların daha hızlı metabolize edilmesine yol açar. Bu nedenle ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerin metabolik aktivitelerinin monitörize edilmesi ve ilişkili genlerin genotiplenmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: CYP1A2, ilaç metabolizması, mikroarray

P-082

Nörofibromatozis Tip 1 Sendromunda Yeni Bir Mutasyon Tanımlanan Olgu

Özlem Öz¹, Ebru Tunçez¹, İlker Güney²

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa

²Adıyaman Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Adıyaman

GİRİŞ VE AMAÇ:Nörofibromatozis tip 1 (NF1) prevalansı 1/3000 olan ve dünyada yaklaşık 2 milyondan fazla kişide yaygın olarak görülen genetik bir hastalıktır. NF1 özellikle nörofibrom ve café-au-lait lekeleri ile karakterize otozomal dominant geçiş gösterir. Hem çocuk hem erişkin hastalarda benign ve malign özellikte nörofibrom, feokromositom, pilositik astrositom, optik gliom, kemik displazisi, lösemi, santral ve periferik sinir tümör oluşumuna neden olur. NF1 mendeliyen kalıtım paterni ile ailesel geçiş gösteren bir hastalık olmasına rağmen hastaların yaklaşık olarak yarısı de novo mutasyon ile karşımıza çıkar.

YÖNTEM:Bu olgu sunumunda klinik bulgular varlığında NF1 tanısı alan 4 yaşında erkek hasta tanımlanmıştır. NF1 geni 2.-57. ekzonları PCR yöntemiyle amplifiye edildikten sonra DNA dizi analizi yapılmıştır.

BULGULAR:NF1 geninde moleküler çalışmalar sonucu, 48. ekzonda daha önce literatürde tanımlanmamış olan p.Tyr2417X(c.7251C>G) heterozigot mutasyon tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hastalığa neden olan yeni mutasyonların tanımlanması, genotip-fenotip korelasyonunun yapılabilmesi ve prenatal tanı için ailelere genetik danışma verilebilmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Café-au-lait lekeleri, nörofibromatozis tip 1, nörofibromin,

P-083

Primer Mikrosefali ön tanılı hastada MCPH1 geninde bulunan yeni mutasyon

Aşkın Şen¹, Deniz Şen¹, Serdar Ceylaner²

¹Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²İntergen, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ:24 yaşında erkek hasta, genetik polikliniğine annesi tarafından zeka geriliği, mikrosefali ve epilepsi nedeniyle getirilmiştir. Hastanın tanısı konulamamış olup, düzenli takip edilmediği anlaşılmıştır.

YÖNTEM:Klinik genetik açıdan muayene edilen hastadan alınan kan örneğinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, ileri nesil sekanslama tekniği ile exom sekanslama yapılmıştır.

BULGULAR:Akraba evliliği sonucunda dünyaya gelen hastanın uzak akrabalarında da benzer bulgular olduğu ifade edilmiştir.

Yapılan muayenesinde, mikrosefali, hipotelorizm, mikrosefali ve zeka geriliği tespit edilen hastanın, 46,XY kromozom kuruluşuna sahip olduğu ve moleküler analiz sonucunda, hastada MCPH1 geninde daha önce tanımlanmamış bir mutasyonunun bulunduğu tespit edilmiştir. Exom sekans analizi sonrasında, MPCH1 geninde, homozigot p.Q46* (c.136 C>T) mutasyonu tespit edilmiştir. Bulunan mutasyon, daha önce bildirilmemiş, ancak in siliko değerlendirmelere göre, yüksek olasılıkla hastalık yapıcı olabileceği bildirilen bir değişimdir.

Probandın annesinde ve babasında yapılan taşıyıcılık analizinde, ebeveynlerin aynı mutasyonu heterozigot olarak taşıdıkları tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Tespit edilen mutasyon, daha önce bildirilmemiş bir değişim olmakla birlikte, hastaya Otozomal Resesif Primer Mikrosefali tanısı konmuştur.

Anahtar Kelimeler: mikrosefali, MCPH1, zeka geriliği

P-084

mt-MIS profiles in the endometrial tumor subtypes using laser captured microdissection

Özgül M Alper¹, Gülgün Erdoğan², Elif Peştereli², Tayup Şimşek³, Mualla Ö Çalışkan², Hakan Gülkesen⁴, Durkadın D Ekşi¹, Gökhan Görgişen¹, Güven Lüleci¹, Şeyda F Karaveli²

¹Department of Medical Biology and Genetics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

²Department of Pathology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

³Department of Department of Obstetrics and Gynecology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

⁴Department of Biostatistics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Nuclear genomic and microgenomic changes have been identified in endometrium tumors. However, there is no available data at mitochondrial genome level and specifically in paired endometrium tumors. Moreover, genomic factors that involve in the progression of endometrium malignancy still remains largely unknown. Current work aims to find out the mitochondrial alterations in microdissected endometrial carcinoma paired cell populations and correlate the results with clinical, pathological and molecular pathological data.

METHODS:We analyzed subtypes of 37 endometrium carcinoma paired samples from normal and tumor tissues using laser captured microdissection technology(LCM). Out of 37 endometrial carcinoma cases, 35 endometrioid, 1 serous adenocarcinoma, 1 clear cell type endometrium carcinoma were analysed. All samples were screened for 5.5kb(MT-D-Loop, MT-CytB, MT-ATPaz6-8, MT-12SrRNA, MT-16SrRNA) of mitochondrial genome by PCR-based sequencing analysis.

RESULTS:A total of 122 variations were found. Seventy-five percent(91/122) of these variations are shown in MITOMAP and 25%(31/91) were observed as novel variations. Overall, we did not find any correlations between D-Loop variations and pathological prognostic and molecular pathological prognostic factors (CD34, ER, PR, c-erbB-2, p53, MDR1, MDR3). However, there was a significant difference in the mitotic index; Ki-67 expression in the samples with no changes in CA5 repeats (9.5+15.3 & 0.5+1.9) and in samples with CA5 repeat variations at position 514 in D Loop region (p<0.05).

CONCLUSIONS:Our results add clinical value for the novel genetic variations detected in 25% of endometrial tumor samples. The results of microsatellite analysis showed 38%(14/37) changes in total, in endometrial tumors at position 514 (CA)5, 24% (9/37) at position 16184(C5TC4), 49% (18/37) in microsatellite instability at D310(C7TC6) and 5.04%(2/37) at position 956(C5TC4) at 12SrRNA. Our data supports the idea that the variations specifically in MT-D Loop gene region might reflect the preliminary transitional changes in progression of endometrial tumorigenesis. In the field of mitochondrial oncology, use of LCM system and the microgenomic profiling suggest increased sensitivity and specificity in prognosis and therapy of endometrial carcinomas.

Keywords: Endometrium cancer, Laser capture microdissection, Mitochondrial DNA

P-085

The expression of PIEZO1 and PIEZO2 ion channels in human and mouse bladder carcinoma

Ebru Önalın Etem¹, Gülay Güleç Ceylan², Seda Özaydın¹, Cavit Ceylan³, Tuncay Kuloğlu⁴, İbrahim Özercan⁵

¹Fırat University Medical School, Department of Medical Biology, Elazığ, TURKEY

²Yıldırım Beyazıt University Medical School, Department of Medical Genetics, Ankara, TURKEY

³Turkey Yüksek İhtisas Education and Training Hospital, Department of Urology, Ankara, TURKEY

⁴Fırat University Medical School, Department of Hystology and Embryology, Elazığ, TURKEY

⁵Fırat University Medical School, Department of Medical Pathology, Elazığ, TURKEY

BACKGROUND AND AIM:Action and pressure-sensitive PIEZO ion channels, express in bladder, are cation-selective mechanosensitive channels. PIEZO1 is a MSC protein and it is encoded by PIEZO1 gene in humans. PIEZO2 is a close homolog of PIEZO1. We aim to evaluate PIEZO1/PIEZO2 expression in postnatal period (P0-1) in mice bladder tissue as developmental and bladder cancer (BCa) tissue of mouse and human.

METHODS:The detection of developmental expression was performed in P0,P7,P14,P21,P28,P36 and P90 in bladder tissue of BalbC strain mice. Mice were divided into BCa group(n=40) and control group(n=10). BCa in mice was created by using N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN). A total of 50 subjects were included in the study (40=BCa patients, 10=controls). After histopathological evaluation for BCa, expression of PIEZO1/2 genes were examined by RT-PCR and immunohistochemistry in tumor and normal tissues.

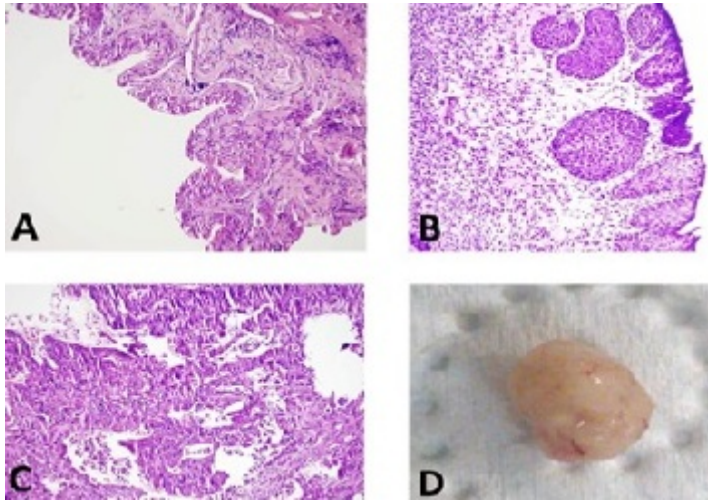
RESULTS:PIEZO1 expression increased 21th and 90th days whereas PIEZO2 expression increased 7th day and decreased 90th day as developmentally. It was found in situ carcinoma in 14 samples, adenocarcinoma in 6 samples and benign proliferative changes in 10 samples in mice. Comparing with control group, it was detected significantly increase in expression of PIEZO1/2 in cancer groups in human and mice. Immunoreactivity had been observed against PIEZO1/2 both human and mouse bladder tissue with normal or cancer.

CONCLUSIONS:The developmental changes in spesific days of PIEZO expression is demonstrated to play role in BCa development. Although roles of PIEZO1/2 ion channels in

BCa isn't known exactly, the dysfunction of PIEZO1/2 ion channels expression may contribute the carcinogenesis of BCa by causing proliferative changes.

Keywords: Bladder cancer, mRNA expression, PIEZO ion channels

Figure 1



Representative H&E-stained images of urothelial cross-sections from BBN-induced bladder cancer in mice. Note the urothelial cancers in the BBN-induced mice. A. Note the normal-appearing urothelium in the control group mice. B. Note the high-grade carcinoma-in-situ lesion in BBN-treated mice. C. Note the high-grade, papillary bladder tumor in the BBN-treated mice. Magnification, 400x.

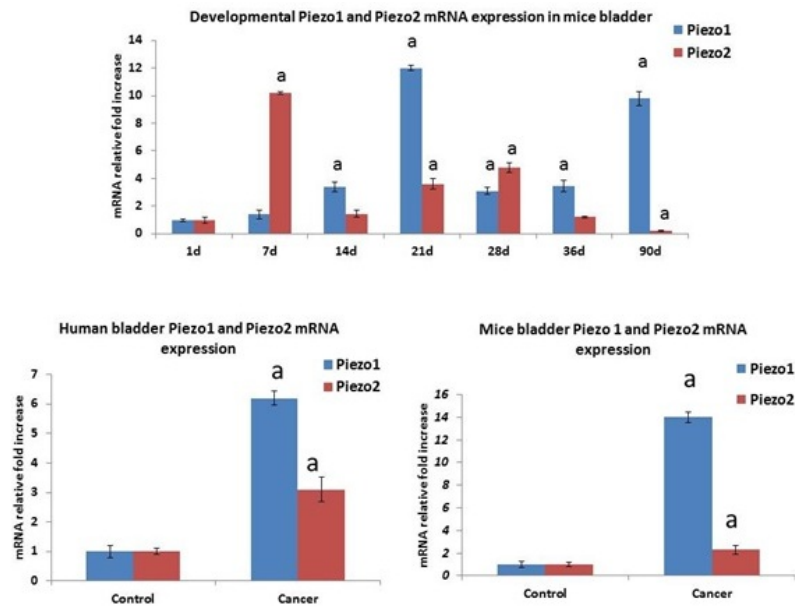
Table 1

Characteristics	
Age	
Male	64.9±4.29(56 to 76)
Female	62.2±3.51(58 to 79)

Gender	
Male	46 (76.6%)
Female	14(23.3%)
Tumor size	
<3	34
≥ 3	26
Lymph node involvement	
No	57
Yes	3
Grade	
Low	48(80%)
High	12
Stage	
pT0	8
pT1	38
$\geq pT2$	14
Toatal	60

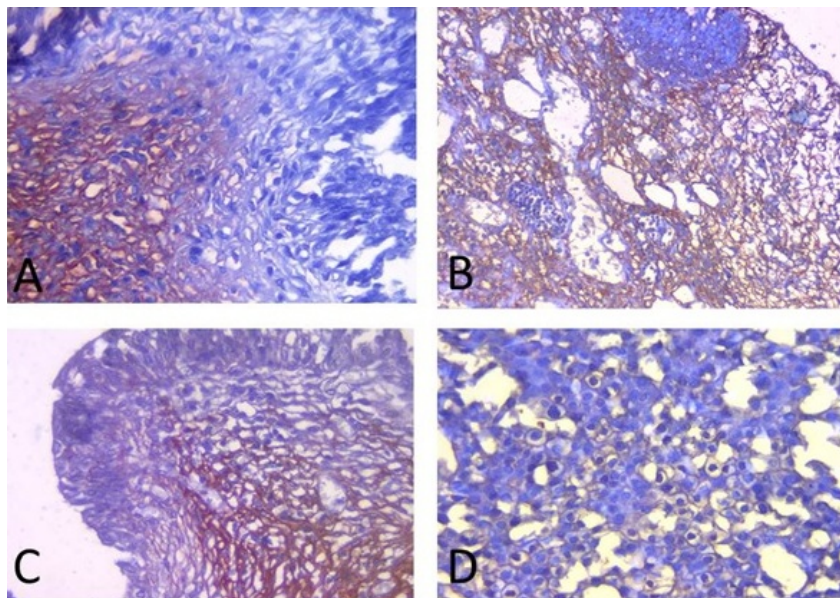
Distribution of variables in bladder cancer patients.

Figure 2



Quantitative real-time PCR analysis of Piezo1 and Piezo2 in bladder tissue in mice and human. aSignificantly different from control or P0.

Figure 3



Immunohistochemical staining for Piezo1 and Piezo2 in bladder tissue. Representative bladder sections stained for Piezo1 (A: control, B: cancer) and Piezo2 (C: control, D: cancer) in carcinomas and control tissue in human bladder samples. Magnification, 200x.

P-086

Nadir bir olgu olarak Pfeiffer Sendromu

Elanur Yılmaz¹, Banu Nur², Ercan Mıhçı², Özgül M Alper¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

GİRİŞ VE AMAÇ:1964 yılında ilk defa Rudolf Pfeiffer tarafından tanımlanan Pfeiffer Sendromu (OMIM# 101600), kafatasındaki kemiklerin erken kapanması (kraniyosinostoz) sonucunda, kafa ve yüz kemiklerinin normal gelişimini etkileyen nadir bir genetik hastalıktır. Otozomal dominant kalıtım gösteren Pfeiffer sendromunun toplumda görülme sıklığı 1/100.000'dir. Etkilenen olgularda propitozis, hipertelorizm, geniş alın, az gelişmiş üst çene ve sivri burun yapısı görülür. Geniş, büyük başparmaklar, dirsek ankilozu, el ve ayaklardaki değişken sindaktili de hastalığın fenotipik tanısında kullanılan diğer bulgulardır.

YÖNTEM:2 haftalık kız hasta hipotonisite, konjenital kalp hastalığı, atipik yüz görünümü nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde değerlendirildi. Aralarında akraba evliliği olmayan ebeveynlerin yaşayan 2.çocuğu olduğu, 38 haftalık olarak, sezaryan ile doğduğu ve prenatal USG'sinde polihidroamnios öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3100gr (50-90p), boy 50 cm (50-90p), ön fontanel 3x3 cm bombe, yonca kafa görünümü, basık yüz görünümü, geniş alın, hipertelorizm, sol propitotik göz, sağ gözde protrüzyon, bilateral kemozis ve bulanık kornea, basık burun kökü, mikrognati, bilateral düşük displastik kulaklar, yüksek damak, kısa boyun, klinodaktili, ayak 2-3. parmak arasında kutanöz sindaktili, büyük el ve ayak başparmakları, sakral gamze, koanal atrezi saptandı. Transtorasik ekokardiyografide sekundum ASD saptandı. Kranial MRI'da bilateral maksiller kemik hipoplazisi, bilateral ventrikülün temporal hornunda asimetrik dilatasyon ve hidrosefali saptandı. Batın ultrasonunda patoloji saptanmadı.

BULGULAR:Pfeiffer sendromu ön tanısıyla yapılan *FGFR2* (NM_001144916.1) geninin moleküler genetik analizi sonucunda olguda, *FGFR2* geninin ekzon IIIc bölgesinde p.Tyr340Cys/+ (c.1019A > G) mutasyonu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Literatüre göre, Pfeiffer sendromlu olguların % 67'sinde, kromozom 10q26'da lokalize *FGFR2* gen mutasyonları görülmektedir. Ülkemizdeki oran da bu veriyle uyumlu olarak % 66.6 olarak tespit edilmiştir. Sistein rezidüsü oluşturan *FGFR2* mutasyonlarının daha ağır fenotipler göstermesi ve hastalığın otozomal dominant bir hastalık olması sebebiyle, aileye genetik danışma verilmesi önerildi.

Anahtar Kelimeler: FGFR2, Kraniyosinostozis, Pfeiffer Sendromu, Moleküler Genetik

P-087

Hereditör Basınca Duyarlı Nöropati

Asli Subaşıođlu¹, Tülay Kurt İncesu²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Hereditör basınca duyarlı nöropati (HBDN) minör bir travma veya bası sonrası ortaya çıkan akut ve tekrarlayıcı duyuşal ve motor disfonksiyon ile seyreden mononöropati atakları ile karakterize otozomal dominant geçişli ailevi bir hastalıktır. Bazı hastalarda karpal tünel sendromu, düşük ayak ile seyredabilen peroneal palsi, ayrıca periferik nöropati gözlenebilmektedir. On beş yıldır değişken kuvvet kaybı ve uyuşma yakınmaları olan, polinöropati açısından son altı yıl içerisinde iki kez tekrarlanan elektronöromiyografik (ENMG) incelemesinde değişken bulgular ve çok sayıda sinirde tuzak nöropatisi saptanan hasta, moleküler genetik analiz için nöroloji polikliniğinden bölümümüze yönlendirilmiş ve hastaya HBDN tanısı konulmuştur. Bu çalışmada hereditör nöropatilerin tanısında anamnez, nörolojik muayene, elektrofizyolojik bulguların öneminin yanısıra genetik analizlerin de tanıdaki yeri vurgulanmıştır.

YÖNTEM:Moleküler genetik analizleri için periferik kan örneğinden DNA izolasyonu yapılmıştır. PMP22 gen duplikasyon ve delesyonunun değerlendirilebilmesi için 4 kısa bitişik tekrar (STR) (AC005703, AC0013248, AC0013248, D17S2220) bölgesine özgü floresan işaretli primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapılmıştır. PCR ürünlerinin fragman analizi ABI Prism 3130xl DNA Sequencer (Applied Biosystems, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR:4 polimorfik STR bölgesinde homoallelilik olarak değerlendirilerek, tanıyı doğrulamak amacıyla periferik kandan elde edilen DNA örneği; Agilent Oligonükleotit Mikroarray 8*60K mikroarray sistemi kullanılarak çalışılmış ve sonuçlar, Agilent CytoGenomic Edition 2.5.8.1/GRCh 37/hg19) analiz programında analiz edilmiştir.Sonuç olarak 17p12 kromozomal bölgede PMP22 genini de içeren bölgede 1412 kb 'lık delesyon tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hastamızda on beş yıldır söz konusu şikayetler mevcut olmasına rağmen, bir çok HBDN hastasında olduğu gibi, tanının konmasında gecikme yaşanmıştır. Erken dönemdeki tanı ile hastaların bilinçlendirilmesini ve tekrarlayıcı travma ve basılardan korunması, sonuç olarak aksonal hasarın önlenmesi amaçlanmalıdır. Genetik analizler hastalığın ayırıcı tanısında, tanı ile birlikte, hastaların takip ve tedavisinin planlanmasında, ayrıca hastaların gereksiz cerrahi ve medikal tedavi almasının engellenmesinin yanı sıra ailelere verilecek genetik danışmanlık hizmetinde de önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hereditör Basınca Duyarlı Nöropati, Hereditör Nöropati, Periferik Miyelin Protein 22

P-088

Çocukluk Çağı Lösemilerinde Genetik Aberasyonlar

Emine İpek Ceylan, Bilge Sarıkepe, Özlem Boz, Selcan Zeybek, Gizem Gönen, Yasemin Eyüboğlu Tanrıverdi, Emre Tepeli, Gökhan Ozan Çetin, Füsün Düzcan, Vildan Caner

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

GİRİŞ VE AMAÇ:Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'na

2014-2015 tarihleri arasında lösemi ön tanısı ile başvuran toplam 47 pediatrik olguda genetik aberasyonların belirlenmesi hedeflendi.

YÖNTEM:Genetik aberasyonların belirlenmesi amacı ile olgulara ait kemik iliği örneklerinde konvansiyonel sitogenetik analizlerin yanısıra Floresan in situ Hibridizasyon (FISH) analizleri yapıldı.

BULGULAR:Olguların 33(%70.2) tanesi Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL),10(%21.3) tanesi Akut Myeloid Lösemi (AML) ve 4(%8.5) tanesi Kronik Myeloid Lösemi (KML) ön tanısı ile değerlendirilen olgulardı. ALL, AML ve KML ön tanılı olguların ortalama yaşları sırası ile 7.3-4.7(yaş aralığı 2-17),9.3-5.6(yaş aralığı 1-17) ve 11.2-6.6(yaş aralığı 3-17) olarak belirlendi. ALL ön tanılı olguların 13 tanesi normal karyotipe sahipken,19 olguda analiz edilebilecek metafaz elde edilemedi. Sadece bir olgunun karyotipi 47,XX,+21 olarak belirlendi. ALL ön tanılı olguların FISH analizlerinde, en sık gözlenen genetik aberasyonlar t(12;21) translokasyonu (7 olgu)(%21.2),trizomi 8(5 olgu)(%15.2), 8q'da yeniden düzenlenmeler (4 olgu) (%12.1), 14.kromozomda yeniden düzenlemeler (3 olgu)(%9.1),trizomi 10(3 olgu)(%9.1) ve p16 delesyonu (3 olgu)(%9.1) idi. İlginç olarak, bir olguda 4,8,10,14,17,21 ve 22. kromozomların sırası ile %51,%46,%51,%26,%51,%30 ve %33 oranında trizomileri gözlemlendi. AML ön tanılı olguların 3 tanesi normal karyotipe sahipken, 4 olguda analiz edilebilecek metafaz elde edilemedi. AML'li olgulardan biri 46,XX,der(14)t(12;14)(q10;q10) karyotipine sahipken bir olgu da 46,XX,inv(16)(16q22;16q13) karyotipine sahipti.FISH analizlerinde bu olgulardan 2'sinde trizomi 21 saptanırken, gözlenen diğer aberasyonlar monozomi 20(1 olgu), 11. kromozomda yeniden düzenlenme (1 olgu),t(8;21) translokasyonu (1 olgu), 1p trizomisi (1 olgu),t(1;19) translokasyonu(1 olgu), PML delesyonu (1 olgu), inv(16)(1 olgu) ve trizomi 7(1 olgu) idi. KML ön tanılı olgulardan 2'si normal karyotipe sahipken,diğer 2 olguda analiz edilebilecek metafaz elde edilemedi.FISH analizinde 3 olgu normal olarak değerlendirilirken bir olguda t(9;22) translokasyonu belirlendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Çalışma grubumuzda yer alan çocukluk çağı lösemilerde gözlenen bu genetik aberasyonlar, literatürde rapor edilen genetik aberasyonlarla uyumlu bulundu. Aynı zamanda, gözlenen bu genetik aberasyonların çeşitliliği çocukluk çağı lösemilerin oldukça heterojen yapısını yansıtmakla birlikte hastalığın patogenezinde sıklıkla birden fazla genetik aberasyonların rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı lösemileri, Floresan in situ Hibridizasyon, genetik aberasyonlar

P-089

Marfan Sendromlu 9 Olguda Fbn1 Geni Değişimleri ve Altı Yeni Varyant

H. Betül G. Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:Marfan Sendromu; başlıca kardiyovasküler sistem, iskelet sistemi ve gözü etkileyen sistemik konnektif doku hastalığıdır(OMIM,MFS#154700).Prevelansı yaklaşık olarak 2/10000 olarak bildirilmiştir. Otozomal dominant kalıtım paternine sahip bu hastalıktan 15q21.1 bölgesinde lokalize fibrilin-1 adı verilen bir ekstrasellüler matriks proteinini kodlayan, FBN1 geninde ki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Burada sistemik skoru 7'nin üzerinde olan olgularda saptanan FBN1 mutasyonları ve genotip-fenotip korelasyonu amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Olgulardan periferik kandan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı bölgelerini içeren FBN1 geni dizi analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Yapılan muayenelerinde Ghent Nosology kriterlerine göre sistemik skoru>7 olan olguların ikisinden hastalıkla ilişkisi bilinen p.N1046S (HGMD No:100476) ve p.E2610K(HGMD No: CM972822) heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir. Sistemik skoru 11 olan bir olguda heterozigot yeni bir varyant tespit edilmiştir (IVS43+1G>A). Wechsler Zeka Ölçeğine göre "Orta Düzeyde MR"saptanan diğer bir olguda da heterozigot yeni bir varyant tespit edilmiştir (IVS20-2A>G). Tekrarlayan pnömotoraks, sağ gözde koloboma hikayesi, hafif MR ve febril konvülsiyon ile konsülte edilen bir vakada yapılan muayenede sistemik skoru 9 olarak saptandı. Vakanın moleküler analizinde ise p.V2018V sinonim aminoasit varyantı tespit edildi. Diğer üç olguda ise daha önce tanımlanmamış p.N238Rfs*9, p.C1472Y ve p.G214S missense aminoasit varyantlar saptandı. Yeni saptanan 6 varyantın in silico tahmin araçlarında yapılan analizlerinde bu varyantlar yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirildi. Bir hastanın ise çalışması devam etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Marfan sendromu ön tanısıyla değerlendirilen 9 hastada da moleküler tanı ile klinik tanı desteklendi. Hastalara genetik danışma verilerek öncelikle hayatı tehdit eden komplikasyonların önlenmesi amacıyla ilgili polikliniklere konsülte edildi. Mental retardasyon saptanan olgularda eşlik edebilecek kromozom anomalilerini dışlamak amacıyla periferik kandan kromozom analizi çalışılması planlandı. Olgularımız literatüre katkı sağlamak ve genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Marfan sendromu, yeni varyant, FBN1 geni

P-090

EFTUD2 Geninde Saptanan Yeni Bir Splice Mutasyonuna Sahip Nadir Bir Genetik Sendrom; Mandibulofasiyal Disostozis, Guion-Almeida Tip

H. Betül G. Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:Mandibulofasiyal Disostozis-Guion-Almeida Tip (MFDGA) (OMIM, #610536); malar ve mandibular hipoplazi, mikrosefali, kulak malformasyonları, kraniofasial malformasyonlar, tipik yüz görünümü (belirgin metopik suture, yukarı ya da aşağı eğimli palpebral fissür, belirgin glabella, geniş burun köprüsü), büyüme-gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü ile karakterize otozomal dominant kalıtılan nadir bir malformasyon sendromudur. MFDGA, 17q21.31 de lokalize EFTUD2 (elongation factor Tu GTP binding domain containing 2) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir.

YÖNTEM:Hastadan Yeni Nesil Dizileme ile tüm ekzom analizi yapılmış ve çıkan sonuç Sanger Dizileme ile konfirme edilmiştir.

BULGULAR:Olgu boy kısalığı ve dismorfik görünüm nedeniyle yönlendirildi. Hastanın muayenesinde, mikrosefali, down-slanted palpebral fissür, ptosis, geniş burun köprüsü, yüksek damak, retrognati, posterior rotate kulaklar, kısa boyun, göğüs deformitesi, bilateral brakidaktili, 5.parmaklarda klinodaktili,pençe el, pes planus, belirgin kalkaneus dikkat çekmekteydi. Spesifik bir ön tanı olmadığı için tüm ekzom DNA dizi analizi planlandı ve EFTUD2 geninde c.2702T>G (p.F901C) daha önce bildirilmemiş heterozigot splice bölge mutasyonu tespit edildi. Hastanın anne ve babasından da çalışma yapılarak değişimin araştırılması planlandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olgumuza yeni nesil dizileme yönteminin kazandırdığı tüm ekzom analizleri ile tanısı güç konan nadir sendromlardan biri olan Mandibulofasiyal Disostozis, Guion-Almeida Tip, tanısı konulmuş ve daha önce bildirilmemiş bir değişim tespit edilmiştir. Evrimsel olarak korunmuş bölgede aminoasit değişimine neden olan varyantın in silico tahmin araçlarına göre patojenik olduğu tespit edilmiştir. Aileye bundan sonraki gebelikleri için kendilerinde de bu durum araştırıldıktan sonra prenatal preimplantasyon genetik tanı imkanı sunulabilecektir. Olgumuz aynı zamanda MFDG sendromu tanımlanan ilk Türk hasta olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mandibulofasiyal Disostozis, Boy Kısalığı, Göğüs Deformitesi, Eksom Sekanslama

P-091

Evaluation of association between polymorphisms in interleukin (IL)-2R, IL-4R, IL-7R, IL-15R genes and Behçet's Disease in a Turkish population

Salih Coşkun

Department of Medical Genetics, School of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, 21280, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Behçet's disease (BD) is a recurrent systemic inflammatory disorder characterized by oral and genital mucous ulcerations, skin lesions, and uveitis. Its etiology involves the intricate interplay of putative environmental triggers and genetic predispositions. Although the etiology of BD is unclear, recent immunogenetic findings are providing clues to its pathogenesis. The aim of this study was to investigate the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in interleukin (IL)-2RA, IL-4R, IL-7R, and IL-15RA genes and BD in a Turkish population.

METHODS:A case-control study was carried out to investigate the associations of seven polymorphisms mapping to IL-2RA (rs12722489, rs2104286), IL-4R (rs1805010, rs1805015, rs1801275), IL-7R (rs6897932), and IL-15RA (rs2228059) with susceptibility to BD in 135 Turkish patients and 288 healthy controls. Genotyping was carried out using the TaqMan 5'-exonuclease allelic discrimination assays. The statistical analysis was conducted by Chi square test.

RESULTS:There was no significant difference in age or sex between the groups. Rs12722489 polymorphism was shown to deviate from the Hardy-Weinberg equilibrium in controls, and therefore excluded from the study. In present study, no significant differences were found for the distribution of allele and genotype frequencies of these SNPs between patients with BD and healthy controls.

CONCLUSIONS:These findings suggest that the polymorphisms of IL-2RA, IL-4R, IL-7R and IL15RA might make no contribution to the susceptibility of Behçet's disease in the Turkish population.

Keywords: Behçet's disease, Genetic association study, interleukin, Single nucleotide polymorphism, immunogenetic

P-092

Polikistik Böbrek Hastalıkları; Dominant Ve Resesif Formlarda Tanımlanan Yeni Bir Varyant

H. Betül G. Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (PKD1) (OMIM, #173900) en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığıdır. Polikistik böbrek, renal yetmezlik, vasküler anomaliler, intrakranial anevrizmalar, KC kisti, kolon divertikülleri ile karşımıza çıkabilir. Olguların yaklaşık olarak %85'inden 6p12.3-p12.2 de lokalize polisistin-1 proteininin yapımında görevli PKD1 geni ve %15'inden 4q22.1 de lokalize polisistin-2 proteininin yapımında görevli PKD2 genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ARPKD) (OMIM, #263200); potter yüz, hipertansiyon, AC hipoplazisi, karaciğer patolojileri, kistik böbrek, maternal oligohidroamnios ile karakterizedir. Hastalıktan 6p12.3-p12.2 de lokalize fibrosistin-1 proteininin yapımında görevli PKHD1 genindeki homozigot mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Bu olgu sunumunda otozomal dominant ve resesif polikistik böbrek hastalığı ile başvuran iki farklı aile ve bunlarda tespit edilen yeni varyantları sunmayı amaçladık.

YÖNTEM:Olgulardan PKD1 geni ve PKHD1 geni dizi analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Olgu1: 10 yaşında böbrek ve KC kistleriyle başvuran erkek hastada PKD1 geninde p.L1486Tfs*49 (c.4454_4455inTA) heterozigot değişimi saptanmış ve aile taraması yapılmıştır.

Olgu2: Polikistik böbrek ve anhidroamnios nedeniyle tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan (üç kez,3.tr), 1.derece kuzen evliliği yapmış 26 yaşındaki kadın hastada PKHD1 geninde p.D3439Mfs*6 (c.10315_10315delG) heterozigot değişimi saptanmış ve aynı değişim eşinde de araştırılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:PKD1 ve PKHD1 olmak üzere her iki gende de heterozigot yeni bir varyant tespit edilmiştir. Olgu1'in ailesel segregasyonunda baba hariç anne ve diğer tüm kardeşlerin heterozigot varyantı taşıdığı gösterilmiştir. Olgu2 de ise; eşinin de aynı varyanta sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki varyanta da ExAC, 1000G gibi veri tabanlarında rastlanmamıştır. İn siliko tahmin araçlarında çerçeve kaymasına neden olması ve erken stop kodon oluşturması nedeniyle yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Bu olgular dominant ve resesif polikistik böbrek hastalıklarını karşılaştırmak ve literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: PKD1 geni,PKHD1 geni, polikistik böbrek hastalığı,çerçeve kayması mutasyonu

P-093

Yeni Bir PAX3 Gen Varyantına Sahip Waardenburg Sendromu Tip 1 Olgusu

H. Betül G. Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ: Waardenburg Sendromu Tip1 (WS1) (OMIM, #193500); doğumsal işitme kaybı ile saç, göz ve derinin pigment bozukluklarıyla karakterize otozomal dominant kalıtım paternine sahip nöral krest kaynaklı bir hastalıktır. Yaklaşık olarak 1/40000 oranında gözlenir. WS'lu bireylerin yaklaşık olarak %60'ında konjenital sensörinöral işitme kaybı vardır. WS1, melanositlerdeki pigment epiteli üretiminde rol alan genlerden biri olan PAX3 gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. PAX3 gen ürünü olan Pax-3 Paired box proteini; nöral gelişim ve myogeneziste hücrenin proliferasyon, migrasyon ve apoptozisini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür.

YÖNTEM:PAX3 geni tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktalarını içeren dizi analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Vaka 3000 gr vücut ağırlığına sahip, miadında C/S doğum ile akraba evliliği olmayan bir aileden dünyaya gelen 2.erkek çocuktur. Motor mental gelişimi yaşıyla uyumlu olan hasta her iki göz renginin de aile bireylerinden farklı olması nedeniyle polikliniğe başvurdu. Dismorfik muayenesinde sinofiriz, hipertelorizm, up-slanted palpebral fissür, yüksek damak, aşağı yerleşimli ağız köşeleri saptandı. Göz polikliniğine konsülte edilen hastada bilateral iris heterokromisi ve bilateral koroid depigmentasyonu gözlemlendi. Ayrıca hastada doğumda beyaz perçem olduğu ancak zamanla kaybolduğu öğrenildi. Bu bulgularla hastadan WS1 ön tanısıyla PAX3 geni dizi analizi çalışıldı ve ekzon 2'de c.235T>C (p.S79P) heterozigot mutasyonu saptandı. Hastanın anne ve babasında PAX3 geninde incelenen bölgelerde herhangi bir değişim saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Olguda PAX3 geninde evrimsel olarak korunmuş bölgede aminoasit değişimine neden olan yeni bir heterozigot varyant tespit edilmiştir. Varyanta ExAC veri tabanında rastlanmamıştır. Ailesel segragasyonda anne ve babanın bu varyantı taşımadığı görülmüştür. Mutation Taster, Polyphen2 ve SIFT gibi in silico analiz programlarında yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Hastalık otozomal dominant kalıtıldığından dolayı anne ve babada aynı mutasyonun saptanmaması değişikliğin yüksek olasılıkla 'de novo' olduğunu göstermektedir. Böylece olgumuza genetik tanı konulurken, aynı zamanda ileriki gebelikleri için prenatal-preimplantasyon genetik tanı önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: WS1, konjenital sensörinöral işitme kaybı, beyaz perçem

P-094

Aynı Allel Üzerinde Yanlış Anlamli Yeni Bir Mutasyon Ve Tanımlı Bir Mutasyona Sahip Wilson Sendromlu Bir Olgu

H. Betül G. Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:Wilson Sendromu (WD) hepatik, nörolojik, psikiyatrik bozukluklar ya da bunların kombinasyonu ile karakterize bir bakır metabolizması bozukluğudur.(WILSON DISEASE, OMIM 277900). Klinik bulgular başlıca karaciğer, beyin, kornea ve böbrek gibi çeşitli organ ve dokularda biriken bakır miktarına göre değişkenlik gösterir. Prevelansı yaklaşık olarak 1/30000 olarak bildirilmiştir.WS; 13q14.3-q21.1 bölgesinde lokalize ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtmalı bir hastalıktır. Bu çalışmada 1.derece kuzen evliliği yapmış bir ailenin tekrarlayan karın ağrısı ve kusma şikayetleri ile karşımıza çıkan 2 erkek çocuğuna tanı konulması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Akraba evliliği yapmış ailenin etkilenmiş iki erkek çocuğu, bir kız çocuğu ve ebeveynler çalışmaya dahil edilmiştir. Etkilenmiş bireylerin biyokimyasal değerleri, idrar bulguları, abdominal USG ve KC biyopsi sonuçları değerlendirilerek ATP7B geni ileri nesil dizileme yöntemi ile analiz edilmiştir.

BULGULAR:9 yaşında karın ağrısı, kusma, karında şişlik ve ellerde uyuşma şikayetlerine sahip erkek olguda yapılan değerlendirmeler sonucunda KC enzimlerinde yükseklik, serum seruloplazmin düzeyinde azalma, idrarda bakır atılımında artma saptanmıştır. KC biopsisinde; kronik hepatit lehine değerlendirilen makronodüler sirotik görünüm ve KC kuru bakır ağırlığında artma gözlenmiştir. Kranial MR'da ve göz muayesinde herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. Hepatosplenomegali de eşlik eden olgudan ATP7B gen dizi analizi sonucu daha önce tanımlanmamış c.4087T>G homozigot mutasyonu ve hastalıkla ilişkisi bilinen c.4301C>T homozigot mutasyonu tespit edilmiştir. Wilson hastalığı tanısı alan olguya KC transplantasyonu yapılmıştır. Olgunun 5 yaşındaki diğer erkek kardeşi de WS tanısı almış ve uygun KC naklini beklemektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hastada ATP7B geninde; homozigot yeni bir varyant (c.4087T>G) ve homozigot bir mutasyon(c.4301C>T tespit edilmiştir. Homozigot c.4087T>G değişimi, in silico tahmin araçlarına göre yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Ailesel segregasyon ile bu değişimlerin aynı allel üzerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu olgu ile birikime bağlı dejenerasyonlarla ortaya çıkan nörometabolik hastalıklarda erken tanının önemi bir kere daha vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Wilson Sendromu, nörometabolik hastalık, homozigot yeni varyant

P-095

Dehidrate Herediter Stomatosis; Tekrarlayan 2.Trimester Gebelik Kayıpları İle Seyreden Nadir Bir Olgu

H. Betül Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:Dehidrate Herediter Stomatosis 1(DHS1) (OMIM, #194380) eritrositlerin osmotik fragilitesinde azalma ile karakterize otozomal dominant kalıtmı nadir bir hemolitik anemidir (<1/1000000). Klinik prezentasyonu oldukça heterojen olmakla birlikte ikterik skleralar, hepatosplenomegali, hemoglobüri, psödohiperkalemi, perinatal dönemde perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, yaygın asit ve ödem gibi bulgularla seyredebilir. 16q24.3 bölgesinde lokalize PIEZO1 geninde ki mutasyonlar bu hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. Burada plevral efüzyon nedeniyle tekrarlayan 2.tr gebelik kayıplarına (5 kez) sahip bir olgu sunulacaktır.

YÖNTEM:Periferik kandan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra Yeni Nesil Dizileme ile tüm ekzom analizi yapılmış ve çıkan sonuç Sanger Dizileme ile konfirme edilmiştir.

BULGULAR:Akraba evliliği olmayan yaklaşık 20.haftada plevral efüzyon nedeniyle tekrarlayan gebelik kayıplarına sahip olgunun, yine plevral efüzyon nedeniyle neonatal dönemde exitus olan bebeğinde spesifik bir ön tanı olmadığı için tüm ekzom DNA dizi analizi çalışıldı. PIEZO1 geninde p.E1343-(c.4030_4032delGAG)/p.K1819Efs*46(c.5455_5456delAA) daha önce bildirilmemiş birleşik heterozigot bir varyant tespit edildi. Ailesel segragasyonda annenin PIEZO1 geninde p.E1343-(c.4030_4032delGAG), babanın ise PIEZO1 geninde p.K1819Efs*46(c.5455_5456delAA) heterozigot değişime sahip olduğu gösterildi. Hastanın 5.gebeliğine ait amniyon sıvısı örneğinin çalışması devam etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Evrimsel olarak korunmuş bölgede aminoasit değişimine neden olan varyantların tümü daha önce bildirilmemiş ve in silico tahmin araçlarına göre patojenik olduğu tespit edilmiştir. DHS1, olgumuzun tekrarlayan gebelik kayıplarında görüldüğü üzere plevral ödem ile seyredebilmektedir. Ancak otozomal dominant kalıtım paternine sahip bir hastalıkta anne-babada tespit edilen ve hastalık nedeni olarak değerlendirilen varyantın klinik etki göstermemesi iki değişikliğin birlikte fetüste bulunması halinde hastalık yapıyor olması olasılığını düşündürmektedir. İkinci bir olasılık, eşlerden birindeki mutasyonun ana etken olması ve dominant hastalıklarda sıkça gözleendiği üzere eşlerde eksik penetrans nedeniyle klinik bulgu vermiyor olmasıdır. Yine ekspresivite farkı nedeniyle mutasyonu taşıyan bazı kişilerde daha hafif ya da daha ağır klinik tablo gözlenebilir.

Anahtar Kelimeler: DHS1, hemolitik anemi, plevral efüzyon, tekrarlayan gebelik kayıpları

P-096

Van Der Knaap Hastalığı; Yeni Bir Mutasyon ile Tanımlı Bir Mutasyona Sahip Bir Olgu

H. Betül G. Çelebi, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:Van Der Knaap Sendromu (MLC1) makrosefali, megalensefali, ataksi, spastisite, motor gelişimde gecikme, ılımlı mental retardasyon, yaygın serebral beyaz cevher tutulumu, subkortikal kistler ile karakterize yavaş seyirli bir nörodejeneratif hastalıktır.(MEGALENCEPHALIC LEUKOENCEPHALOPATHY WITH SUBCORTICAL CYSTS 1, OMIM 604004). Prevelansı yaklaşık olarak 1/1000000 olarak bildirilmiştir. MLC1; 22q13.33 bölgesinde lokalize MLC1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Bu çalışmada 1.derece kuzen evliliği yapmış bir ailenin ataksik yürüyüş ve patolojik kranial MR bulgusu ile tarafımıza yönlendirilen kız çocuğuna tanı konulması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Akraba evliliği yapmış ailenin etkilenmiş kız çocuğu ve ebeveynler çalışmaya dahil edilmiştir. İndeks vakanın kranial MR ve muayene bulguları değerlendirilerek MLC1 geni ileri nesil dizileme yöntemi ile analiz edilmiştir.

BULGULAR:7 yaşında ataksik yürüyüş, spastisite, motor hareketlerde yavaşlama ve intensiyonel tremora sahip olguda kranial MR'da serebral beyaz cevherde nörometabolik hastalık ile uyumlu patolojik sinyal artışı saptanmıştır. Olguda infantil dönemde makrosefali olduğu öğrenildi.Tandem Mass Spektrometre ile yapılan çalışmada aminoasit ve açilkarnitin profilleri normal olarak değerlendirildi. Yapılan MLC1 geni dizi analizinde IVS2+1G>T (c.177+1G>T) hastalıkla ilişkisi bilinen homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Ailesel segregasyonun gösterilmesi amacıyla anne ve baba da çalışmaya alınmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hastada MLC1 geninde homozigot bir mutasyon IVS2+1G>T (c.177+1G>T) tespit edilmiştir. Homozigot mutasyon daha önce tanımlanmış ve hastalık ile ilişkisi bildirilmiştir (HGMD No:CS035660). Anne-babanın mutasyon analizi yapıldıktan sonra; özellikle akraba evliliği yapan bireylere yeni gebelikler için prenatal, preimplantasyon genetik tanı önerilecektir. MLC1 nadir görülen megaensefalik lökoensefalopati formu olduğu için makrosefali, ataksik yürüyüş ve diffüz beyaz cevher tutulumu olan hastalarda akılda tutulması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: MLC1, nörodejeneratif hastalık, diffüz beyaz cevher tutulumu

P-097

Primer İnfertile ile Başvuran Erkek Olgularda Kromozom Anomalileri

Esra Çolak, H. Betül G. Çelebi, Nurhayat Sancak Özel, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Reprodüktif çağdaki çiftlerin yaklaşık olarak %15'ini etkileyen bir sağlık problemidir. Tüm infertil çiftlerin %30-40'ında erkek faktörü tespit edilir. Yaklaşık %10 infertil çiftte ise tüm tanısal testlere rağmen herhangi bir sebep elde edilemeyebilir. Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklerin spermatogenezi etkilemesiyle olgular oligospermi ve azospermi ile başvurabilir. Bu çalışmada; primer infertilite ile başvuran olgularda saptanan kromozomal değişikliklerinin erkek infertilitesi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:2015-2016 Haziran ayı arasında primer infertilite ön tanısı ile başvuran erkek olguların anamnezi alındı. GTG bantlama yöntemi ile kromozom analizi yapıldı. 500-550 bant düzeyinde 20 metafaz alanı değerlendirildi.

BULGULAR:Primer infertilite ile başvuran 89 azospermik hastanın periferik kandan kromozom analizi ile yapılan değerlendirmelerinde; 9 olguda Klinefelter Sendromu (47,XXY), 1 olguda kompleks karyotip (46,XY[4], 45,X[5],47,XYY[28]), 1 olguda izokromozom Y (46,X i(Yq)), 1 olguda dişi karyotip (46,XX), 1 olguda ise 45,X[14], 46,X del(Y)(q11.23)[21] karyotipi saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:İnfertil bireylerde normal toplumla kıyaslandığında kromozom anomalileri görülme sıklığı daha yüksektir. Seks kromozom anomalilerine otozomal kromozom anomalilerine göre daha sık rastlanmaktadır. Kromozom anomalileri olarak en sık anöploidiler görülür. En sık rastlanılan seks kromozomu anöploidisi olarak da bilinen Klinefelter sendromu azospermik vakaların yaklaşık olarak %14'ünde bildirilmiştir. Bu çalışmada infertil azospermik bireylerin yaklaşık %10'unda Klinefelter Sendromu tespit edilmiştir. Saptanan diğer değişimlerde infertiliteye sebep olduğu bilinen değişimlerdir. Sonuç olarak hastalara testis dokusundan sperm elde etme yöntemlerinde özellikle mikro TESE adı verilen ameliyat tekniği ile sperm bulunabilmesi durumunda yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabileceği, YÜT esnasında preimplantasyon genetik tanının göz önünde tutulması gerektiğini vurgulayan genetik danışma verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Azospermi, İnfertilite, Kromozomal Anomaliler

P-098

Determination of the ADM (ADRENOMEDULLIN) Gene Sequence Variation in Patients with Coronary Artery

Esra Çolak, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

BACKGROUND AND AIM: Coronary artery disease is characterized by atherosclerosis in the vessel wall. In this study, it was intended to determine the relationship between the development of atherosclerosis and the gene sequence variations of ADM known as suppressing the proliferation of the vascular smooth muscle cells which is one of basic mechanisms in atherogenesis.

METHODS: For this purpose, 62 cases with atheroma plaque and 46 controls without plaque were analysed in the study. After DNA isolation from the blood samples of patients with venous for ADM gene sequence variations, ADM gene sequence variations were determined by Sanger sequencing method.

RESULTS: A single polymorphism in the promoter (rs3814700 T>C) and 5'UTR (rs545190978 T>G) region of ADM gene, and two different polymorphisms in the exon region (rs5005 C>G (ekson 3)) ve rs767028428 C>T (ekson4)) were found in the present study. In patients, the allele frequencies of the ADM gene polymorphisms were for rs3814700 (T>C) T: %93 and C: %7; rs5005 (C>G) C: %99,2 and G: 0,08; rs545190978 (T>G) T: %99,2 and G: %0,08; rs767028428 (C>T) C: 99,2 and T: 0,08 respectively.

CONCLUSIONS: It was seen that there was no significant difference between patients and controls in terms of allele frequencies and genotypes of these polymorphism regions determined in the cases. The promoter (rs3814700-C) region polymorphism known as affecting ADM serum level was higher proportion in patients compared with controls. There is a need for studies conducted with serum levels in the large case group to assess the roles of adrenomedullin in the pathogenesis of atherosclerosis.

Keywords: Coronary artery disease, Atherosclerosis, Vasodilation, ADM gene

P-099

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde EGFR Gen Mutasyonları -Tek Merkez Deneyimi

Oğuz Çilingir¹, Hüseyin Aslan¹, Muzaffer Metintaş², Murat Dinçer³, Beyhan Durak Aras¹, Özden Kutlay¹, Serap Arslan¹, Muhsin Özdemir¹, Sevilhan Artan¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ESKİŞEHİR

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ESKİŞEHİR

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahiliye AD, Medikal Onkoloji BD, ESKİŞEHİR

GİRİŞ VE AMAÇ:Akciğer kanserleri en sık görülen ve ölümcül seyreden kanserlerdir. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) hem kanser biyolojisinde hem de tümör gelişiminde önemli bir patogenetik yeri vardır. EGFR genindeki mutasyonlara göre seçilen EGFR inhibitörü ajanlar, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) EGFR'nin aşırı ekspresyonunu ve tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederler. Sonuçta kontrolsüz hücre proliferasyonu engellenmiş olur.

Bu çalışma ile KHDAK'lı hastalarda, EGFR mutasyon tiplerinin ve frekanslarının belirlenmesi, Türk popülasyonunda EGFR mutasyonlarına genel bir bakış açısı sağlanması ve aynı zamanda KHDAK'lı hastaların tedavisinde izlenilecek algoritmayı desteklemesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM:Çalışmamıza, KHDAK'lı 324 hasta dahil edilmiştir. Parafinli doku örneklerinden EGFR geninin 18., 19., 20. ve 21.ekzonlarının mutasyon analizi için genomik DNA izolasyonundan sonra pyrosequencing yöntemi ile sekans analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Çalışmamız sonucunda incelenen EGFR geninin 18., 19., 20 ve 21. ekzonlarındaki saptanan mutasyonlar aşağıda gösterildiği şekildedir.

18. ekzon mutasyonlarının sayısı ve yüzdeleri: p.G719A (3 / % 3.8), p.G719S (5 / % 6.4), p.G719C (3 / % 3.8),

19. ekzon mutasyonlarının sayısı ve yüzdeleri: p.E746_A750del (13 / % 16.8), p.L747_P753>Qdel (6 / % 7.7),

20. ekzon mutasyonlarının sayısı ve yüzdeleri: p.S768I (12 / % 15.5),

21. ekzon mutasyonlarının sayısı ve yüzdeleri: p.L858R (22 / % 28.5), p.L861Q (13 / % 16.5),

TARTIŞMA VE SONUÇ:Yaptığımız çalışma sonucunda tespit edilen mutasyonların frekansına göre ekzon 21'deki p.L858R (%28.5) ve ekzon 19'daki p.E746_A750del (%16.8)

mutasyonları ilk sırada yer almaktadır. Elde edilen bulgular sonucunda en sık görülen bu iki mutasyon tipinin literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. KHDAK'lı hastaların prognozunun iyileştirilmesinde, sağ kalım sürelerinin arttırılmasında ve kişiye özel tedavi imkânının sağlanmasında EGFR geninin moleküler analizi önem taşımaktadır

Anahtar Kelimeler: EGFR, KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ, KANSER GENETİĞİ

EGFR geninin 18., 19., 20. ve 21.ekzonlarındaki mutasyon dağılım frekansı

Ekzon	Mutasyon	Frekans (n / %)
18	p.G719A	3 / % 3.8
	p.G719S	5 / % 6.4
	p.G719C	3 / % 3.8
19	p.E746_A750del	13 / % 16.8
	p.L747_P753>Qdel	6 / % 7.7
20	p.S768I	12 / % 15.5
21	p.L858R	22 / % 28.5
	p.L861Q	13 / % 16.5

P-100

The relationship between Toll-like receptor 2 gene polymorphism and Toll-like receptor 2 expression in seborrheic dermatitis patients

Mehmet Ateş¹, Cemal Bilaç¹, M. Burak Batır², F. Sırrı Çam²

¹Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

²Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

BACKGROUND AND AIM:Seborrheic dermatitis (SD) is a common chronic inflammatory skin condition, characterized by scaling and poorly defined erythematous patches. The etiopathogenesis of SD remains unknown. *Malessezia furfur* has been implicated in the development of this condition. Mutations and polymorphism in TLRs have revealed the importance of TLRs in human defence against diseases. The TLR2 expression and gene polymorphism linked with impaired reactivity to *Malessezia furfur* may play role in pathogenesis of seborrheic dermatitis. The aim of our study was to investigate the Toll-like receptor 2 (TLR2) gene polymorphism and TLR2 expression in seborrheic dermatitis patient compared to healthy controls.

METHODS:In our study, genomic DNA was obtained from the peripheral blood of 60 patients with SD and 60 healthy subjects. The TLR2 Arg753Gln gene polymorphism were genotyped by the PCR-restriction fragment length polymorphism method. Surface expression of TLR2 on the monocytes was also assessed by flow cytometry.

RESULTS:The Arg753Gln mutant allele was found in 20% of the seborrheic dermatitis patients. Compared with healthy controls, the TLR2 Arg753Gln genotype was significantly higher in the entire group of seborrheic dermatitis cases ($p < 0.0001$). Compared with wild type SD patients, the TLR2 expression on monocytes was significantly lower in patients with TLR2 Arg753Gln mutant SD patients ($p = 0,03$).

CONCLUSIONS:We show for the first time TLR2 R753Q single nucleotide polymorphism in SD patients. We also determined that TLR2 R753Q mutation is associated with lower expressions of TLR2 on monocytes. TLR2 may be essential in the pathogenesis and maintenance of SD and may be involved in the enhanced susceptibility to skin colonization with *M. furfur* in patient with SD carrying TLR2 polymorphism.

Keywords: Seborrheic dermatitis, TLR2, gene, polymorphism

P-101

Nörofibromatozis ön tanılı hastanın tanısının moleküler yöntemlerle konulması. Tanı kriterleri ne kadar faydalı?

Aşkın Şen¹, Deniz Şen¹, Serdar Ceylaner²

¹Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²İntergen, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ:11 yaşında erkek hasta Tıbbi Genetik polikliniğine vücudundaki lekeler nedeniyle başvurmuştur. Uzun yıllar başka bir merkezde, Nörofibromatozis - 1 ön tanısı ile takip edilen hasta, NF-1 tanı kriterlerini tam olarak karşılamadığı için, net olarak tanısı konulamamış olup, klinik takip önerilmiştir. Ancak, ailesi klinik takiplerini aksatmıştır. Belirsizliğin, aileyi psikolojik açıdan yıpratmış ve bir kez daha araştırılmasını istediği için polikliniğe kendi isteği ile başvurmuş olduğu anlaşılmıştır.

YÖNTEM:Klinik genetik açıdan muayene edilen hastadan alınan kan örneğinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, ileri nesil sekanslama tekniği ile DNA dizi analizi yapılmıştır.

BULGULAR:Klinik genetik muayenesinde vücudunda bir kaç ufak cafe au-lait lekesi tespit edildi. NF-1 tanı kriterlerini karşılamıyordu. Ayrıca, annesinde de kolunda lekelenmeler gözlemlendi. NF-1 şüphesi tam olarak dışlanamadı. NF-1 için moleküler genetik analiz yapılan hastada, heterozigot p.R461* (c.1381 C>T) mutasyonu bulunmuştur. Kromozom analizi sonucu 46,XY olan hastada, NF2 için yapılan moleküler genetik analiz sonucu normal bulunmuştur. Annesinde ve babasında bilinen mutasyon analizi yapılmıştır. Her iki analiz de normal olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu bulgular, çocuktaki mutasyonun de novo olduğunu göstermekle birlikte, ayrıca, otozomal dominant kalıtım gösteren gen ifadenmelerinde, değişken ekspresivite ve penetrans kavramlarını ve klinik genetik değerlendirme yaparken taşıdıkları önemi göstermektedir. Tanı kriterlerinin her zaman sağlıklı sonuç vermeyebileceği ve en ufak klinik şüphe duyulan her hastada moleküler genetik analiz yapılmasının önemini gündeme getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: nörofibromatozis, azalmış penetrans, ekspresivite farklılığı

P-102

Klinik Olarak Akut Myeloid Lösemi/Myelodisplastik Sendrom (AML/MDS) Şüpheli Olgularda Moleküler Sitogenetik Bulgular

Bilge Sarıkepe¹, Selcan Zeybek¹, Gizem Gönen¹, Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi¹, Özlem Boz¹, Emine İpek Ceylan¹, Emre Tepeli¹, Gökhan Ozan Çetin¹, İsmail Sarı², Füsün Düzcan¹, Vildan Caner¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

GİRİŞ VE AMAÇ: Akut myeloid lösemi agresif kanserlerin heterojen bir grubudur ve yetişkin akut lösemilerin en yaygın tipidir. Ortalama tanı yaşı 67'dir. Kemik iliği örneklerinden yüksek kaliteli metafaz eldesinin zorluğu nedeniyle, AML/MDS hastalarında kromozomal anomalilerin konvansiyonel sitogenetik analizlerle belirlenmesi güçtür. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) barındırdığı avantajları nedeniyle, konvansiyonel yöntemlerin yanında AML/MDS hastalarının rutin tanısında sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na Ocak 2014 - Ocak 2016 tarihleri arasında AML/MDS şüphesi ile başvuran toplam 185 erişkin olguda genetik aberasyonların belirlenmesi hedeflendi.

YÖNTEM: AML/MDS şüphesi ile başvuran olgulardaki genetik aberasyonların belirlenmesi amacı ile konvansiyonel sitogenetik yöntemler ve FISH yöntemi kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen olguların 141'inde normal FISH sonuçları elde edildi. En sık gözlenen anormallikler MLL translokasyonu (10/185, %5.4), PML/RARA translokasyonu (4/185, %2.1) ve trizomi 8 (4/185, %2.1) olarak belirlendi. Bunun yanı sıra, olguların %2.7'sinde (5/185) kompleks kromozomal yeniden düzenlenmeler gözlemlendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Normal karyotipe sahip AML/MDS tanılı olguların büyük bir bölümü, hastalığın gelişimi veya ilerlemesinde önemli role sahip sitogenetik olarak anormal hücre klonlarına sahiptirler. FISH analizi ile özgün kromozomal ve/veya gen değişimlerini belirlemek, AML/MDS hastalarının prognoz ve sağkalımlarının tahmin edilmesinde son derece önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: AML/MDS, FISH, konvansiyonel sitogenetik

P-103

Yüksek Glukozlu Ortamlarda IGF-I ve MGF'in Nöral Kök Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkilerinin *in vitro* İncelenmesi

Tuğba Aydınтуğ, Sarya B. Tunç, Selçuk Sözer Tokdemir, Kenan Ateş

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Nöral Kök Hücreler(NKH) merkezi sinir sisteminde bulunan, kendini yenileyebilen hücre popülasyonudur. Yetişkin beyninin yüksek enerjiye ihtiyacı vardır, bu enerji ihtiyacını karşılamak için de glukoz gereklidir. Yüksek glukoz konsantrasyonlarının birçok hücre tipinde zararlı etkisi olduğu bilinmektedir. Kemik iliği kökenli endotelial progenitör hücrelerde (EPH) çoğalma, migrasyon ve anjiyojenik kapasiteyi engellediği ve de mezenşimal kök hücrelerin rejeneratif potansiyelini değiştirdiği gösterilmiştir. NKH gelişiminde, önde gelen büyüme faktörlerinden İnsülin benzeri Büyüme Faktörü - 1 (IGF-I)'in etkisi çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* araştırmalarla ortaya konulmuştur. IGF-I'in alternatif kırılma varyantlarından Mechano Growth Factor (MGF), IGF-I'den farklı olarak değişik dokularda genel doku onarım faktörü olarak tanımlanır ve normal sağlıklı dokularda eksprese olmazken, değişik nedenlerle ortaya çıkan doku hasarlarında eksprese olur. MGF'in beyinde ve kalpte iskemi koşullarında ekspresyonunun olduğu değişik gruplarca gösterilmiştir. Bunların yanı sıra, IGF-I ve MGF'in yüksek glukoz ortamında EPH proliferasyonunu arttırdığı da gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı yüksek glukoz koşullarında IGF-I ve MGF'in NKH proliferasyonu üzerindeki etkilerinin gözlemlenmesidir.

YÖNTEM:NKH kaynağı olarak sıçan kökenli hipokampal NKH hattı kullanılmıştır. NKH'ler, hücre kültüründe farklı konsantrasyonlarda (27.75mM, 41.75mM ve 83.75mM) yüksek glukozla maruz bırakılarak kültüre edilmiştir. 24 saatin sonunda IGF-I ve MGF'in NKH proliferasyonuna etkisini saptamak amacıyla NKH'ler Bromodeoxyuridine (5-bromo-2'-deoxyuridine, BrdU) ile muamele edilerek etkinin ölçülmesi için akım sitometri cihazında ölçüm yapılmıştır.

BULGULAR:Yüksek konsantrasyonlardaki glukozun(27.75mM, 41.75mM ve 83.75mM) NKH'lerde hücre proliferasyonunu baskıladığı, IGF-I ve MGF'in ise proliferasyona pozitif etki ettiği tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Glukozun (27.75mM, 41.75mM ve 83.75mM) hücre proliferasyonunu baskıladığı (sırasıyla %85,16, %57,51ve % 35,64) tespit edilmiştir. Sadece glukozla maruz bırakılmış hücrelerle kıyaslandığında aynı konsantrasyonda glukozun yanında IGF-I ve MGF ile muamele edilmiş hücrelerin tüm konsantrasyonlarda hücre proliferasyon kapasitesini geri kazandığını ($p \leq 0.0005$) ve bunun için hücre osmos basıncını düzenleyen mannitol dahi kullanılmasına gerek kalmadığı tespit edilmiştir. Tüm bu verilerin ışığında IGF-I ve MGF in NKH proliferasyonunu etkilediği ve yüksek glukoz ortamlarında dahi hücre proliferasyonunu artırdığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: IGF-I, MGF, Nöral Kök Hücre, Nörorejenerasyon, Nörotrofik Faktörler, Yüksek Glukoz

P-104

Beckwith Wiedemann Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Hüseyin Aslan, Muhsin Özdemir, Oğuz Çilingir, Sinem Kocagil, Halime Küçük, Beyhan Durak Aras, Sevilhan Artan

Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ VE AMAÇ:Beckwith Wiedemann sendromu (BWS), 1/13700 canlı doğumda bir görülen neonatal hipoglisemi, makroglossi, makrozomi, visseromegali, kulak anomalileri, pankreatik ada hiperplazisi, omfalosel ve çocukluk çağı embriyonal tümörleri ile karakterizedir. Hastalıktan sorumlu bölge 11p15 bölgesidir. Hastaların yarısından maternal kromozomun IC2 bölgesinin metilasyon kaybı sorumludur. Bunun dışında 11p15.5 paternal UPD, maternal kromozomdaki IC1 bölgesi metilasyon artışı, maternal CDKN1C mutasyonu gözlenmektedir. Hastaların %1’inde sitogenetik anomaliler gözlenebilirken %20’sinde ise etiyojisi tam olarak açıklanamamaktadır.

YÖNTEM:Olgumuz, 21 yaşında kadın hasta, plastik cerrahi kliniğinde mamoplasti ameliyatı olmak üzere başvurduğunda fark edilen hemihipertrofi nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Hastamızın muayenesinde; geçirilmiş omfalosel öyküsü, belirgin sağ hemihipertrofi, kaba yüz görünümü ve orta yüz hipoplazisi saptandı. Bu bulgular doğrultusunda hastada BWS ön tanısı düşünüldü.

BULGULAR:Kromozom kuruluşu 46,XX olarak gözlemlendi. Yapılan moleküler analizde KCNQ1OT1 bölgesinde metilasyon bozukluğu tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu olgu sunumunda genellikle erken yaşlarda tanı alan BWS’ unda tanı yaşının gecikebileceğinin hatırlatılması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Beckwith Wiedemann Sendromu, KCNQ1OT1 geni, Metilasyon

P-105

Tanısı konulamadan vefat eden bebeğin ebeveynlerinde bulunan tanımlanmamış mutasyon taşıyıcılığı

Aşkın Şen¹, Deniz Şen¹, Serdar Ceylaner²

¹Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²İntergen, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ:Aralarında birinci derece akraba evliliği bulunan çift, polikliniğimize ex bebek öyküsü ile başvurdu. Genetik danışmanlık almak ve gebelik planı yapmak istediklerini belirttiler.

YÖNTEM:Klinik genetik değerlendirmesi yapılan çiftin, kendilerinde bir şikayet/tanı bilgisinin olmadığı anlaşıldı. 11 aylıkken bir kız çocuklarının tanısı konulamadan vefat ettiği belirtildi. Çocuklarında, yağ asidi oksidasyon defektinden şüphelenildiği, bazı metabolik testlerin sonuçlarının anormal olarak tespit edildiği öğrenildi. Pedigride ek bir bilgi sağlanamadı.

Anneden ve babadan kromozom analizi yapılması planlandı. Ayrıca, ex bebekte ön tanı olarak karnitin geri alım defekti düşünüldü. Bu bağlamda, anneden ve babadan CPT1A, OTC ve SLC22A5 genlerinin dizi analizlerinin yapılması planlandı (taşıyıcılık analizi).

BULGULAR:Hem annede hem de babada kromozom analizi sonuçları ve OTC, CPT1A genlerinin dizi analizi sonuçları normal olarak raporlandı. Ancak, her iki bireyde, SLC22A5 geninde, heterozigot p.M205R (c.614 T>G) mutasyonu saptandı. Bulunan mutasyonun, daha önce tanımlanmadığı ancak, analiz sonuçlarına göre, hastalıkla yüksek ihtimalle ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Bu bulgulara göre, vefat eden çocuğun tanısının karnitin uptake defekti (MIM, #212140) olduğu düşünülmüştür. Genetik danışmanlık verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: karnitin geri alımı, slc22a5, hepatomegali,

P-106

Konjenital Bilateral Vas Deferens Yokluğu Olan Türk Olgularda Kopya Sayısı Varyasyonları Analizi

Durkadem Demir Ekşi¹, Yiğit Akın², Mehmet Murad Başar³, Münire Erman Akar⁴, Mustafa Faruk Usta⁵, Özgül M. Alper⁶

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

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

³Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Antalya

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Antalya

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Antalya

GİRİŞ VE AMAÇ:Konjenital Bilateral Vas Deferens Yokluğu (CBAVD; OMIM#277180), vas deferensin konjenital yokluğuna bağlı olarak, spermatozoaların testiküler ya da epididimal bölgeden, dış genital kanala çıkışının olmaması nedeniyle azospermi ile sonuçlanan bir erkek infertilite hastalığıdır. CBAVD, Avrupa kökenli olan olguların yaklaşık %85'inde, 7q31.2 kromozomal bölgesinde lokalize Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Regülatörü (CFTR, NM_000492.3) gen mutasyonları saptanmaktadır. Aynı durum Türk ve Asya orijinli olgularda geçerli değildir. 2014 yılında grubumuzca yapılan, CBAVD'li Türk olgularda mutant allel frekansı %15.90 olarak belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak, mutasyon saptanmayan olgularda başka genlerin işe karışabileceği öngörülmektedir. Projemiz kapsamında, tüm genom Kopya Sayısı Varyasyon (CNV) analizi yapılarak, hastalıkla ilişkili yeni aday genlerin lokalize olabileceği genomik varyasyon bölgelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Çalışmamız kapsamına 19 CBAVD'li olgu dahil edilmiştir. Bu olguların Affymetrix Cytoscan HD ve Agilent 8x60K Array mikrodizin platformları aracılığıyla CNV analizleri gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR:19 CBAVD'li olgunun 17 tanesinde analiz edilebilecek kalitede veri sağlamış olup, 9 olguda 11 yüksek olasılıklı patolojik CNV saptanmıştır. Olguların %41'inde (7/17) mikroduplikasyon [2q21.2dup (441 kbç), 11q14.3dup (421 kbç), 15q13.3dup (1628 kbç), 17p13.3dup (185 kbç), 18p11.21dup (657 kbç), Xq22.33dup (632 kbç), Yq11.223dup (770 kbç)] %23.5'inde (4/17) mikrolelesyon [14q11.2del (299 kbç, 762 kbç, 1803 kbç), 15q13.2-13.3del (1555 kbç)] saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:14q11.2 mikrolelesyonu, üç farklı olguda saptanması açısından önem arz etmektedir. Üç olgunun 14q11.2 bölgesinde ortak delete bölge 299 kbç uzunluğundadır. Ancak bu genomik bölgede bilinen herhangi bir gen lokalize değildir. Elde ettiğimiz veriler, ön veri niteliğinde olup daha çok sayıda olgunun moleküler genetik analizi; yeni aday genlerin tespiti, ürogenital sistem gelişiminin biyolojik mekanizmasının daha iyi anlaşılması ve Türk CBAVD'li olgulara özgü genotip profilinin belirlenmesi açısından oldukça önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: CBAVD, Kopya Sayısı Varyasyonu, Aday Gen

P-107

Sanfilippo Sendromda Deneyimiz: 19 Hastanın Değerlendirilmesi

Nursel H Elçioğlu, Bilge Noyan, Yasemin Kendir Demirkol

Çocuk Genetik Hastalıkları BD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ:Sanfilippo Sendromu (MPS tip III) bir lizozomal depo hastalığı olup otozomal ressesif kalıtılmaktadır. Klinik bulgular; genellikle ilk belirtiler oyun çocukluğunda başlayıp hiperaktivite, saldırganlık, gelişimde yavaşlama ile kendini gösterir. Bunu giderek artan nörokognitif bozulma ve mental detoriasyon izler. Hastaların çoğu ikinci dekada, bitkisel hayat sonrası kaybedilir. Hastalığın nedeni lizozomlarda katabolize olamayan heparan sülfatın dokularda ve beyinde ilerleyici olarak birikimidir. Sanfilippo sendromunun, klinik tablonun benzer olmasına rağmen A, B, C ve D olmak üzere her biri farklı enzim kusurundan kaynaklanan dört ayrı tipi vardır. Dünyada doğan her 70.000 bebekten birinde bu Sanfilippo tiplerinden biri bulunabilmektedir.

YÖNTEM:Bu çalışmada 2000-2015 yılları arasında kliniğimizde tanı alan MPS-3 hastalarımızın klinik, enzimatik izlemi ile ilgili takip deneyimlerimiz paylaşılacaktır.

BULGULAR:MPS 3 hastalarımızın dökümü: Mps-3 Tip-A: 7 olgu, Mps-3 Tip-B: 5 olgu, Mps-3 Tip C:6 olgu ve Mps-3 Tip D:1 olgu. Bunlarda hastalık başlama yaşı ortalama 2-2.5 yaş olup, ilk başvuruda hastaların çoğunda kaba yüz görünümü, kıllanma ve nöromotor gelişimde patoloji saptandı. Olguların 1/3 ünde sağırılık mevcuttu, organ ve kemik tutulumları ise küçük yaşlarda belirgin değildi. Hepsinin idrarlarında GAG atılımı; heparin ve heparan sulfat olarak artmış bulunup, ilişkili 4 enzimden birinde defekt saptandı. Bu ailelere toplam2 kez prenatal tanı 2 kez de preimplantasyon genetiği uygulandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:MPS Tip-3 mental-motor geriliğin ve psikiyatrik bulguların hastalığın ana özelliğini oluşturduğu bir lizozomal depo hastalığıdır. Diğer MPS tiplerinde görülen kaba yüz görünümü, kardiyomiyopati, hepatomegali ve umblikal herninin MPS Tip-3'de görülme oranının azaldığını ve ancak ileri yaşlarda hafif olarak bulunabileceğini, literatürle uyumlu bir şekilde biz de hastalarımızda saptadık. Bu nedenle kurumumuz dışında bazı hastalara ancak yaşları ilerlediğinde ve bazen kardeşi ile birlikte tanı konmuş idi. Sonuç olarak, Sanfilippo Sendromu fatal seyirli ve bugün için tedavisi olmayan bir hastalık olduğundan, hafif bulguların farkındalığıyla erken tanı konulması, etkilenmiş ailelere genetik danışma verilmesi ve % 25 tekrarlama riski nedeni ile sonraki gebelikler için prenatal tanı imkanlarının sunulması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Lizozomal depo hastalıkları, Mukopolisakkaridozlar, Sanfilippo Sendromu, Otozomal ressesif kalıtım

P-108

Meme Kanseri Hastalarında *BRCA1*, *BRCA2* mutasyonları

Özge Özer Kaya, Berk Özyılmaz, Yaşar Bekir Kutbay, Taha Reşid Özdemir, Altuğ Koç, Fatma Balcı, Özgür Kırbıyık

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, GHTM

GİRİŞ VE AMAÇ:Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olması özelliği ile günümüzün önemli sağlık problemleri arasında yer almaya devam etmektedir. Birçok meme kanseri olgusu sporadik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hereditör meme kanseri ise olguların düşük bir kısmını (%2-8) oluşturmaktadır. Görülme sıklığı toplumlar arasında değişmekle birlikte ailesel kanser olgularında en sık BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonları görmekte olduğumuz bilinen bir gerçektir.

YÖNTEM:Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış 47 kadın ve 1 erkek bireye ait BRCA1 ve BRCA2 mutasyon analizleri derlenmiştir. Sonuçlar rutin laboratuvar değerlendirmelerinden retrospektif olarak toplanmıştır. Ailesel meme kanseri riski nedeniyle mutasyon taraması önerilen ancak meme kanseri tanısı henüz olmayan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Ortalama tanı yaşı 42,6 (n:25-70) olarak belirlenen hasta grubunda hastaların klinik özellikleri ek olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR:Değerlendirilen 48 olgunun 8'inde(%16,7) BRCA1, 7 'sinde(%14,6) ise BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. Bunun dışında iki olguda saptanan varyasyonlar klinik önemi belirsiz değişiklik olarak rapor edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hasta grubumuzda saptanan mutasyon sıklıkları literatür verileriyle karşılaştırıldığında yüksek saptanmış olsa da ailesel meme kanseri düşünülen hastalara mutasyon taraması önerildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

BRCA1 ve BRCA2 genlerinden birinde mutasyon saptanması meme kanseri tanısı almış bireyin tedavi protokolünde belirgin etki yaratmaktadır. Bunun yanında hastanın ailesindeki diğer bireylerde neredeyse yarıdan fazla meme kanseri riski belirlenmekte böylece bu kişiler önleyici tanı ve tedavi seçeneklerini değerlendirebilmektedirler.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, BRCA1, BRCA2

P-109

Tiopürin tedavisi planlanan hastalarda *TPMT* geni haplotiplerinin incelenmesi

Aslı Toyulu¹, Özden Altıok Clark¹, Ayşe Akman Karakaş²

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Genetik AD, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Antalya

GİRİŞ VE AMAÇ: Tiopürin molekülleri genotoksik etkilere sahiptirler ve enflamatuar barsak hastalıkları, Behçet Hastalığı, Lupus ve çocukluk lösemileri gibi çeşitli hastalıklarda, immün düzenleyici olarak, sıklıkla idame tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak tiopürinlerin klinik yararlanımını kısıtlayan ve doz ayarlaması gerektiren miyeloid baskılanma, hepatotoksisite, immün baskılanma, pankreatit, alopesi ve gastrointestinal intolerans gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler, tiopürin metabolizması sırasında ortaya çıkan toksik metabolitlere bağlı olarak gelişmektedir. Tiopürin metabolizmasında rol alan enzimlerden birisi olan tiyopürin metil transferaz enzimi (TPMT) aktivitesine bağlı olarak toksik metabolit miktarlarının değiştiği ve TPMT aktivitesinin de belirli nükleotid varyantları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Miyeloid baskılanma gelişen hastalarda *TPMT* geni *2 ve *3 haplotiplerinin daha sık gözlendiği ve bu haplotiplerin TPMT enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda tiopürin tedavisi öncesinde TPMT enzim aktivitesi ölçümü ve *TPMT* geni haplotipleme ile ilaç yan etkilerinin öngörülebilmesi konusunda çeşitli hasta gruplarında incelemeler yürütülmektedir. Çalışmamızda tiopürin tedavisi planlanan hastalarda *TPMT* geni haplotipleri dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden elde edilen genomik DNA kullanılarak *TPMT* geni *2, *3B ve *3C haplotipleri, yabancı ve varyant tip allele özgül proplar kullanılarak, gerçek zamanlı PCR ve erime eğrisi analizi ile belirlenmiştir.

BULGULAR: *TPMT* geni haplotipleme 26 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların tedavi endikasyonları arasında enflamatuar barsak hastalıkları ve Behçet Hastalığı bulunmaktadır. Olgulardan birisinde varyant allel taşıyıcılığı gözlenmekle birlikte diğer olgularda yabancı tip allel varlığı belirlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: *TPMT* geni haplotiplemesine göre olgularımızın %95'inde normal (yüksek) TPMT enzim aktivitesi saptanmıştır ve bu değer literatürle uyumludur. Yapılan çalışmalarda *TPMT* haplotiplemesinin miyeloid baskılanma dışında hepatotoksisite veya pankreatit gelişimi ile ilişkili olmadığı, bu etkilerin gelişiminde *ABCC4*, *GST*, *NUDT15* gibi çeşitli genlerin de düzenleyici etkileri olduğu öne sürülmektedir. Tiopürin yan etkilerinin öngörülmesinde daha duyarlı ve seçici niteliklere sahip haplotiplerin belirlenebilmesi için geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılması ve çeşitli haplotiplerin birbirleri ile ilişkilerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Haplotipleme, Tiopürin, TPMT

P-110

Sandhoff hastalığı deneyimi; 2 olgu sunumu

Nursel H Elçioğlu, Seda Aras, Yasemin Kendir Demirkol

Çocuk Genetik Hastalıkları BD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ:Sandhoff hastalığı (GM2 tip2, OMIM 268800) nadir görülen ve otosomal resesif kalıtmı lizozomal bir depo hastalığıdır. Sorumlu geni Hexominidaz-B (HEXB) (5q13)dir. Klinik presentasyonunda progressif nörodejenerasyon tablosu karakteristik olup klinik olarak Tay-Sachs (GM2 tip1, OMIM 272800,HEXA) hastalığından ayırt edilemez. HEXB gen mutasyonları, Beta subunitinde azalmaya neden olarak hem Beta-HexominidazA hem de HexosaminidazB eksikliğine neden olarak total Hexosaminidaz seviyesini düşürmektedir. İnfantil,juvenil ve erişkin formları mevcuttur.

YÖNTEM:Bu çalışmada infantil dönemde bulguları ortaya çıkan ve kesin tanı alan 2 olgu tartışılacaktır.

BULGULAR:Olgu 1: 2.5 yaşında kız hasta; G3P2A1 33 yaşında anneden term C/S ile doğmuş. Ebeveynler arasında ikinci derece kuzen evliliği mevcut. Doğumda ve post natal dönemde herhangi bir sorun yaşanmamış. 6 aylıkken nöbet geçirme sonrasında yapılan kraniyel görüntüleme ve EEG’de ensefalopati lehine değerlendirildi. Fizik muayenesinde VA:10kg(10p), boy:87cm(10p), B.Ç:46cm(<3p)idi. Mikrosefalik görünüm, kısa filtrum, dişler birbirinden ayrıktı. Nörolojik muayenesinde hipoaktif ve çevre ile iletişim kurmuyordu. Sese tepki veriyordu. Mevcut klinik bulgularla yapılan LSD taramalarında Beta-hexosaminidaz B eksikliği saptandı, Sandhoff Hastalığı tanısı konuldu. HEXB gen analizi sonucunda homozigot p.P346V,c.1037A>T mutasyonu saptandı.

Olgu 2: 16 ay kız hasta, 25 yaş G2P2Y2 anneden doğan olgunun ebeveynleri arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Hikayesinden hastanın 4-5. aya kadar gelişiminin normal olduğu sonrasında gerilemeye başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde VA:8500gr(3-10p), boy:85cm(90p), B.Ç:45.5cm(10-25p). Göz teması kuruyor. Sese tepkisi mevcut. Skolyoz mevcut, ileri derecede hipotondü. Solunum ve batin muayenesi doğaldı. 3/6 pansistolik üfürüm duyuldu. Kraniyel MR normaldi. Göz dibinde kiraz kırmızı makula saptandı.Nörokognitif ilerleyici defekti nedeniyle LSD taramaları istenen hastanın Beta-hexosaminidaz A+B eksikliği saptandı, Sandhoff Hastalığı tanısı konuldu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Sandhoff hastalığı otosomal resesif geçişli olup tekrarlama riski %25’dir. Progresif, fatal bir hastalıktır. Sandhoff hastalığı çoğu zaman organomegali ve kemik deformiteleri varlığıyla Tay-Sachs hastalığından ayrılabilir. Ancak, kesin tanı enzim düzeyleriyle doğrulanır. Yüklü ailelerde amnion sıvısı ve CVS hücrelerinde Hexosaminidaz A ve B enzimleri ölçülerek veya bilinen gen defektinde mutasyon analizi yapılarak prenatal tanı yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Lizozomal depo hastalıkları, Hexosaminidaz B defekti, Sandhoff hastalığı, otosomal resesif kalıtım

P-111

A Case With RETT Syndrome Caused By A Novel Mutation p.K298X in MECP2 gene

Abdullatif Bakır, Büşranur Çavdarlı

Ankara Numune Education and Research Hospital, Genetic Disease Diagnosis Center, Ankara

BACKGROUND AND AIM:The Rett syndrome (RTT; OMIM #312750) is a monogenic X-linked dominant neurodevelopmental disorder. Mutations in the MECP2 gene on chromosome Xq28, which encodes the methyl-CpG-binding protein MeCP2 have been shown to be the cause of Rett syndrome. It is characterized by arrested development between 6 and 18 months of age, regression of acquired skills, loss of speech, stereotypic movements (classically of the hands), microcephaly, seizures, and mental retardation. The incidence of this disorder is approximately 1 in 10,000 female births.

METHODS:A 5,5 years-old female patient with normal development until the age 18 months, developed Rett like clinical picture (psychomotor regression, microcephaly, stereotypic hands movements, seizures, scoliosis). The clinical diagnosis of Rett syndrome was confirmed through genetic testing.

RESULTS:Sanger Sequencing of the MECP2 revealed a novel heterozygous point mutation c.892A>T (K298X). Parental mutation screening was normal and confirmed de novo condition.

CONCLUSIONS:Rett syndrome is a severe neurological developmental disorder that occurs almost exclusively in females. Testing for MECP2 mutations is important to confirm diagnosis. The treatment is multidisciplinary and based on clinical experience

Keywords: MECP2, Neurodevelopment disorder, Novel mutation, Rett syndrome

P-112

Pallister-Killian sendromu düşünülen bir çocukta klinik ve laboratuvar yaklaşımı

Yaşar Bekir Kutbay, Berk Özyılmaz, Taha Reşid Özdemir, Altuğ Koç, Özgür Kırbıyık, Özge Özer Kaya, Kadri Murat Erdoğan

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ:Pallister-Killian Sendromu gelişimsel bir anomalidir. Sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Hipotoni, MMR, temporal kellik ve ciltte pigmentasyon değişiklikleri ön plandaki bulgularıdır. Altta yatan sebep, sıklıkla izokromozom 12p'nin sebep olduğu, mozaik tetrazomi 12p'dir. Mozaik Tetrazomi 12p genellikle doku örneklerinden (Amniosentez, CVS, Cilt biyopsisi) yapılan karyotip analizi ile saptanabilir. Ancak periferik kan kromozom analizinde tetrozomi 12p genellikle saptanmaz. Bunun sebebinin hücre kültüründe kullanılan PHA etkisiyle normal hücrelerin, tetrazomi 12p'li hücrelere göre daha fazla çoğalması olduğu düşünülmektedir.

YÖNTEM:Olgu sunumu

BULGULAR:Tıbbi genetik polikliniğine getirilen 1 yaşında erkek olgunun yapılan fizik muayenesinde; büyüme geriliği, mental-motor retardasyon, hipotoni, fasiyal dismorfizm, ciltte hipopigmentasyon alanları, eklem gevşekliği, mikropenis saptandı. Periferik kandan yapılan karyotip analizi 46,XY normal konstitusyonel karyotip olarak geldi. Bu bulgularla Pallister- Killian sendromu düşünüldü. Yapılan cilt biyopsi fibroblast kültürü karyotip analizinde 47,XY,+i(12)(pter>p10::p10>pter)[21]/46,XY[9] saptandı. Cilt biyopsi fibroblast kültüründen yapılan subtel 12p FISH analizinde hücrelerin %70'i tetrazomi 12p olarak değerlendirildi. Cilt biyopsisi fibroblast kültürü mikroarray analizinde arr[hg19] 12p13.33p11.1(173,786-34,782,635)x3 / arr[hg19] 12p13.33q13.12(173,786-51,104,952)x2-3 saptandı. Hastanın laboratuvar bulguları ile tanı desteklendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Dismorfik bulguların dikkatli değerlendirilmesi Pallister-Killian sendromu tanısı konulabilmesi açısından çok önemlidir. Çünkü uygun dokudan, doğru genetik tetkik istenmesi ile tanı konulabilmektedir. Böylelikle gereksiz tetkiklerin önüne geçilerek hastalarda doğru tanıya ulaşılması sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Pallister-Killian Sendromu, fibroblast kültürü, kromozom analizi, mikroarray, subtel FISH

P-113

QF-PCR in invasive prenatal diagnosis: single center experience

Özge Özer Kaya¹, Altuğ Koç¹, Taha Reşid Özdemir¹, Özgür Kırbıyık¹, Berk Özyılmaz¹, Mehmet Özeren², Deniz Can Öztekin², Cüneyt Eftal Taner², Kadri Murat Erdoğan¹, Yaşar Bekir Kutbay¹

¹Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Genetic Diagnosis Center

²Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Perinatology

BACKGROUND AND AIM:QF-PCR is being used for more than 20 years. It is based on the investigation of polymorphic short tandem repeats (STRs) and is preferred widely for prenatal rapid aneuploidy detection.

METHODS:In this study, we reported retrospectively our prenatal diagnosis results between January 2012 and May 2014 in Tepecik Training and Research Hospital Genetic Diagnostic Center. Prenatal diagnosis was offered to 6800 high risk pregnancies and 2883 cases accepted invasive diagnosis. Chromosome analysis and QF-PCR was performed for all patients.

RESULTS:Normal results were reported in 2711 cases by fetal karyotyping and in 2706 cases by QF-PCR. Anomaly detection rates were similar for two methods (5,09% for karyotyping and 4,02% for QF-PCR).

CONCLUSIONS:QF-PCR as a fast and reliable prenatal diagnosis method in all indication groups and may be preferred as the sole prenatal investigation in patients without fetal ultrasonographic findings.

Keywords: Amniocentesis, Chromosome Aberrations, Prenatal diagnosis, Genetic Counseling, Polymorphism

P-114

Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Genetik Tanının Önemi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Tanı Dağılımı

Atıl Bişgin¹, Halise Neslihan Önenli Mungan², Hamit Mert Yaşar³, Selim Büyükkurt⁴, Sevcan Tuğ Bozdoğan¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ VE AMAÇ:Kalıtsal Metabolik Hastalıklar çok geniş bir hastalık grubu olarak klinik ve genetik heterojenitenin en sık görüldüğü hastalıklardandır. Tek başlarına nadir olmakla birlikte çok sayıda olmaları nedeniyle toplum sıklığı yüksektir. Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı verileri klasifiye edilerek hastaların tanı dağılımlarının saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Klinik Genetik Polikliniği'ne doğrudan ve Çocuk Metabolizma-Beslenme Bilim Dalı ve Kadın Hastalıkları-Doğum Anabilim Dalı'ndan refere edilerek başvuruda bulunan hastaların kayıtları geriye dönük olarak Klinik Genetik Polikliniği'nin açıldığı Nisan 2013 ile Nisan 2016 tarihleri arası incelenmiştir.

BULGULAR:Toplamda 1831 hastaya hizmet sunulmuş olup, 577 aileye genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir. Genetik tanı konma oranının hasta olarak % 31,5 taşıyıcı olarak ise % 20,15 olduğu görülmüştür. Tüm olgular göz önüne alındığında en sık saptanan ilk 3 klinik tanının sırasıyla biotidinaz eksikliği, fenil keton üri ve glikojen depo hastalıkları olduğu, en yüksek tanı konma oranının da sırasıyla mukopolisakkaridozlar, mukolipidozis ve fenil keton üri olduğu görülmüştür. Tablo 1'de ön tanı ve genetik tanı konma yüzdeleri belirtilmiştir. Ayrıca toplam 21 vakada da endikasyona yönelik prenatal genetik tanı testleri yapılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Kompleks kliniğe sahip ve genetik olarak heterojen olan kalıtsal metabolik hastalıklar ülkemizin en ciddi toplum sağlığı problemlerindedir. Bu nedenle sık saptanan tanılarının bilinmesi, özellikle ülkemizde akraba evliliğinin sık görüldüğü ve geniş bir habitata hizmet veren hastanemiz verileri ışığında belirlenmesi ülke genelinde genetik tanı hizmetlerinin iyileştirilmesine ve hatta yeni doğan tarama programlarının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal Metabolik Hastalıklar, Genetik Tanı, Toplum Sağlığı

Tablo

Kalıtsal Metabolik Hastalık	Klinik Tanı Oranı %	Genetik Tanı Oranı %	
		Hasta	Taşıyıcı
Biotidinaz Eksikliği	% 25,72 (n=471)	% 28,66 (n=135)	% 32,91 (n=155)
Fenil Keton Üri	% 22,61 (n=414)	% 46,62 (n=193)	% 11,83 (n=49)
Glikojen Depo Hastalığı	% 19,39 (n=355)	% 21,13 (n=75)	% 11,27 (n=40)
Mukopolisakkaridoz	% 7,75 (n=142)	% 48,59 (n=69)	% 22,53 (n=32)
Niemann-Pick Hastalığı	% 7,04 (n=129)	% 14,73 (n=19)	% 17,05 (n=22)
Glutarik Asidüri	% 4,7 (n=86)	% 23,25 (n=20)	% 16,28 (n=14)
Akçaağaç Şurubu Hastalığı	% 3,55 (n=65)	% 30,77 (n=20)	% 23,07 (n=15)
Propiyonik Asidemli	% 2,89 (n=53)	% 30,19 (n=16)	% 28,3 (n=15)
Beta-ketotiyolaz Eksikliği	% 1,75 (n=32)	% 25 (n=8)	%31,25 (n=10)
Sistinozis	% 1,31 (n=24)	% 29,2 (n=7)	% 45,83 (n=11)
Fruktoz 1,6-bifosfataz Eksikliği	% 0,93 (n=17)	% 41,18 (n=7)	% 5,88 (n=1)
Mukolipidozis	% 0,82 (n=15)	% 46,66 (n=7)	% 13,33 (n=3)
SCOT Eksikliği	% 0,44 (n=8)	% 12,5 (n=1)	-
Diğer	% 0,6 (n=11)	% 9,09 (n=1)	% 18,18 (n=2)

P-115

Nörometabolik sendrom şüphesiyle takip edilen olgu

Özge Özer Kaya¹, Berk Özyılmaz¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Taha Reşid Özdemir¹, Altuğ Koç¹,
Özgür Kırbıyık¹, Nihal Olgaç Dündar², Pınar Gençpınar², Dilek Çavuşoğlu², Kadri Murat
Erdoğan¹

¹Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

²Tepecik Eğitim Araştırma Hstanesi, Pediatrik Nöroloji

GİRİŞ VE AMAÇ:Aicardi-Goutieres Sendromu ilerleyici nörolojik disfonksiyonla karakterize nöroinflamatuvar bir hastalıktır. Ağır klinik ilk aylardan itibaren başlayan psikomotor gerilik, beslenme güçlüğü, iritabilite, aseptik ateş atakları ve deri lezyonları ile kendini gösterir.

YÖNTEM:Olgumuz 5 yaşında mental motor gerilik ve dirençli epilepsi tanılarıyla takip edilen ve neonatal başlangıçlı ilerleyici bulguları olan erkek olgu idi. Yapılan değerlendirmelerde metabolik taramaları normal olan olgunun, daha önce yapılan Beyin MR incelenmesinde mitokondriyal hastalık şüphesi dışında özellik yoktu. Fizik muayenede yaygın gelişimsel gerili, ağız ülserleri ve cilt kuruluğu tespit edildi.

BULGULAR:Kardeşinde de benzer bulguları olan hasta ve kardeşinden yapılan rutin genetik testleri takiben, tüm ekzom dizi analizi sonucunda SAMHD1 geninde (NM_015474.3) c.868 C>T, p.R290C homozigot mutasyonu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Klinik değerlendirme birçok hastalığın tanısında primer rol oynamaktadır. Bunun yanında yeni gelişen moleküler teknolojiler tanı aşamasında geniş bir ufuk açmaktadır. Ekzom sekanslama analiz aşamasında klinik veriyi de içine alarak tanı şansı sağlamaktadır. Bununla birlikte daha sık görülen hastalık genlerini içeren geniş paneller de kullanıma girdikçe rutin genetik değerlendirme için daha verimli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: aicardi, MMR, ekzom sekanslama

P-116

Turner Sendromlu Olguların Klinik ve Sitogenetik Bulgularının Karşılaştırılması

Nurhayat Sancak Özel, Hamide Betül Çelebi, Esra Çolak, F. Sırrı Çam

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıbbi Genetik AD., Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ:X kromozomlarından birinin tamamının veya bir kısmının kaybı ile karakterize olan Turner Sendromu (TS), kızlarda hipergonadotropik hipogonadizmin en sık nedenidir (1/2500). Yele boyun, düşük arka saç çizgisi, yüksek damak, ayrık meme başı ve boy kısalığı karakteristik fenotipik özellikleridir. Primer amenore ve öğrenme güçlüğü de eşlik edebilmektedir. En sık başvuru bulgusu boy kısalığıdır. Prenatal dönemde artmış NT, kistik higroma, kardiyovasküler (aort koarktasyonu, aort stenozu v.s) ve renal (atnalı böbrek, çift toplayıcı sistem v.s) sistem anomalileri, postnatal dönemde ayak sırtında ödem, yele boyun ve düşük arka saç çizgisi, prepubertal dönemde boy kısalığı ve pubertal dönemde boy kısalığı ve/veya fenotipik bulgularla birlikte puberte gecikmesi ile karşımıza çıkabilir. Bu çalışmamızda Turner Sendromu tanısı alan olguların başvuru şekillerini ve karyotip analizi sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

YÖNTEM:Hastaların fenotipini açıklamak amacıyla periferik kandan ve amniyon sıvısından hücre kültürleri yapıldı. GTG bantlama tekniği ile boyanan 20 metafaz alanı değerlendirildi.

BULGULAR:Artmış ense kalınlığı sebebiyle amniyosentez yapılan 2 olguda, amniyon sıvısı kromozom analizi sonucunda 45,X [20] (Turner Sendromu) ve ayak sırtında ödem ve kısa boyun ile yönlendirilen neonatal dönemdeki olguda 45,X [20] kromozom kuruluşu saptandı. Puberte gecikmesi ve kısa boy nedeniyle yönlendirilen 4 olgunun yapılan muayelerinde kısa boy, yele boyun, düşük arka saç çizgisi, kalkan göğüs, ayrık meme başı saptandı. Bu olgularda Tanner evrelemesine göre meme gelişimi ve pubik kıllanma evre 2 olarak değerlendirilmiştir. Yapılan karyotip analizlerinde ise olgularda sırasıyla 45,X [20] (Klasik Turner Sendromu), 46,X,i(X)(q10) (izokromozom X), 46,X,i(X)(q10)[17], 45,X[3] (Varyant Turner Sendromu), 45,X[10], 46,X, inv(X)(q21;q27) [10] (Varyant Turner Sendromu) kromozom kuruluşları tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Turner Sendromu prenatal dönemden erişkin döneme kadar çeşitli başvuru bulgularıyla akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Boy kısalığı ile başvuran tüm kız olgularda fenotipik bulgular olmasa da Turner sendromu ayırıcı tanıda düşünülmeli ve karyotip analizi yapılmalıdır. Turner Sendromu'nda en sık rastlanılan karyotip bulgusu 45,X (monozomi X) dir. Nadir de olsa germline mosaisizm olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Varyant Turner Sendromu, Boy Kısalığı, 45,X

P-117

Hipokalemik Periyodik paralizi: Olgu sunumu

Dilek Çavuşoğlu¹, Nihal Olgaç Dünder¹, Pınar Arıcan¹, Pınar Gençpınar¹, Altuğ Koç², Özge Özer Kaya²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

GİRİŞ VE AMAÇ:Hipokalemik periyodik paralizi hayatı tehdit edici kardiyak aritmi ve solunum kaslarının tutulumunu içeren potansiyel fatal kas güçsüzlüğü epizodları ile karakterize nadir bir bozukluktur. Periyodik paraliziler içerisinde en sık görüleni olup prevalansı 1/100000 olarak tahmin edilmektedir.

YÖNTEM:Olgu Sunumu

BULGULAR:Oniki yaşında erkek olgu sabah uyandığında ayaklarını hareket ettirememeye ve yürüyemeye yakınması ile acil servise başvurusu üzerine tarafımızca değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde üst ekstremite kas gücü 1/5, alt ekstremite kas gücü 0/5, üst ekstremite DTR hipoaktif, alt ekstremite DTR alınmadı, duyu muayenesi normal olup, patolojik refleks saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde serum potasyumu 1,86 (3,5-5,5) saptandı. EKG de ST depresyonu ve u dalgaları izlendi. EMG de alt ekstremitelere ağırlıklı olan hiperakut dönem ağır dereceli simetrik motor aksonal polinöropati bulguları saptandı. Hasta klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik çalışmalar ile birlikte hipokalemik paralizi olarak değerlendirildi. Akut tedavide i.v. potasyum klorür tedavisi başlandı. Tedavinin 16. saatinde üst ve alt ekstremite kas gücü 5/5, üst ve alt ekstremite DTRler normaktif olarak değerlendirilip serum potasyum 4,4 mmol/L saptandı. Olgu uzun dönemde düşük sodyum (2-3 gr/gün) ve düşük karbonhidrat içerikli (60-80 gr/gün) diyeti düzenlenerek takibe alındı. Olgumuzda SCN4A geninde p.R672C (c.2014C>T) heterozigot mutasyon saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Hipokalemik periyodik paralizi (HPP) otozomal dominant olarak kalıtılmakta olup başlangıç yaşı 5-16 yaş arasındadır. Ataklar sıklıkla karbonhidrattan zengin yiyecek ve soğuğa maruziyet ile tetiklenmekte egzersizi takiben dinlenme sırasında (sabah erken saatleri) ortaya çıkmaktadır. Pozitif aile öyküsü ve paralizinin karakteri klinik tanıyı oluşturmaktadır. Sekonder hipokalemiye neden olan renal ve GİS potasyum kaybı, tirotoksikoz ve tiyazid gibi ilaç kullanım nedenleri HPP tanısını koymak için araştırılarak dışlanmalıdır. CACNA1S (HPP 1) ve SCN4A missense mutasyonları patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Patofizyolojisi halen kesin olmamakla beraber anormal pore kapılı akım, düşük potasyumdan kaynaklanan uyarılmayan membranda paradoksal depolarizasyona yola açması kabul görmektedir. Olgumuz da ilk atak hipokalemik paralizi olup, aile öyküsü bulunmamakta ve sekonder hipokalemi nedenleri dışlanması nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipokalemik paralizi, periyodik, SCN4A mutasyonu

P-118

a-chg de Saptanan 2q37 Mikrodelesyonu Ve 17p13.3 Duplikasyonu Birlikteliği

Çağrı Doğan¹, Aslıhan Sanrı², Ümmet Abur¹, Hatice Yelda Yalçın², Engin Altundağ¹, Gönül Oğur¹

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI SAMSUN

²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI SAMSUN

GİRİŞ VE AMAÇ:2q37 mikrodelesyon sendromu, Albright Herediter Osteodistrofi-Like sendrom olarak da bilinen bir ardışıkgen mikrodelesyon sendromudur.Hastalarda karakteristik yüz bulguları, kısa boy, obezite, hipotoni, 3-5. parmaklarda brakimetafalangi, zihinsel gerilik, hiperaktivite, otizm spektrum bozukluğu görülmektedir.Klinik, ek kromozomal anomali(duplikasyon/delesyon) varlığında değişecektir.Sunumumuzda aCGH analizinde 2q37 mikrodelesyonu ve 17p13.3 duplikasyonu birlikteliği saptanan bir vakayı tartışacağız.

BULGULAR:Gelişme geriliği ve kaba yüz bulguları ile başvuran 5 yaşındaki kız hasta, 3.gebelikten miadında doğmuştu.Soy ağacında zihinsel gerilik ve Miller-Dieker sendromlu bireyler vardı. Kilosu 90p üstünde, boy normaldi.Muayenede üçgen yüz, hipertelorizm, dolgun burun ucu, geniş burun kökü, yüksek damak, dişlerde düzensizlik, prognatizm, açık ağız, bilateral el-ayak 4.ve 5.parmaklarda brakidaktili, zihinsel gelişme geriliği ve hiperaktivite saptandı.Hastada konuşma bozukluğu, EEG de epileptik trase saptandı.Beyin MR, EKO ve batin USG normaldi. Karyotip 46,XX idi. Array-CGH yöntemi ile analiz edildiğinde 2q37.3 lokusunda yaklaşık 574 kb lik bir delesyon ve 17p13 bölgesinde 2.8 mb lik duplikasyon saptandı.Anne-baba karyotip inclemesinde babada 46,XY,t(2;17)(q37.3;p13) saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ:2q37 mikrodelesyon sendromu de-novo olabileceği gibi dengeli translokasyonların dengesiz segregasyonundan da kaynaklanabilir.Sunulan olguda da delesyon 2q37.3, babadaki 46,XY,t(2;17)(q37.3;p13) sonucu oluşmuştur.2q37de fenotiptik değişimden en çok sorumlu tutulan gen hücre siklusu progresyonunda rol alan HDAC4 genidir. Hastamızdaki 0,5 MBlik delesyon bölgesinde, bu gen bulunmamaktaydı.Ancak iskelet ve nöronal fenotiple ilişkilendirilmiş PCD1, STK25, FARP2, PASK, HDLBP ve D2HGDH genleri vardı. Hastamızın yüz bulguları, mental retardasyon, gelişim geriliği,EEG de epileptik bozulmalar, brakimetafalangi, hiperaktivite, 2q37 mikrodelesyon sendromu ile uyumludur. Subkutenoz kalsifikasyon ve parathormon direncinin olmaması Albright herediter osteodistrofisinden uzaklaştırmaktadır.Hastalığa ait olan diğer bulguların olmaması (kısa boy) da 17p13 duplikasyon ile ilişkili olabilir.Literatürde 2q37 delesyon büyüklüğü ve fenotip arasında tam bir bağlantı kurulamamıştır.

Özetle, Array CGHde saptanan patolojilerde aile bireylerinde translokasyon olabileceği ve dengeli translokasyonlu ailelerin çocuklarının farklı fenotiplerle karşımıza gelebileceği (Miller-Dieker sendromu, 2q37 delesyon sendromu, 17p13 duplikasyon sendromu gibi) akılda tutulmalıdır. Bu ailelere verilen iyi bir genetik danışma ve uygulanacak preventif yaklaşımlar, bu ağır fenotiplerin oluşmasını kısmen engelleyebilir.

Anahtar Kelimeler: 2q37 mikrodelesyon sendromu, 17p13 duplikasyon sendromu, Array CGH

P-119

TANATOFORİK DİSPLAZİ TIP 1: YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KLİNİK VE GENETİK TANI ALAN BİR OLGU SUNUMU

Haydar Bağış¹, İlker Güney¹, Ömer Faruk Karaçorlu¹, Derya Çolak², Hamide Saygılı¹

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı¹

²T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yeni Doğan Servisi

GİRİŞ VE AMAÇ: Tanatoforik displazi (TD) yenidoğan bebeklerin en sık görülen ölümcül iskelet displazisi olup iki tipi vardır. TD tip 1 en yaygın görülenidir. TD 1/20.000-1/50.000 sıklık aralığında olduğu bildirilmektedir. TD otozomal dominant kalıtım göstermekte olup probandların çoğunda de novo mutasyon saptanmaktadır. TD kromozom 4p16.3'de lokalize fibroblast büyüme faktör reseptörü 3 (FGFR3) genindeki mutasyon sonucu oluşur. Yenidoğan döneminde tanı alan TD tip 1 vakamızı klinik ve genetik açıdan inceledik.

YÖNTEM: Fizik Muayene, Direkt Grafi, Periferik Kan Kromozom Analizi, FGFR3 Tüm Gen Dizi Analizi, Genetik Danışmanlık

BULGULAR: Eşi ile arasında akrabalığı bulunmayan 34 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden 38 haftalık doğan kız bebek doğumdan hemen sonra ciddi solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım servisine entübe edilerek yatırıldı. Dismorfik özellikleri nedeniyle Tıbbi Genetik konsültasyonu istendi. Hastanın fizik muayenesinde makrosefali, burun kökü basıklığı, ciddi rizomelik ekstremite kısalığı ve artmış deri katlantıları tespit edildi. Direkt grafide dar toraks, akciğer hipoplazisi ve fermurda telefon ahizesi görünümü belirgindi. Hastanın periferik kan kromozom analizi 46,XX olarak raporlandı. Hastaya yapılan FGFR3 tüm gen dizi analizinde 7. ekzonda p.Arg248Cys (c.742C>T) missense mutasyonu heterozigot olarak tespit edildi. Klinik bulgular ve genetik analizler sonucunda hastaya TD tip 1 tanısı konuldu.

TARTIŞMA VE SONUÇ: TD rizomelik cücelikle karakterize bir iskelet displazisidir. Etkilenmiş infantlarda ciddi solunum yetmezliğine, küçük foramen ovale nedeniyle gelişen beyin sapı basısına, hidrocefaliye, nöbet ve işitme kaybına neden olduğu için önemlidir. Akondrojenesis, akondroplazi ve osteogenezis imperfekta gibi iskelet displazisi gösteren hastalıklarla ayırıcı tanısını yapmak zordur. TD tip1'de değişken ekspresyon ve heterojenite nedeniyle yonca yaprağı kafatası deformitesi görülebilmektedir. Ancak bizim hastamızda olduğu gibi çoğu TD tip 1 vakada bu deformite bulunmamaktadır. TD tip 1 ve 2'de FGFR3 gen mutasyonları için güçlü genotip-fenotip korelasyonu gösterilmemiştir. Bizim hastamızda TD tip 1 vakalarında en sık görülen p.Arg248Cys (c.742C>T) missense mutasyonu, literatürde benzer bulgular ile birlikte bildirilmiştir. Aileye hastalığın seyriyle ilgili bilgi verilerek muhtemel tüm klinik bulgular için multidisipliner izlem gerektiği bildirildi.

Anahtar Kelimeler: TANATOFORİK

P-120

Mental ve motor geriliği olan dismorfik olguda heterozigot 1p36 delesyonu: Sitogenetik, Moleküler sitogenetik ArrayCGH, FISH ve MLPA tekniklerinin heterozigot delesyon saptama etkinliklerinin karşılaştırılması

Öztürk Özdemir, Mine Urfalı, Onur Yıldız, Fatma Silan
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Çanakkale

GİRİŞ VE AMAÇ: Kromozom anomalileri klinikte konjenital anomaliler, mental motor retardasyon, facial dismorfizm, nöropsikiyatrik bulgular ile kendini gösterebilir. Bu bulgulara sahip hastalarda konvansiyonel sitogenetik analizle %3-8 inde kromozomal değişiklik saptanırken, bu oran Array CGH ile %10-20 lere çıkmaktadır. Kliniğimize mental-motor retardasyon nedeni ile başvuran hastanın sitogenetik ve moleküler sonuçlarını sunmayı amaçladık.

YÖNTEM: OLGU: Akraba olmayan ebeveynlerin ilk çocuğu, MMR(yürüme 2 yaşında, tek kelimeler 5-6 yaşında) 9 yaşındaki kız çocuğu fizik muayenesinde dismorfik bulgular(düşük kulak, kısa orta parmak, elde transvers çizgi, seyrek dişler), boy ve baş çevresi %3, kilosu %85 ve obezite saptanmıştır. İşitme kaybı ve hipermetropisi olan hastanın beyin MR(Başka Üniversite Hastanesi), abdomen USG ve metabolik testleri normal olarak değerlendirilmiştir. Heparinize ve EDTAlı PK alındı. GTG bantlamayla karyotip değerlendirildi. Agilent SurePrint G3 Human CGH 60K Mikroarray Platformu (Agilent Technologies, CA, United States) üzerinde yapılan çalışma Agilent Cytogenomic.4.0.2.21 Software ile analiz edildi, konfirmasyon için 1p36 FISH(1p36.33 SKI red-1qter green) (Cytocell) ve MLPA mikrolelesyon paneli (P245) çalışıldı(MRC-Holland).

BULGULAR: Olgunun, karyotip analizinde normal 46,XX, MicroArray-CGH genotiplemesinde ise kromozom 1p36.33 bölgesinde 1440 kb büyüklüğünde heterozigot delesyon saptanmıştır[arr[h19]1p36.33(779,727-2,219,932)x1]. Bu bölgedeki OMIM genleri ISG15, AGRN, TNFRSF4, B3GALT, DVL1, TMEM240, GABRD, SKI'dir. Olgunun FISH analizinde 1p36 bölgesinde 2 sinyal alındı fakat MLPA yöntemiyle 1p36 lokusuna ait TNFRSF4, GNB1-3, GABRD2 problemlerinde heterozigot delesyon saptanmıştır. Birden fazla tekniğin karşılaştırıldığı analiz sonrasında olgu, monozomi 1p36 sendromu olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Monosomy 1p36 sendromu en sık görülen terminal delesyon sendromlarından biridir. Bu sendromda kraniofasial dismorfizm, mental motor retardasyon, gelişme geriliği, konuşma güçlüğü, işitme kaybı, görme kusurları ve minör kardiyak anomaliler görülebilir. Konvansiyonel sitogenetik analiz ile hastaların %25 ine, FISH veya Array-CGH ile %95 ine tanı konulabilmektedir. Olgumuz, tanıda sıklıkla konvansiyonel sitogenetikten sonra tek yöntem olarak kullanılan FISH yönteminin yanlış negatif sonuç verebileceğini göstermektedir. Aynı laboratuvarında farklı tekniklerin bir arada kullanılıyor olması hastaya doğru tanının konabilmesi açısından önemlidir. Olgumuzda, MLPA ve MicroArray-CGH sonuçlarının klinikle uyumlu olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mental ve motor gerilik, dismorfoloji, normal karyotip, 1p36 delesyonu, Array-CGH

P-121

A Case report of an infertile man with Isodicentric Y-Chromosome mosaicism with duplicated SRY, SHOX and deleted AZF regions

Fatma Silan, Mine Urfalı, Öztürk Özdemir

1Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Canakkale Onsekiz Mart University
17100, Canakkale Turkey

BACKGROUND AND AIM:Isodicentric Y (idic Y) chromosome status is one of the most common structural abnormality of the human Y chromosome. Dicentric chromosomes unstable during cell and chromosomal mosaicisms (45, X) are common. The patients with idic Y may develop variable phenotypes(male-ambiguous genitale-female) due to structural gene loses, chromosomal instability and mosaicism. Here we report a rare case of a 30-year-old male with azoospermia and infertility.

METHODS:Thirty-years-old infertile male patient referred to COMU Medical Genetics outpatient clinic due to azoospermia. Tall stature, microtestis, delayed speech and increased gonadotropins [(FSH(20miU/ml,N:1.5-12,5), LH(15.3miU/ml,N:1.8-9) and prolactin (15ng/ml/N:4-16)] are the main clinical findings of the current case. The karyotype and chromosome specific genotype analyses were made with Tripsin GTG-banding, QF-PCR (for the identification of SRY gene and Amelogenine duplication on the chromosome Y), FISH, NOR and centromere(C) banding techniques.

RESULTS:Tripsin GTG-banding showed small metacentric Y chromosome. C banding showed total deletion of heterochromic region of Yq and dicentric status. First, we identified the mosaic idicY in peripheral blood sample. Second, SHOX duplication and double centromer of Y were identified with FISH. Dicentric status and long arm deletion including AZF b,c and d were detected with Y microdeletion analysis. No satellites were detected with NOR banding technique. Finally, the current case was identified as mos46,X,idic(Y)(pter->q12::q12->pter)(92) /45,X(8) karyotype; SRY +; SHOX and Amelogenine duplication and AZF b, c, d deletion.

CONCLUSIONS:The present report indicates that cases with mosaic idicY chromosome should be evaluated with different technics. Especially FISH for Turner mosaicism and SHOX locus; molecular technics for SRY and AZF locus for correct diagnosis and genetic counselling.

Keywords: Idic(Y) chromosome, mosaicism, SHOX duplication, AZF deletion, male infertility

P-122

Fenotipik olarak normal fakat habitüel abortus öyküsü olan bayanda nadir rastlanılan dengeli non-resiprokal 5p;14p translokasyonu:Dengeli transloke olguların doğru tanısında Kromozom analizinin önemi ve MicroArray-CGH yöntemine üstünlüğü

Mine Urfalı, Öztürk Özdemir, Onur Yıldız, Barış Paksoy, Fatma Sılan Çanakale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı 17100-Çanakale

GİRİŞ VE AMAÇ:Dengeli translokasyon taşıyıcıları, habituel abortus, infertilite, konjenital anomalili doğum öyküsü klinikte sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Resiprokal veya non-resiprokal olarak meydana gelmeleri yanı sıra dengeli ve/veya dengesiz translokasyonların fenotipteki etkinlikleri değişkenlik gösterir. Kliniğimize habituel abortus ve konjenital anomalili fetüs öyküsü ile başvuran ve non-resiprokal translokasyon saptanan olguya ait sitogenetik ve moleküler sitogenetik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

YÖNTEM:Fenotipik klinik bulgusu olmayan, 32 yaşında kadın hastanın soygeçmişinde özellik bulunmamaktadır. Fizik muayenede normal olarak değerlendirilmiştir. Habituel abortus ve iki defa konjenital anomalili fetüs öyküsü bulunmaktadır(G:6 P:3 A:4 Y:1). Olguya ait heparinize ve EDTAlı periferik kan örnekleri alınarak total genomik DNA izolasyonu ve 72 saatlik lenfosit kültürü yapıldı. Lenfosit hücre metafazları GTG bantlama sonrası karyotip değerlendirildi. Ayrıca kromozomda kırılma bölgelerinin moleküler düzeyde değerlendirilebilmesi için hastaya ait genomik DNA Agilent SurePrint G3 Human CGH 60K Microarray Platformu (Agilent Technologies, CA, United States) ile genotiplendirildi ve Agilent Cytogenomic.4.0.2.21 Software (Agilent Technologies, CA, United States) ile değerlendirildi.

BULGULAR:Yapılan karyotip analizinde olgunun 46,XX,t(5;14)(p13;p13) yapısında olduğu saptandı. Bu dengeli, non-resiprokal translokasyon yapısı yapılan MicroArray-CGH genotiplemesinde ortaya konmadı. Olgunun ileri sitogenetik analizlerinde otozomal ve seks kromozmlarının normal yapıda oldukları [arr(1-22,X)x2] saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Konvensiyonel sitogenetik karyotip analizinin yapısal kromozom anomalisi olarak karşımıza çıkan dengeli translokasyonların tespitinde çok önemli ve geçerli bir yöntem olduğu ve bu amaç için MicroArray-CGH gibi başka tekniklerden daha üstün olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: 5p, 14p, Habitüel abortus;

P-123

Association between functional VNTR variant in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthase gene and nicotine dependence and/or schizophrenia

Sacide Pehlivan¹, Pınar Pınar Aydın², Mehmet Atilla Uysal³, Mustafa Pehlivan⁴, Ayşe Feyda Nursal⁵, Hazal Yavuzlar², Ülgen Sever¹, Fatih Kasım Yavuz², Suna Uysal², Selin Kurnaz¹, Nazan Aydın²

¹Department of Medical Biology, Istanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul,

²Department of Psychiatry, Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, İstanbul, Turkey

³Department of Chest Diseases, Yedikule Hospital For Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

⁴Department of Haematology, Gaziantep University, Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey

⁵Department of Medical Genetics, Hitit University, Faculty of Medicine, Çorum, Turkey

BACKGROUND: Nitric oxide (NO) shows antioxidant effects on vascular cells by reacting with superoxide anion and by increasing the expression of antioxidant enzyme superoxide dismutase which catalyzes the dismutation of superoxide anion to hydrogen peroxide. Endothelial NO synthetaz (eNOS) gene is a dimeric enzyme whose expression and activity are regulated at transcriptional, posttranscriptional, and posttranslational levels. A VNTR characterized by 27 bp repeat in intron 4 of the gene regulates eNOS posttranscriptionally by affecting the formation of small interference RNA (siRNA).

OBJECTIVE: This study aimed to investigate whether functional VNTR variant (27 bp repeat) in intron 4 of the eNOS gene play any role in nicotine dependence (ND) and/or Schizophrenia+nicotine dependence (SND) etiopathogenesis.

MATERIAL-METHODS: We included 60 (female/male:45/15) patients with SND, 100 (female/male:46/54) individuals with ND, and 70 (female/male:45/25) healthy controls. The genotypes of the study variant were determined using the polymerase chain reaction (PCR)-based methods. The results were statistically analyzed by calculating the odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) using the χ^2 test.

Results and Discussions: The distributions of genotypes and allele frequencies were compared among the groups. The susceptibility to ND/ SND dependence had significantly lower frequencies in both AA genotype ($p=0.001$ and $p=0.001$) and A allele ($p=0.001$ and $p=0.001$). In the absence of genotype AA in SND group 6.41 fold risk while improving, it was determined that ND group is 14.81fold increased risk.

CONCLUSION: These results showed that functional variant of eNOS gene might have an effect on both ND and SND etiopathogenesis. Further studies with larger groups and different ethnicities are needed to determine the impact of eNOS variants on the risk of developing ND and SND.

*This study was partially supported by istanbul University BAP (3627-55418 and 2617-51431) program.

Keywords: eNOS, nicotine dependence, Schizophrenia, PCR, VNTR.

P-124

MARFAN SENDROMU: FBN1 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON VE KARDİYAK BULGULARI ÖN PLANDA OLAN OLGU SUNUMU

Haydar Bağış, İlker Güney, Ömer Faruk Karaçorlu, Hamide Saygılı
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ:Marfan Sendromu, başlıca göz, iskelet ve kardiyovasküler sistemi tutan, ileri derecede klinik değişkenlik gösteren sistemik bir bağ doku hastalığıdır. 2-3/10000 sıklıkta görülüp otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Fibrillin-1 proteinini kodlayan 15q21.1'de lokalize 65 ekzondan oluşan FBN1 genindeki heterozigot mutasyonlar hastalık nedenidir. FBN1 geninde yeni bir mutasyon tespit edilen ve kardiyovasküler sistemde belirgin anomalileri olan bir vakayı inceledik.

YÖNTEM:Fizik muayene, Ekokardiyografi, Periferik Kan Kromozom Analizi, FBN1 Tüm Gen Dizi Analizi, Genetik Danışmanlık.

BULGULAR:Anne ve babası ikincil kuzen olan 4 yaşındaki erkek hastada tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve çabuk yorulma nedeniyle yapılan EKO'da geniş ASD, hafif-orta MY, MVP, Pulmoner Hipertansiyon saptandı. Fizik muayenesinde genel durumu orta olup takipneik görünümdeydi. Boyu 116cm(>97p), kilosu 15kg(10-25p) ölçüldü. Dismorfik bulguları retrognati, pektus karinatum, skolyoz, araknodaktili şeklindeydi. Hastanın iki amcası üçüncü ve dördüncü dekadlarda aort anevrizması nedeniyle eksitus olmuş. Hastanın halası konjenital kalp hastalığı nedeniyle babası da pektus ekskavatum nedeniyle opere olmuş. Hastanın karyotipi 46,XY olarak raporlandı ve FBN1 tüm gen dizi analizinde 9. intronda c.1148-2A>C heterozigot değişimi tespit edildi. Daha önce literatürde tanımlanmamış olan bu nokta mutasyonu intron-ekzon sınırında bulunup biyoinformatik analiz programlarında (MutationTaster)bu mutasyonun splice bölgesinde değişikliğine yol açarak proteinin özelliklerini etkileyebileceği ve hastalık nedeni olabileceği öngörülmektedir. Klinik bulgular ve genetik analiz sonucunda hastaya Marfan Sendromu tanısı konuldu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Marfan sendromunda morbidite ve mortalitenin major nedeni kardiyovasküler sistem tutulumudur. Aort kökü dilatasyonu ve sonrasında gelişen aort anevrizması ve aort rüptürü erken dönemde ölümün başlıca nedenidir. Ayrıca hastalarda mitral ve trisküspit kapak prolapsusu, pulmoner arter tutulumu da görülebilmektedir. Bizim hastamızda ileri derecede kalp yetmezliğine neden olan MVP ve aynı zamanda pulmoner hipertansiyon bulguları mevcut olup aile öyküsünde de erken dönemde aort kaynaklı ölümler görülmüştür. Klasik Marfan sendromu kriterlerini karşılayan hastaların %70-%93 kadarında FBN1 geninde 1000'den fazla patolojik varyant tespit edilmiş olup bunların yaklaşık %10 kadarı splice bölgesindeki mutasyonlardan oluşmaktadır. Erken dönemde tanı ve uygun tedavi yaklaşımı, beklenen yaşam süresini genel popülasyona yaklaştırmakta olup yaşam kalitesi ve diğer riskler açısından ailelere genetik danışmanlık verilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: MARFAN SENDROMU FBN1

P-125

Is ADAMTS5 Candidate Biomarker For Male Infertility?

Oya Sena Aydos¹, Yunus Yukselten¹, Sinan Ozkavukvu², Asuman Sunguroglu¹, Kaan Aydos³

¹Department of Medical Biology, School of Medicine, Ankara University, 06100, Ankara, Turkey

²Center for Human Reproduction, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara University School of Medicine, 06620, Ankara, Turkey

³Department of Urology, School of Medicine, Ankara University, 06100, Ankara, Turkey.

BACKGROUND AND AIM:The aim of this study was to investigate the expression of ADAMTS5 protease at protein level in Sertoli cells and seminal plasma of azoospermic men. This metalloprotease, which has important role in male infertility, was also evaluated after in vitro FSH supplementation on cultured Sertoli cells.

METHODS:A total of 15 azoospermic men diagnosed as obstructive (OA, n=5) and non-obstructive (NOA, n=10) azoospermia were included in the study. ADAMTS5 and FSH receptor (FSHR) protein levels were detected by the Western blotting. The expression of ADAMTS5 was measured in protein lysates obtained from seminal plasma of the patients, and compared to the samples of the men in fertile control group who had recently achieved a pregnancy by natural conception.

RESULTS:ADAMTS5 and FSHR protein were found to be expressed 2.10 and 2.66 fold less in Sertoli cells of individuals with NOA than those of OA. After the Sertoli cells were processed with rFSH, the expressions of ADAMTS5 and FSHR protein were detected to be 3.05 and 1.83 fold lower, respectively, in NOA cases than in OA group. In seminal plasma evaluations, it was detected that in OA group, the expression of ADAMTS5 was 1.1 higher ($p>0.05$). However, in NOA group its expression was significantly, 1.96 fold lower, when compared to the fertile control group ($p<0.05$).

CONCLUSIONS:FSH treatment in azoospermia can be decided according to seminal plasma ADAMTS5 level. Level in the seminal plasma can be used as a predictive marker for positive sperm retrieval, in azoospermic patients who are scheduled to undergo testicular sperm extraction.

Keywords: azoospermia; metalloprotease; ADAMTS5

P-126

Psoriasisli Hastalarda Serum Mirna Analizi

Lale Kavan¹, Sırrı Çam², M. Burak Batır², Serap Öztürkcan¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD. Manisa

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. Manisa

GİRİŞ VE AMAÇ: Psoriasis epidermal hiperproliferasyon, anormal keratinosit diferansiasyonu, anjiogenez, epidermis ve dermiste T hücre proliferasyonu ile karakterize, deri ve eklemleri tutan, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın patogenezinde genetik faktörler ile çevresel ve immünojenik faktörlerin rol oynadığı düşünülse de etyopatogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. MiRNA'lar küçük, kodlanmayan RNA molekülleridir ve gen ekspresyonunu posttranskripsiyonel evrede etkilerler. Psoriatik lezyonlarda çok sayıda gen ekspresyon değişiklikleri tanımlanmıştır ve özellikle son çalışmalarda miRNA'ların psoriasisde inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu kontrol ettiği, keratinosit farklılaşmasını ve T hücre fonksiyonunu etkilediği düşünülmektedir. MiRNA'ların aynı zamanda hastalığın şiddetini gösteren ve tedavinin erken döneminde anlamlı biyobelirteçler olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. MiRNA'ların ekspresyonlarındaki değişimin psoriasis patogenezinde pek çok basamağı etkilediği bilinmektedir.

YÖNTEM:Çalışma kontrollü olarak planlanmış olup başka bir inflamatuvar dermatolojik veya sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve psoriasis tanısı konulan, rutin tanı ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi amacıyla kan tetkikleri yapılan hasta grubu ile 2016 yılından itibaren 1 yıl süre ile yürütüldü. Çalışmaya 35±5 hasta alındı. Rutin tanı ve tedavi işlemleri sırasında psoriasis eşlik edebilecek hiperlipidemi, karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi komorbiditeleri saptamak amacı ile rutin olarak kan örneği alınan (hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, serum lipid seviyeleri, serum üre, kreatinin, AST, ALT, GGT düzeyleri) hastalarda ek olarak bir adet EDTA'lı tüpe alınan kanda genetik laboratuvarında mikroRNA ekspresyon analizi yapıldı. Celal Bayar Üniversitesi Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriasisli hastalara ait klinik bilgiler ve laboratuvar çalışmaları sonrası elde edilen bilgiler olgu rapor formlarına her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Çalışmaya katılan bütün bireylerin yazılı onayları alındı ve onayları alınan 35 hasta ve 35 kontrolün venöz kanları K2EDTA'lı tüplere toplanıp Tıbbi Genetik laboratuvarına iletildi. Araştırmanın bağımlı değişkeni; psoriasis; bağımsız değişkenleri sunumu artan ve azalan genler oldu. Hasta izlem ve örnekleme CBÜ Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğinde, genetik analizler CBÜ Tıbbi Genetik laboratuvarında yapıldı. miR-19a, miR-19b, miR29a, miR-29b, miR-4729, miR-23a, miR-23b, miR-23c, miR-211, miR-204, miR-2277, miR-520, mir-524 ve miR 4795 ekspresyon analizi RT-PCR ile yapıldı.

BULGULAR:Çalışmamızda, psoriatik hastalarda kontrol grubuna göre serum miR- 19a, miR-19b, miR-23a ve miR-29a ekspresyonları anlamlı bir şekilde azalmıştır. Diğer miRNAların seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. miRNA ekspresyonlarındaki azalma ile PAŞİ arasında ise korelasyon görülmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ:Çalışmamızda, miR-19a, miR-19b, miR-23a ve miR-29a'nın psoriasis patogenezinde önemli bir yere sahip olabileceği ve bu miRNAların düzenlenmesi ile yeni tedavi seçeneklerinin oluşabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mirna, Psoriasis, hiperproliferasyon

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

TEZ ÖZETLERİ

ARRAY CGH'TE SAPTANAN KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN KLİNİKLE VE KANTİTATİF PCR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.

Ahmet Cevdet CEYLAN^{1,3}, Z. Ekim TAŞKIRAN¹, P. Özlem ŞİMŞEK KİPER², G. Eda UTİNE², O. Koray BODUROĞLU^{1,2}, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

³T.C Sağlık Bakanlığı Trabzon Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

Kromozom bölümlerinin 50 bazdan büyük değişikliklerine kopya sayısı değişikliği (Copy Number Variations-CNV) adı verilmektedir. Kopya sayısı değişikliklerinin birçok hastalığa (bilişsel gerilik, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni gibi) neden olduğu gösterilmiştir, ayrıca birçok mikrodelyasyon sendromu (1q21 mikrodelyasyon sendromu gibi) tanımlanmıştır.

CNV'lerin hastalıklarla ilişkilendirilmesi, CNV'leri saptamaya yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur. Bu yöntemlerden biri olan array CGH, bilişsel yetersizliği olan hastalara tanı koymada ilk basamak testi haline gelmiştir. Ancak array CGH genom boyu CNV'leri başarıyla saptarken yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu çalışmada zihinsel yetersizlik nedeniyle aCGH yapılan 150 hastanın verileri değerlendirilmiş, 19 CNV qPCR çalışmasına kabul edilmiştir. Bu 19 değişiklikten 18'i başarı ile doğrulanmış. 18 değişiklikten 4'ünün (%22) yanlış pozitif olduğu saptanmış, 14 (%78) tanesi doğrulanmıştır, 2 tanesinin de novo olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç aCGH'de saptanan değişikliklerin özellikle fenotipik etkisi olabilecek durumlarda doğrulanması gerekliliğini, qPCR'ın özellikle bölgeye özgü kantitasyon yaparken kullanılabilirliğini göstermiştir. Doğrulama çalışmasının aile çalışması ile beraber yapılmasının hastalara doğru tanı ve doğru danışma verilmesi açısından önemli olduğu ortaya konmuştur.

Tez çalışmasında aCGH'de saptanan değişiklikler qPCR ile etkin olarak doğrulanırken, 1q21, 15q13.3, 16p12.2 gibi mikrodelyasyon/duplikasyon sendromlarında literatüre belirgin katkı yapabilecek hasta fenotipleri tanımlanmış, CNV'leri yorumlarken fenotip ve genom bilgilerinin

yanında hastanın kalıtım paterninin de göz önüne alınması ve alternatif yöntemler (tüm exom analizi gibi) kullanılması gerekliliği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: array CGH, kantitatif PCR, doğrulama, fenotiple ilişkilendirme

FANCONI ANEMİLİ OLGULARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİSİ İLE TARANMASI VE MUTASYONLARIN SAPTANMASI

Bagirova, G.

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Programı, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2016.

Fanconi anemisi (FA), multipl konjenital anomaliler, hematolojik bulgular, kemik iliği yetmezliği ile karakterize, malignite riski yüksek ve özgün sitogenetik bulguları olan nadir genetik bir hastalıktır. Moleküler patogenezi, Fanconi anemisi/meme kanseri (FA/BRCA) yolağında, DNA tamir mekanizmasının işlevinde rol alan genlerden herhangi birinde, biallelik mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Günümüzde bu yolda FA ilişkili 17 gen tanımlanmıştır. Yapılan incelemeler, FA genlerindeki mutasyonların etnik farklılıkların da olduğu heterojen bir dağılımda olduğunu göstermektedir. Klinik heterojenite tanı ve tedavide multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. FA'nın sitogenetik tanısında, hücre kültüründe çapraz bağ yapıcı ajanların varlığında kromozom bulgularının incelenmesi gerekmektedir. Moleküler tanısında ise FA altgruplarını oluşturan, en az 15 genin incelenmesi önerilmektedir. Genel olarak dünyadaki sıklığının yaklaşık 1/350.000 olduğu tahmin edilmektedir. FA'nın geniş klinik spektrumu, çok sayıda gende mutasyonlarının dağınık yerleşimli saptanması ve "hotspot" gen bölgelerin olmaması moleküler tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada, FA klinik tanısı alan 11 olgu, FA ilişkili 17 genin kodlayan ve diğer ilişkili bölgelerini kapsayan, ekibimizce tasarlanmış Yeni Nesil Dizileme (YND) hedef gen paneli ile Ion Torrent platformunda incelendi. On bir ailenin üçünde 2 farklı gende (FANCA, BRIP1) dört farklı mutasyon saptandı. Bu mutasyonların üçü daha önce tanımlanmış, biri tanımlanmamış (BRIP1, NM_032043.2, c.761_764delAGCA) idi. Çalışmamızın mutasyon saptama oranı tüm aileler değerlendirildiğinde %27,27, sadece kromozom kırık testi pozitif gözlenen aileler değerlendirildiğinde ise %75 oldu. Saptanan değişimler ve panelimizin kapsamadığı bölgeler Sanger dizileme yöntemi ile araştırıldı. FA'lı olgularda, ilişkili 17 genin ülkemizdeki mutasyon sıklıklarının belirlenmesi, genetik danışmaya yararlı bilgiler edinilmesi, genotip-fenotip çalışmalarına katkı sağlanması, hastaların klinik takip ve prognozunda hasta yararına bilgiler edinilmesi beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Fanconi Anemisi, Yeni Nesil Dizileme teknolojisi, Ion Torrent Platformu,

FANCA, BRIP1

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 52556

SEBEBİ AÇIKLANAMAYAN MENTAL RETARDASYONLU VEVEYA DİSMORFİK HASTALARDA ARRAY CGH YÖNTEMİ İLE SUBMİKROSKOBİK KROMOZOMAL DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Hanife Saat, Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Ankara
AMAÇ

Bu çalışma ile nedeni tespit edilememiş entelektüel yetersizliği bulunan 30 hastanın tüm genomu Array CGH yöntemi ile taranarak kromozomal değişimler yönünden araştırılmıştır

Hem array CGH, hem de SNP genotipleme platformları, gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlik, çoklu konjenital anomalilere sahip hasta gruplarının değerlendirilmesinde rutin olarak yararlanılan teknolojilerdir

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmaya 2013-2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniğine başvuran nedeni bilinmeyen entelektüel yetersizlik ve/veya konjenital anomali bulunan 30 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma verileri ‘Agilent CytoGenomics software’ programı ile analiz edilmiştir
BULGULAR

Yapılan analizler sonucu hastalardan 8 tanesinde kliniği açıklayan ya da hasta bulguları ile ilişkili olabilecek kromozomal değişimler saptanmıştır.

Bu olgulardan 5 tanesinde kesin moleküler sonuç elde edilmiş, 3 hastada da klinik ile ilişkili olabilecek kopya sayısı değişikliği tespit edilmiştir. Kesin sonuç elde edilen hastalardan bazılarında; kromozom 10q26 delesyonu ve 12q24 duplikasyonu, 14q11 delesyonu, 1p36 delesyonu, 2p24 delesyonu tespit edilen kromozomal anomaliler arasındadır.

ÇIKARIMLAR

Sonuç olarak mikroarray bazlı sistemler; aynı anda genomda binlerce bölgeyi tarayıp dengesiz kromozomal değişimleri saptayan teknolojilerdir.

Böylece entelektüel yetersizlik ve/veya çoklu doğumsal anomalileri bulunan hastalarda daha hızlı bir şekilde tanı konulabilmekte, nedeni bilinmeyen entelektüel yetersizlik grubunu oluşturan olgu sayısı giderek azalmaktadır.

Klinik ön tanısı konulmuş hastaların kesin moleküler tanısının belirlenebileceği gibi, klinik olarak tanı konulamayan hastalarda genotip-fenotip korelasyonu kurularak tanıya gidilebilmektedir.

SEREBRAL KORTİKAL MALFORMASYONLU OLGULARDA TUBULİN GEN DEFİKTLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Özge Aksel Kılıçarslan **Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya

Serebral gelişim anomalileri (SGA) arasında yer alan serebral kortikal gelişim malformasyonları [(serebral korteks gelişim anomalileri), (SKM)], korteksin gelişim basamaklarından herhangi birinde meydana gelen bozulma sonucu oluşan beyin hastalıkları grubudur. Son yıllarda tubulin genleri (TUBA1A, TUBB2B, TUBB3) mutasyonlarının özellikle SKM'ların etiyolojisinde yer aldığı bildirilmiştir.

Moleküler genetik laboratuvarımızda SGA'li olguların etiyolojisini belirlemek, ailelere genetik danışma ve prenatal tanı imkânı sağlayabilmek amacıyla, TUBA1A, TUBB2B, TUBB3 genlerinin mutasyonları rutin olarak taranmaktadır. Çalışmamızda bölgemizin önemli bir kısmını kapsayan bir hasta popülasyonu ile SKM'ın SGA'leri arasındaki görülme oranını belirleyebilmeyi ve sonrasında da, bu hastalık grubunda tubulin gen defektlerinin görülme sıklığını ve bu mutasyonların, hastalığın fenotipi ve klinik seyri ile olan ilişkisini saptayabilmeyi planladık. Çalışmaya dahil edilen 47 SKM olgusunun klinik bulgularıyla, rutin tarama esnasında elde edilen mutasyon analizlerinin sonuçları değerlendirildi. 01.05.2015-01.11.2015 tarihleri arasında DEÜTF çocuk genetik polikliniğine başvuran 122 SGA'li olgunun %38,5'ini (n=47) SKM'lu olgular oluşturmaktaydı. SKM'lu hastaların TUBA1A, TUBB2B, TUBB3 genleri dizi analizinde protein fonksiyonunu bozabilecek bir değişim saptanmadı. TUBA1A geninde; 28 hastada rs1056875 A>G ile rs697624 G>C değişimleri ve bir hastada rs199717430 C>T değişimi, TUBB2B geninde dokuz hastada rs199547345 C>T ve bir hastada rs200624566 C>T değişimleri, TUBB3 geninde üç hastada rs147245174 C>T ile rs141064323 G>A ve bir hastada rs61743676 C>T değişimleri saptandı.

Çalışma grubumuzda rs1056875 A>G, rs697624 G>C, rs147245174 C>T, rs141064323 G>A ve rs61743676 C>T değişimleri allel frekansları popülasyon çalışmaları ile uyumlu bulundu. TUBB2B geni rs199547345 C>T değişiminde T allel frekansı literatüre göre daha yüksek saptandı. Diğer iki değişim (rs199717430 C>T, rs200624566 C>T) için literatürde yeterli popülasyon çalışması bulunmamaktadır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Serebral kortikal malformasyonlar, TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, tubulinopatiler

PREMATÜR OVER YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA BMP15 VE FOXL2 GENİ MUTASYON ANALİZİ

Mehmet Burak Mutlu¹, Vehap Topçu², Şerife Esra Çetinkaya³, Yaprak Üstün⁴, Abdüllatif Bakır², Cem Somer Atabekoğlu³, Hatice Ilgın Ruhi¹, Halil Gürhan Karabulut¹

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

²Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara, Türkiye

GİRİŞ: Prematür over yetersizliği (POY) 40 yaşından önce ovaryan fonksiyonların durması (düzenli menstrüel siklusların 4-6 aydan uzun süre kesilmesi) nedeni ile oluşan amenore durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanı birkaç hafta ara ile yapılan en az iki folikül stimüle edici hormon (FSH) ölçümünün menopozal düzeyde (40 IU/I ve üzeri) saptanması ile konur.

AMAÇ: POY etyolojisinden birçok gen sorumlu tutulmaktadır. Bu genler içerisinde fonksiyonel açıdan öneme sahip olanların başında BMP15 ve FOXL2 gelmektedir. Bu çalışmada da BMP15 ve FOXL2 mutasyonlarının POY hastalarındaki sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümünde POY tanısı ile takip edilen, kromozom analizi normal ve FMR1 premutasyonu taşımayan 79 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalarda dizi analizi yöntemi ile BMP15 ve FOXL2 mutasyon taraması gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda dört hastada FOXL2’de değişiklik saptanmış; ancak bu değişiklikler POY ile ilişkilendirilememiştir. BMP15 değişiklikleri daha sık görülmesine rağmen bu değişikliklerin de büyük kısmı POY ile ilişkili bulunmamıştır. Öte yandan BMP15’in 5’ UTR bölgesinde yer alan ve promoter bölgesini ilgilendiren c.-9C>G varyantı,

80 olgudan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda oldukça yüksek oranda gözlenmiş ve özellikle CG genotipinin POY’nin gelişimi açısından önemli risk faktörleri arasında olabileceğini düşündürmüştür.

TARTIŞMA / SONUÇ: Bu çalışma hastalarda POY riskinin öngörülmesini sağlayacak belirteçlerin saptanması ve dolayısıyla POY’lu kadınlara üreme hayatlarını erken planlama imkanının sunulması açısından önem taşımaktadır. BMP15 ekspresyonu üzerindeki transkripsiyonu artırıcı etkisi de dikkate alındığında c.-9C>G varyantının POY olgularında incelenmesi gereken genetik bir belirteç olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

MULTİPLE SKLEROZ HASTALIĞI İLE IL7R GENİ -504 (T/C), -1085 (G/T) VE -449 (A/G) PROMOTER POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasan Şimşek Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016

Giriş: Multiple Skleroz kronik, progresif, otoimmün, nörodejeneratif bir hastalıktır. Etiyolojide rol oynayan genetik faktörlerden birisi olarak GWAS çalışmalarında IL7R geni polimorfizmleri öne çıkmaktadır.

Amaç: Türk popülasyonunda IL7R geni -504 (T/C), -1085 (G/T) ve -449 (A/G) promoter polimorfizmleri ile MS arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 364 hasta ve 191 sağlıklı birey katılmıştır. IL7R geni promoter kısmında üç polimorfizm bölgesi PCR ile çoğaltılmıştır. -504 (T/C) polimorfizmi için PstI enzimi, -449 (G/A) ve -1085 (G/T) polimorfizm için ise HphI enzimi kullanılmış ve agaroz jel elektroforezi ile genotipleme yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların 249'u kadın ve 113'ü erkekti. Ortalama başlangıç yaşı 28,99 olarak bulundu. Hastaların %90,6'sı yetişkin başlangıçlı gruptaydı. %67,8 sıklıkta RRMS ve %31,4 sıklıkta SPMS subgrubu mevcuttu. SPMS sıklığı diğer popülasyonlara göre artmış olarak saptandı. Ayrıca erkek hastalarda SPMS sıklığında anlamlı bir artış saptanmıştır (p=0.033, OR=1.667, %95 GA=1.036-2.682). -449 polimorfizmi genotipleri (p=0,120) ve allel frekansları (p=0,490) ile MS arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak başlangıç yaşı açısından -449 polimorfizmi GA genotipi yetişkin ve AA genotipi erken başlangıçlı MS için risk oluşturmaktadır (p=0.002, OR=4.021, %95 GA=1.642-9.845). -449 A alleli erken başlangıçlı MS için risk oluşturmaktadır (p=0.011, OR=1.3, %95 GA=1.107-1.527). -504 polimorfizmi TC genotipi MS için risk oluşturmaktadır (p=0.02, OR=1.702, %95 GA=1.169-2.478). -1085 polimorfizmi ile MS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu konuda en geniş örneklem ile yapılmış çalışmalardan birisi olarak IL7R geni promoter polimorfizmlerinin MS'e yatkınlığa neden olabileceği konusunda anlamlı ve önemli bilgiler elde edilmiştir.

SENDROMİK VE NON-SENDROMİK KRANIYOSİNOSTOZ OLGULARINDA FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, MSX2, POR, FREM1 VE RAB23 GENLERİNDE MOLEKÜLER ANALİZLER

Karaman Volkan İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik ABD. Yüksek Lisans Tezi. 2015

Kraniyosinostoz, kafatası sütürlerinden bir veya birkaçının erken kapanması ile ortaya çıkan, 1/2100-1/2500 canlı doğumda bir gözlenen bir deformasyon olup sendromik ve non-sendromik olarak iki grupta değerlendirilir. Olguların yaklaşık %21'inin genetik tanı aldığı, bunların %85'inin tek gen sendromları, %15'inin ise kromozom anomalileri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kraniyosinostozlarda sıklıkla ilişkilendirilen genler fibroblast büyüme faktörü reseptörünü kodlayan FGFR2 ve FGFR3 olup, bunu transkripsiyon faktörünü kodlayan TWIST1 takip etmekte, FGFR1, POR, RAB23, MSX2, FREM1 ise nadiren ilişkilendirilen genlerdir. Bu çalışmada, etyopatogenezinde kromozom anomalileri dışlanmış 31'i sendromik dokuzu non-sendromik 40 kraniosinostoz olgusunda, bilinen genlerde DNA dizi analizi ve MLPA tekniği kullanılarak mutasyonların araştırılması ve moleküler genetik tanı akış şemasının oluşturulması hedeflendi. Mutasyonların en sık gözleendiği ekzon bölgelerinden başlayarak, tüm genin dizilenmesine kadar sürdürülen bu çalışmada mutasyon saptanmayan olguların tamamında bu genlerdeki ekzon ve/veya gen delesyon ve duplikasyonları araştırıldı. Toplam beş Apert olgusunun tamamında (%100), dokuz Pfeiffer olgusunun altısında (%66.6), altı Crouzon olgusunun üçünde (%50), yedi Saethre-Chotzen olgusunun dördünde (%57.1), dört Muenke olgusunun ikisinde (%50) bilinen mutasyonlar gösterildi. MLPA tekniği ile tek bir Saethre-Chotzen olgusunda mutasyon gösterildi. Mutasyon saptanmayan tüm olgularda uygulanan tüm gen dizi analizinde bir non-sendromik kraniosinostoz olgusunda patolojik olduğu düşünülen yeni bir değişim saptandı. Bulgularımız, sendromik kraniosinostozda özgün gen ve bölgelerinin aşamalı olarak incelenmesinin, non-sendromik olgularda tüm gen dizi analizinin ve mutasyon saptanmayan olgularda MLPA tekniğinin kullanılmasının moleküler genetik tanıda süreç ve maliyet açısından uygun bir yaklaşım olacağını gösterdi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP Proje No: 24379) ve CRANIRARE-2 konsorsiyum (ERA- NET) TÜBİTAK (Proje No: 112S398) tarafından desteklenmiştir.

AKCİĞER KANSERLERİNDE KRAS VE NRAS MUTASYONLARININ GENİŞ SPEKTRUMLU ANALİZİ

DR.MÜŞERREF BAŞDEMİRCİ, UZMANLIK TEZİ, Konya, 2016

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Gül ZAMANI

Amaç: Ras genlerindeki (HRAS, KRAS ve NRAS) mutasyonlar, insan tümörlerinde tesbit edilmiş en yaygın değişikliklerdir ve tüm kanserlerin yaklaşık %30'unda bulunurlar. Bu mutasyonlar genellikle 12,13 ve 61. kodonlarda görülür. Bu projenin amacı akciğer kanserli hastalarda KRAS geninin 12,13 ve 61. kodonlarına ek olarak KRAS ve NRAS genlerinin 59,117 ve 146. kodonlarının da değerlendirilmesidir.

Yöntem: Bronkoskopik biyopsi sonrası histopatolojik olarak AC kanseri tanısı konulmuş 64 olgunun formalinle fikse edilmiş parafine gömülü (FFPE) doku örneklerinden izole edilen DNA'larından, pyrosekans yöntemi ile KRAS ve NRAS mutasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Tüm olguların 20'sinde (%31,2) (8/27 epidermoid karsinom, 8/11 adenokarsinom, 3/16 küçük hücreli karsinom ve 1/1 pleomorfik karsinom) KRAS geninde mutasyon saptandı. Mutasyonlar en sık kodon 12'de ve GGT>GTT şeklinde idi. Adenokarsinomlu olgulardaki mutasyon oranı (%72,7) ile epidermoid karsinomlu olgulardaki mutasyon oranı (%22,9) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,008). Olguların hiç birisinde KRAS ve NRAS genlerinin 59, 117 ve 146. kodonlarında mutasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada AC kanserli olgularda KRAS geninin 12, 13 ve 61. kodonlarına ilaveten KRAS ve NRAS genlerinin 59, 117 ve 146. kodonlarının değerlendirildi ve herhangi bir mutasyon tespit edilmedi. Hasta sayısının sınırlı olması ve bu alanda yapılan başka çalışma olmaması nedeniyle, geniş serilerle yapılacak çok merkezli çalışmalarla bu verilerin desteklenmesine ihtiyaç vardır.

LARENKS KANSERLERİNDE TÜM GENOM EKSPRESYON FARKLILIĞININ BELİRLENMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

DR. EMİNE GÖKTAŞ, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2016

Tez Danışmanı: Mahmut Selman YILDIRIM

Amaç: Erişkin tümörlerinin %2'sini oluşturan larenks kanserleri, baş boyun bölgesinin en sık görülen malign tümörlerindedir. Türkiye'deki erkek ölümünün %7'sinden sorumlu olan larenks kanserlerinin mortalite oranları oldukça yüksektir. Çalışmamızda larenks kanserli bireylerin tümör dokusunda normal dokuya göre ekspresyonu artan ya da azalan tüm genlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi ve Karatay Üniversitesi Medicana Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne başvuran, klinik ve histopatolojik olarak larenks kanser tanısı almış 12 vakadan operasyon sırasında tümörlü ve sağlam taze doku örnekleri alınarak(24 örnek) RNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen RNA'lar tüm genom ekspresyon mikroyarray yöntemi(IlluminaScan, HumanHT-12 V4 ExpressionBeadChip) ile 47.323 adet prob kullanılarak çalışıldı ve tümörlü dokuda normal dokuya göre ekspresyonu anlamlı derecede(Fold Change>2) artan ve azalan genler belirlendi.

Bulgular: 47.323 prob kullanılarak yapılan çalışmada 14.294 mRNA'da normal dokuya göre ekspresyon farklılığı saptandı. Ekspresyon farklılığının anlamlılığı için FC değeri 2 olarak kabul edildiğinde; 22 gende anlamlı ekspresyon artışı ve 2 gende anlamlı ekspresyon azalışı gözlemlendi. Etkilenen genlere yönelik yapılan yolak analizinde ise hücre siklus yolağı ve ekstrasellüler matriks yıkım yolağı aktivasyonu artan yolakların başında gelirken; elektron transport zincir yolağı da baskılanan yolakların başında gelmekteydi.

Sonuç: Tüm genom ekspresyon analizi ile larenks tümör etiyolojisinde rolü olduğu bilinen 12 genin yanı sıra daha önce larenks kanserlerinde tanımlanmayan ancak vakalarımızın kanserli dokularında normal dokuya göre farklı eksprese olan 12 yeni gen tanımlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda larenks tümör oluşumu üzerindeki etkileri araştırılmayan bu genlerin larenks kanserli olgularda erken tanı, prognoz tayini ve hedefe yönelik tedavi için biomarker olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Larenks tümörleri, Mikroarray, Tüm genom ekspresyon.

BRCA1 VE BRCA2 MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASINDA YENİ NESİL MOLEKÜLER YÖNTEM SONUÇLARININ KONVANSİYONEL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ANKARA NİSAN 2014

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ Dr. TAHA BAHSİ

TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. E. FERDA PERÇİN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-75 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Bu tez çalışmasında, ailesel meme kanserinden sorumlu olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin mutasyonlarının gösterilmesinde altın standart genetik tanı yöntemi olan konvansiyonel dizi analizi yönteminin sonuçları ile, mikroarray ile yeniden dizileme ve yeni nesil dizileme (next generation sequencing) yöntemlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya, konvansiyonel dizi analizi yöntemi ile BRCA1 geninde mutasyon saptanmış altı hasta ile, BRCA2 geninde mutasyon saptanmış bir hasta, MLPA yöntemiyle BRCA1 geninde mutasyon saptanmış bir hasta ve BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon saptanmamış iki kontrol örneği dahil edilmiştir. Bu hasta ve kontrol örneklerine önce, mikroarray ile yeniden dizileme yöntemiyle analiz yapılmış ancak hastaların hiçbirinde önceden saptanmış olan mutasyonlar tespit edilememiştir. Bu olgulardan dördüne yeni nesil dizileme yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemle, hastaların tümünde daha önce saptanmış olan mutasyonlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak; BRCA1/BRCA2 genlerindeki mutasyonların araştırılmasında, next generation sequencing yönteminin, konvansiyonel dizi analizi yöntemi gibi güvenilir bir yöntem olduğu, ancak homopolimer dizilerinin neden olabildiği yanlış pozitif sonuçlara karşı bulunan mutasyonların konvansiyonel bir yöntemle doğrulanması gerektiği görüşüne varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ailesel meme kanseri, BRCA1, BRCA2, mutasyon, mikroarray, yeni nesil dizileme

SENDROMİK OLMAYAN ANOREKTAL MALFORMASYONLU OLGULARDA ARRAY CGH SONUÇLARININ ANALİZİ

P. Özyavuz Çubuk¹, G. Kayhan¹, E.F. Perçin¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Ankara

AMAÇ: Anorektal malformasyonlar (ARM) cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilen en yaygın doğumsal defektler arasında yer almaktadır (2-6/1000 canlı doğum). Etiyolojisinde genetik nedenlerin ve çevresel etkenlerin birlikte rol alması nedeniyle multifaktöriyel hastalıklar grubunda sınıflandırılmaktadır. Anorektal malformasyonların iyi bilinen sebepleri arasında; kromozomal hastalıklar (Down sendromu, 22q11 delesyon sendromu gibi), tek gen hastalıkları (Currarino Sendromu, FG sendromu gibi) ve çevresel etkenler (gebelikte ilaç kullanımı, maternal diabetes mellitus gibi) sayılmaktadır. Bu çalışmada, anorektal anomalisi mevcut olmakla birlikte herhangi bir genetik sendromla ilişkilendirilmemiş olan ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonuçları normal bulunan 10 hastaya; Array CGH (8x60K ISCA) yöntemi ile moleküler karyotipleme yapılarak, ortak bir etiyolojik neden olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

BULGULAR: Array CGH sonuçları analiz edilen ARM'li 10 olgunun dördünde değerlendirme kriterlerine uygun kopya sayısı değişikliği saptanmamış, iki olguda olası benign, ikisinde klinik önemi bilinmeyen, iki olguda (Olgu 1 ve Olgu 8) ise olası patojenik değişiklikler saptanmıştır. Olgu 1 ve Olgu 8'in moleküler karyotipleme sonucunda, 22q11.2 bölgesinde, ARM etiyojisi ile ilişkilendirilebilecek ve veritabanlarında hastalığa yol açtığı bildirilmiş delesyonlar saptanmıştır. Hem Olgu 1'de hem de Olgu 8'de delesyonu belirlenen *DGCR6*, *DGCR5* ve *PRODH* genleri, Decipher veritabanında anal atrezi ve 22q11 delesyonu bulunan iki olguda da kırık bölgesinde yer almakta ve kesintiye uğramaktadır.

ÇIKARIMLAR: Sonuçta; 22q11 delesyon sendromu için kritik bölge genleri içinde yer alan ve nöral krest hücrelerinin göçünü etkileyen *DGCR6* geninin, bu sendromun bir özelliği olan anal atreziden sorumlu olabileceği ve bu gen ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği görülmektedir.

İNSAN MESANE KANSERLERİNDE TRANSİENT RESEPTOR POTANSİYEL MELASTATİN (TRPM) İYON KANALI GENLERİNİN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Gülay Güleç CEYLAN - DOKTORA TEZİ

Tüm dünyada mesane kanserleri erkeklerde 7, kadınlarda ise 17. sıklıkta görülen kanser türüdür. Türkiye’de görülme sıklığı akciğer kanserinden sonra 2. sırada, urogenital kanserler arasında ise erkeklerde ilk sıradadır. Genellikle 6. ve 7. dekatta ortaya çıkar. Erkek kadın oranı 3:1 olmasına rağmen mesane kanseri nedeniyle ölenlerin %31’i kadındır. Artmış proliferasyon sonucu malign hücrelerin transformasyonu, bozuk farklılaşma, ölüm yeteneğinin bozulması anormal doku gelişiminin temel sebebidir. Bunun sonucunda kontrolsüz yayılım ve invazyon ortaya çıkabilmektedir. Transformasyon sıklıkla iyon kanal ekspresyonundaki değişimlerle gerçekleşebilmektedir. Plazma membranında yer alan iyon kanalları hücrel elektrogenez ve elektrik iletiminden sorumludur. Bu kanallar apoptoz, proliferasyon ve farklılaşma gibi doku homeostazının korunması için gerekli olan tüm temel hücre davranışlarının yerine getirilmesinde görev almaktadırlar. İyon kanallarının bu kritik süreçlere katkısında birkaç ana mekanizma (membran potansiyelinin korunması, hücre volümünün düzenlenmesi, temel sinyal iletimini sağlayan iyonların girişi) yer alır. Sonuç, hücrel cevapların anormal progresyonudur. Çalışmamıza transisyonel hücreli mesane kanseri tanısı almış 40 hasta ve 7 kontrol dokusu alınmıştır. Bu dokuların immunohistokimyasal olarak ekspresyonları ve gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile TRPM2, TRPM4, TRPM5, TRPM7, TRPM8’in mRNA ekspresyonları çalışılmıştır. Immunohistokimyasal olarak sadece TRPM2 tüm dokularda (epitelyum hücreleri, tümör hücreleri, kas dokusu) eksprese olurken, TRPM5 ekspresyonu hiçbir dokuda gözlenmemiştir. TRPM4, TRPM7 ve TRPM8 ekspresyonları ise sadece epitelyum hücrelerinde gözlenmiştir. TRPM7 mRNA ekspresyonu kontrol grubuna göre çalışma grubunda belirli derecede yükselmiş olarak tespit edilirken, TRPM5 ve TRPM8 mRNA ekspresyonları yine çalışma grubunda anlamlı derecede düşük, TRPM2 ve TRPM4 mRNA ekspresyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmamızda, mesane kanser oluşumunda TRP iyon kanallarının etkilerinin incelenmiştir. Sonuçlarımız bu iyon kanallarının mesane kanseri tedavisinde yeni hedef genler olabileceğini ve invivo koşullarda deneysel anlamda mesane kanseri tedavi yöntemlerinin denenebilmesine olanak sağlayabilir.



XII ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ (ULUSLARARASI KATILIMLI)

5-9 EKİM 2016
İLİÇA OTEL - ÇEŞME

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

VIDEO SUNUM

Progeria hastalarım- Burcu'ya mektup

Nursel H Elçioğlu

Marmara Üniversitesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ:Çocuklarda çok nadir görülen “Hutchinson-Gilford Progeria sendromu ” erken yaşlanma hastalığıdır. Yaklaşık 7 kez hızlanmış anormal yaşlanma nedeni ile 10 yaşındaki progerialı bir çocuğun 70 yaşındaki yaşındaki bir yaşlıya benzer görünümü, kalp ve eklem problemleri vardır. Çocukların iç organları da hastalıkla beraber erken yaşlanıyor ve ölüm ergenlik yaşlarında kalp hastalığı ya da kalp kriziyle birlikte geliyor. Bunların zeka seviyesi, hastalığa rağmen ortalamanın üzerinde olmaktadır. Yaşlı görünmelerine rağmen unutulmaması gereken ruhsal olarak çocuk oldukları ve aynı yaş çocuğun hayatını yaşamaya ihtiyaç duyduklarıdır. 2001 yılında takibime giren 2 hastam birden oldu ve dünyaları ile tanışma fırsatım oldu.

YÖNTEM:1886'da ilk kez tanımlanan progeria hastalığı dünyada 4 ila 8 milyon çocuktan birini etkilemektedir. Son yüzyılda bu hastalığın anlaşılmasına yönelik çok az gelişme olmasına rağmen yakın zamanda insanın gen haritasının çıkarılmasında kaydedilen ilerlemeler bu hastalığın da nedeninin bulunmasına yardımcı olmuştur.

BULGULAR:İlkbahar 2003'de hastalığın kalıtsal olmamasına rağmen genetik bir bozukluktan kaynaklandığı bulundu. Tanımlandığı günden bu yana tüm ırklardan 100 kadar çocukta rapor edilen bu hastalığın dünya üzerinde 45 kadar çocukta olduğu biliniyor. Avrupa'da yaşayan 15 kadar çocuktan 6 sı Türk çocuğu. Bunların bir kısmı Almanya diğer kısmında Türkiye'de yaşamaktadır

TARTIŞMA VE SONUÇ:Eylül 2003'de Avrupa Progeria Aile Derneğinin (PROFACI) düzenlediği bir toplantı ile Avrupa'da yaşayan tüm çocuklar ve hekimleri biraya geldiler. Burda bilimsel çalışmalara hız vermek amacıyla Europrgeria konsorsiyumu kuruldu ve toplantı sonrası ortak bir yayınumuz oldu. Bunu izleyen yıllarda katıldığım yıllık Europrogeria konsorsiyum ve “Progeria'lı aileler” toplantılarında bu konuya ilgi duyan farklı ülkelerden bilim adamları ve farklı yaşlardaki progerialı hasta çocukları daha yakından tanıma fırsatım oldu. İlk hastalarımın Burcu, hayatını ve dünyasını anlatan kendi kitabını yazdı, benden de bahsetti. Yıllar içinde ilk hastalarımı kaybettik. Bugün ise daha sonra gelen hastam Amerika-NIH de öncü tedaviye devam etmektedir. Bu hasta grubu ile karşılaşmam benim ufku çok genişletti, genetik kariyerimde farklı bir pecere açılmasına sebep oldu. Kendilerine gönülden teşekkür ederim.

Anahtar Kelimeler: Progeria, prematüre aging, childhood

Hayatımı etkileyen Genetik olgum

Progeria hastalarım- Burcu'ya mektup
Prof. Dr. Nürsel Elçioğlu
Çocuk Genetik Hastalıkları BD
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi



Yaşlanmak doğal bir süreçtir.
Kaderimizdir aslında



Erken yaşlanma ise patolojiktir ve
Özgül genetik bozukluklardan kaynaklanır



Day of birth



9 months



3 years



13 years



19 years





Avrupa
Doya doya eğlendiler



09/05/2015





BURCU'YA MEKTUP
Eylül 2004
Sevgili Burcu'cuğum,
Kısa bir yaşam diliminde hızlı yaşlanmaya bağlı vücudunda gelişen fiziksel değişiklikleri ve ruhumda kopan fırtınaları çok yalın ve akıcı bir dille anlattığın "Kanadı Kırık Melek" isimli kitabını bir çırpıda okudum. Ben çok beğendim ve birlikte çalıştığım ve özellikle çocuk doktoru adayları olan birçok genç meslektaşım da tavsiye etti. Senin gibi nadir hastalığı olan özel çocukları takip ve tedavi ederken bunların duygu ve düşüncelerini de öğrenmeleri açısından bu yaklaşım benim için önemliydi.
Beklediğim gibi çok güzel, olumlu tepkiler aldım ve bana bu fırsat için teşekkür ettiler. Senin hastalığın çok nadir görüldüğünden biz hekimler seni ve benzer hastaları yakından izlerken hastalığın inceliklerini ancak zaman içerisinde yine sizlerden öğreniyor ve bu konuda tecrübe leniyoruz.
Son birkaç yıldır katıldığım "Progeria'lı aileler" toplantılarında değişik ülkelerden farklı yaşlardaki çocukları tanıma fırsatım oldu. Senin şu anda dünyadaki en büyük çocuk olduğunu ve bilge kişiliğin ve daima güler yüzün nedeni ile gerek diğer aileler gerekse de konu ile ilgili değişik ülke hekimlerince çok sevildiğini biliyorum. Dilini bilmediğin yabancılarla bile kalp dili ile anlaşıp her toplantının "bir numarası" olduğunu gözledim.

Ben de seni ilk gördüğüm andan itibaren çok sevdim ve benim için yerin hep özel oldu. Senin de beni, seni takip eden bir hekimden öte, sevdiğini son katıldığımız Almanya seyahati sırasındaki arkadaşlığımızdan ve kitabındaki yazılarından anlıyorum. Benimle ilgili güzel düşüncelerin için sana çok teşekkür ederim. Aslında seni ve senin gibi çocukların takibini üstlenen dünyadaki sayılı hekimlerden biri olduğum için kendimi şanslı kabul ediyorum.
Progeria hastalığının yüz yılı aşan tarihçesi içerisinde son birbuçuk yıl çok önemli gelişmelere sahne oldu. Sorumu gen bozukluğunun bulunmasını izleyerek hastalığa ilişkin giderek artması sonucunda gerek klinik gerekse moleküler ve hücre bilime ait çok sayıda araştırmalar başlatıldı. Bugün oldukça önemli hücresel bilgilere ulaşıldı. Umarım bu gelişmeler gelecekte hastalığın tedavisinin de bulunmasına ve en kısa zamanda sizin hizmetine sunulmasına yol açar.
Sevgili Burcu, sen başından beri hastalığının tanınması ve toplum tarafından kabul edilmesi için çok büyük gayretler sarfettin. Dışa dönük ve sevimli kişiliğinle hem ülkemiz ve hem de Avrupa'da yaşayan diğer çocukların sözcüğü oldun. Bu kitapla da yine değerlerine öncü oldun. Seni tekrar tebrik eder, bol şans dilerim.
Sevgilerimle, 2004
Prof. Dr. Nürsel Elçioğlu
Marmara Üniversitesi Hastanesi-
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı
Euro-Progeria Konsorsiyumu Kurucu Üyesi

Uygulama gruplarındaki ilk tohumlamada gebelik oranı ile doğum gebe kalma aralıklarının kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği tespit edildi ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, Holştayn ırkı süt ineklerinden korumalı kolin uygulamasının kan metabolizma parametrelerinin iyileştirilmesinde ve aşırı kondisyon kaybının önlenmesinde etkili olarak subklinik ketozisin tedavi etkinliğini arttırabileceği ileri sürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolin, Ketozis, NEFA, BHBA



XII ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ (ULUSLARARASI KATILIMLI)

5-9 EKİM 2016
İLİÇA OTEL - ÇEŞME

XII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

5 – 9 EKİM 2016

İLİCA, ÇEŞME

İNDEKS

A

A. LALE DOĞAN	33, 53
ABDULGANİ TATAR	99, 108
ABDULLAH GURLER	102
ABDULLAH SEZER	270, 278
ABDULLATİF BAKIR	161, 176, 285, 337, 360
ABDURAHMAN TUFAN	289
AFİG BERDELİ	19, 20, 29, 185
AHMAD ALZHRANI	97
AHMET ARMAN	10, 126, 127, 144, 183, 212, 213, 214, 223, 301, 254
AHMET CEVDET CEYLAN	19, 356
AHMET DURSUN	224
AHMET İLTER GÜNEY	126, 127, 144, 168, 170, 183, 213, 214, 223, 254, 302, 303
AHMET KAYA	229
AHMET KORKUT BELLİ	258
AHMET NURİ DANIŞMAN	161
AHMET ÖZER	133, 241, 300
AHMET YEŞİLYURT	12

AHMET YÜKSEL	204
AJLAN TÜKÜN	24
AKGÜN ÖLMEZ	188
AKIN İŞCAN	220
AKİF AYAZ	11, 122, 133, 211, 235, 240, 241
AKSEL SİVA	232
ALDÜLKADİR KAYA	99
ALEC JEFFREYS	243
ALİ CANSU	143
ALİ KARAMAN	209, 256, 271
ALİ TOPAK	133
ALPER BAŞBUĞ	284
ALPER GEZDİRİCİ	17, 35, 88, 174
ALPER HAN ÇEBİ	11, 105, 143
ALPESH DOSHI	158
ALTUĞ KOÇ	10, 17, 123, 167, 169, 171, 173, 334, 338, 339, 342, 344
AMRA ADROVIĆ	289
ARDA ÇETİNKAYA	9, 97, 164, 209, 256

A

ARDA SÖYLEV	16, 187
ARİF GÜLKESEN	155
ARİFE KUNT	237
ARZU ATASEVEN	215
ARZU KAYA	155
ASLI ECE SOLMAZ	15, 145, 152, 153, 156
ASLI KİREÇTEPE AYDIN	280, 289
ASLI KÜÇÜKOSMANOĞLU	138
ASLI MERİÇ BİLEKDEMİR	190
ASLI SUBAŞIOĞLU	312
ASLI TOYLU	227, 335
ASLIHAN SANRI	299, 345
ASLIHAN TOLUN	297
ASUDE (ALPMAN) DURMAZ	10, 33, 54, 145
ASUMAN KOPARIR	102
ASUMAN SUNGUROĞLU	352

AŞKIN ŞEN	15, 102, 155, 305, 327, 331
ATIL BIŞGİN	14, 20, 21, 29, 74, 102, 141, 154, 159, 172, 177, 178, 180, 281, 288, 292, 296, 340
AYBERK TÜRKYILMAZ	18, 126, 127, 144, 183, 213, 214, 223, 254, 301
AYÇA AYKUT	17, 24, 28, 91
AYDENİZ AYDIN GÜMÜŞ	265, 267, 279, 283, 284
AYFER ÜLGENALP	15
AYHAN GAZİ KALAYCI	299
AYNUR ACAR	14
AYŞE AKMAN KARAKAŞ	335
AYŞE BALAMİR	280, 289
AYŞE FEYDA NURSAL	350
AYŞE GÜL ZAMANİ	195, 216, 229
AYŞE HURİ ÖZDOĞAN	280
AYŞEGÜL BOSTANCI	242, 249
AYŞEGÜL ÖZCAN	219, 230
AYŞENUR KAYA	110

B

BANU NUR	227, 311
BARIŞ BAYKAL	204
BARIŞ EKİCİ	221
BARIŞ PAKSOY	349
BAŞAK TABUROĞLU YILMAZ	211
BAYRAM ÖZHAN	273, 274
BAYRAM YÜKSEL	97
BEDİA ŞAHİN	122
BEKİR ÇÖL	277
BEKİR ERGÜNER ^{127,}	164
BELA MELEGH	8, 13, 40, 59
BERAY SELVER EKİÖĞLU	112
BERK ÖZYILMAZ	167, 169, 171, 173, 334, 338, 339, 342
BEYHAN DURAK ARAS	24, 324, 330
BİLÇAĞ AKGÜN	153
BİLGE BİLGİN GEÇKİNLİ	126, 127, 144, 183, 223, 254
BİLGE NOYAN	333

BİLGE SARIKEPE	188, 273, 313, 328
BİLGİN BİLGİN GEÇKİNLİ	213, 214, 301
BİLGİN KUTUKCU	102,
BİRSEN KARAMAN	17, 38, 81
BRUNO REVERSADE	97
BURAK DURMAZ	17, 34, 94, 152
BURAK MUTLU	19, 256, 271
BURAK TATLI	221
BURCU ALBUZ	274
BURCU ÖZTÜRK HİŞMİ	14, 37, 69
BURCU SAĞLAM ADA	24
BÜŞRA ESER ÇAVDARTEPE	251
BÜŞRANUR ÇAVDARLI	20, 176, 285, 337

C

C. NUR SEMERCİ	42
CAN ALKAN	9, 16, 26, 48, 187
CAN KOŞUKCU	9, 138, 287

C

CANAN SERCAN	170, 302, 303
CAVİDAN NUR SEMERCİ	9, 188, 291
CAVİT CEYLAN	307
CEM MURAT KIZILDELİ	209, 21
CEM SOMER ATABEKOĞLU	360
CEMAL BİLAÇ	326
CEMAL GÜLER	264
CENGİZ ALTUNTAŞ	300
CEREN DAMLA DURMAZ	282
CEYHAN SAYAR	146
CHRISTINA LISSEWSKI	174
CHRISTINE HALL	9, 35, 51, 52
CİHAN ÇETİN	296
CUMHUR EKMEKÇİ	146
CÜNEYT EFTAL TANER	169, 339
ÇAĞLA YILDIZ	113
ÇAĞRI DOĞAN	345

ÇAĞRI GÜMÜŞKAPTAN	255
ÇETİN KOCAEFE	13, 64
ÇETİN SAATÇI	275
ÇİLEM ERCAN	113

D

DEFNE BAYIK	269
DENİZ ABAT	240
DENİZ CAN ÖZTEKİN	169, 339
DENİZ GEZGİN YILDIRIM	289
DENİZ KİRAÇ	302
DENİZ ŞEN	155, 305, 327, 331
DENİZ TORUN	123
DERYA ÇOLAK	346
DERYA KARPUZ	172
DERYA ÖZCİĞER	146
DİDAR YANARDAĞ AÇIK	211
DİDEM SAVAŞ	10, 150, 237

D

DİLCEM CEREN ORAN	232
DİLEK ÇAVUŞOĞLU	342, 344
DİLEK GİRAY	172
DİLEK İNCESU	150
DİLŞAD TÜRKDOĞAN	214
DURKADIN DEMİR EKŞİ	20, 190, 306, 332
DUYGU BİRCAN	14, 106

E

EBRU ÖNALAN ETEM	307
EBRU TUNÇEZ	304
ECE TÜRKMEN	11
EDA ARIKAN	201
EDA TAHİR TURANLI	232, 280, 289, 297
EKİM ZİHNİ TAŞKIRAN	97, 138
ELANUR YILMAZ	190, 311

ELISABETTA DE FILIPPO	197
ELİF AYDINER	110
ELİF EVEREST	232, 280
ELİF PEŞTERELİ	306
ELİF UZ	97
ELİF YILMAZ GÜLEÇ	20, 174
ELİFCAN TAŞDELEN	11, 147
EMİN KARACA	17, 37, 90, 145, 152
EMİNE AKTAŞ	112
EMİNE GÖKTAŞ	22, 195, 364
EMİNE İPEK CEYLAN	18, 165, 188, 313, 328
EMİRE SEYAHİ	280, 289
EMRE TEPELİ	189, 274, 313, 328
ENDER ANILIR	182
ENES AKYÜZ	14, 113, 220, 221
ENGİN ALTUNDAĞ	255, 345
ENGİN KELKİTLİ	255
ENGİN YILMAZ	146

E

ERCAN MIHÇI	227, 311
ERCÜMENT ÇİÇEK	16, 31, 77
EREN SAYIN	221
EREN ŞAHİN	232
ERHAN PARILTAY	11, 145, 152
ERKAN KOPARIR	14, 39, 71, 222
ERTAN ALTAYLI	204
ESİN GÜVENİR ÇELİK	298
ESİN SAKALLI ÇETİN	258
ESRA ARSLAN ATEŞ	15, 126, 127, 144, 168, 170, 183, 213, 214, 223, 254, 301, 302, 303
ESRA ATAMAN	17, 27, 89
ESRA ÇOLAK	322, 323, 343
ESRA GÖKTAŞ	204
ESRA IŞIK	184
ESRA ÖZERKMAN	242, 249
ESRA ŞÜKRAN ÇAKAR	161

ESRA TUĞ	14, 45, 261, 278
EVRİM ÜNSAL	276
EZGİ GÖKPINAR	18, 157

F

F. SIRRI ÇAM	16, 21, 186, 314, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 326, 343
FAHRETTİN KELEŞTİMUR	8
FAHRİ AKBAŞ	113
FAHRİ UÇAR	12
FATİH KASIM YAVUZ	350
FATİH KEÇİLİOĞLU	204
FATİH KURT	267
FATMA BALCI	334
FATMA ÇOLAK	275
FATMA NESLİHAN KALKAN	287
FATMA NİHAL DİLEK	261

F

FATMA SILAN	16, 347, 348, 349
FERDA EMRİYE PERÇİN	261, 268
FERDA ÖZKINAY	153, 156, 165, 184
FERDA PERÇİN	131, 135, 366
FERİDE ŞAHİN	24
FERİDUN AKKAFA	300
FİLİZ ÖZEN	13, 14, 41, 62, 182
FİROUZ DANESHGARİ	300
FRANSISCA MALFAIT	299
FULDEN BAĞCI	221
FUNDA ÇİPE	110
FÜSUN DÜZCAN	188, 313, 328

G

G. EDA UTİNE	356
G. KAYHAN	366

GAMZE USAÇ	298
GİZEM GÖNEN	313, 328
GİZEM OLGU KORKMAZ	291
GÖKAY BOZKURT	14
GÖKÇE ÇELİK YAPI ERDEM	280
GÖKÇEN ÖZ TUNÇER	147
GÖKHAN DALGIN	13, 31, 64
GÖKHAN GÖRGİŞEN	306
GÖKHAN OZAN ÇETİN	20, 188, 189, 192, 274, 313, 328
GÖNÜL OĞUR	12, 255, 299, 345
GÖZDE KUBAT	167
GÖZDE YEŞİL	14, 46, 72, 113, 220, 221
GRAEME BELL	64
GUNNAR ADELL	178
GÜLAY CEYLANER	17, 82, 83
GÜLAY GÜLEÇ CEYLAN	19, 307, 367
GÜLAY GÜNGÖR	122
GÜLÇİN GÜNDEN	298

G

GÜLDEN AK	265
GÜLDEN OLGUN	16
GÜLENDAM BAGIROVA	19, 357
GÜLER ÇAKIL	146
GÜLGÜN ERDOĞAN	306
GÜLİS CANSU DÖKMECİ	197
GÜLSEREN BAĞCI	188, 189, 291
GÜLSÜM KAYHAN	11, 131, 135, 268, 270
GÜLŞAH KOÇ	303
GÜNEŞ ÇAKMAK GENÇ	224
GÜRKAN AKGÖL	155
GÜVEN LÜLECİ	190, 306
GÜVEN TOKSOY	15, 125

H

H. BETÜL G. ÇELEBİ	314, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322
H. NURSEL ELÇİOĞLU	34
H.BAĞIŞ ERDEM	10
HACER KAYA	298
HAKAN GÜLKESEN	306
HAKAN GÜRKAN	156
HAKTAN BAĞIŞ ERDEM	99, 108
HALE ÖNDER YILMAZ	15, 105, 143
HALİL GÜRHAN KARABULUT	147, 282, 360
HALİL KOCAMAZ	274
HALİME BOĞAZ ALTAY	150, 237
HALİME KÜÇÜK	330
H. NESLİHAN ÖNENLİ MÜNGAN	340
HALUK AKIN	152
HALUK KAVUŞ	21, 123
HALUK YAVUZ	257
HAMİDE BETÜL ÇELEBİ	343

H

HAMİDE SAYGILI	346, 351
HAMİT MERT YAŞAR	340
HANDE KÜÇÜK KURTULGAN	115
HANİFE SAAT	11, 19, 131, 358
HASAN ACAR	238, 251
HASAN HORASAN	204
HASAN KILIÇGÜN	115, 361
HASAN ŞİMŞEK	22, 126, 127, 144, 183, 212, 213, 214, 223, 254, 301
HASAN YAZICI	280
HATİCE ILGIN RUHİ	13, 157, 360
HATİCE MUTLU ALBAYRAK	299
HATİCE YELDA YALÇIN	345
HATİP AYDIN	271
HAVVA SOLAK ÖZŞEKER	277
HAYDAR BAĞIŞ	346, 351
HAZAL YAVUZLAR	350
HİLAL ÖZDAĞ	10, 40, 55

HİLMİ BOLAT	21, 145, 152, 184
HURİ ÖZDOĞAN	289, 297
HURİ SEMA AYMELEK	255
HÜLYA KAYSERİLİ	17, 38, 84, 174
HÜSEYİN ASLAN	324, 330
HÜSEYİN ONAY	145, 153, 156, 165
HÜSEYİN ÜNÜBOL	168, 170
HÜSEYİN YÜCE	13, 106, 266, 267, 279, 283, 284

İ

İBRAHİM AKALIN	16, 18
İBRAHİM BOĞA	12, 159, 180, 288, 296
İBRAHİM CANTER	97
İBRAHİM ETEM PİŞKİN	224
İBRAHİM HALİL YILDIRIM	182
İBRAHİM ÖZERCAN	307
İBRAHİM ŞAHİN	15, 99, 108

İ

İBRAHİM VARGEL	97, 164
İDRİS KOÇAK	276
İKBAL CANSU BARIŞ	189
İLHAMİ SÜRER	107
İLKER GÜNEY	304, 346, 351
İLKER KARACAN	289, 297
İLKNUR ARSLANOĞLU	263, 265, 266
İLTER GÜNEY	301
İSMAİL SARI	189, 328

J

JACK BLEESING	12, 30, 57
JAMES R. LUPSKI	174, 271
JINGWEI RACHEL XIONG	97
JOHN MCGRATH	282

K

KAAN AYDOS	352
KAAN YILANCIOĞLU	168, 170, 303
KADRİ KARAER	17, 37, 87, 102,
KADRİ MURAT ERDOĞAN	18, 169, 171, 173, 338, 339, 342
KANAY YARARBAŞ	18, 133, 146
KARAMAN VOLKAN	362
KATRINA RACK	12, 19
KEMAL KÖSEMEHMETOĞLU	97
KENAN ATEŞ	259, 329
KENAN BARUT	289
KENAN DELİL	21, 126, 127, 144, 183, 213, 214, 223, 254, 301
KEZİBAN KORKMAZ	275
KORKUT ULUCAN	15, 168, 170, 302, 303
KÜBRA FERMANLI	201
KÜBRA ÖZTÜRK	289
KÜRŞAD AYDIN	122

L

LALE DOĞAN	10
LAWRANCE C. LAYMAN	190
LEYLA ÖZER	147, 276
LORENZO D. BOTTO	97
LOU PHILIPSON	64
LU LIU	282
LYNN P. CHORICH	190

M

M. BURAK BATIR	13, 186, 326
M. SELMAN YILDIRIM	216
MAHMUT ÇERKEZ ERGÖREN	242, 243, 249
MAHMUT SELMAN YILDIRIM	42, 195, 229
MAHMUT ŞAMİL SAĞIROĞLU	97
MAKBULE NİHAN SOMUNCU	112, 215, 216
MALİK EJDER YILDIRIM	10, 115

MARCELLA ZOLLINO	291
MARTIN ZENKER	174
MEHMET ALİ ERGÜN	131, 135, 261, 270
MEHMET ALİ SÖYLEMEZ	126, 127, 144, 183, 213, 214, 223, 254, 301
MEHMET ALİKAŞİFOĞLU	138, 286, 356
MEHMET ATEŞ	326
MEHMET ATİLLA UYSAL	350
MEHMET BERTAN YILMAZ	159
MEHMET BURAK MUTLU	209, 360
MEHMET EMRE ATABEK	112
MEHMET KIRNAP	275
MEHMET MURAD BAŞAR	332
MEHMET ÖZEREN	169, 339
MEHMET SİNAN BEKSAÇ	286
MEHMET TURGUT	255
MEHMET YILMAZ	99
MELEK KAYA	150
MELİH TÛTÛNCÛ	232

M

MELİKE AVŞAR	214
MELTEM DİDEM ÇAKIR	295
MENEKŞE ÖZTÜRK	192, 291
MERAL SARPER	107, 201
MERAL YİRMİBEŞ KARAOĞUZ	270, 278
MERİH BERBEROĞLU	157
MERVAN AYDOĞAN	201
MERVE ATAN	185
MERVE ÇELEN	298
MERVE HOCAOĞLU	150, 237
MERVE ÖZKILINÇ	280, 289
MERYEM KÖSE	197
MESUT KARAHAN	168, 170, 303
METİN ESER	182, 241
MEVLİT İKBAL	105, 143
MİNE BALASAR	15, 112, 215, 225, 257

MİNE URFALI	347, 348, 349
MUALLA Ö. ÇALIŞKAN	306
MUHAMMED ALİ NALBANT	298
MUHAMMET ALİ KAYIKÇI	283
MUHSİN ELMAS	14, 137
MUHSİN KONUK	168, 170, 302, 303
MUHSİN ÖZDEMİR	324, 33
MUNİS DÜNDAR	275
MURAT DİNÇER	324
MURAT ERDOĞAN	102
MURAT HAKKI YARAR	105
MURAT KARA	258, 277
MURAT POLAT	258
MUSTAFA ÇAKAN	289
MUSTAFA ÇALIK	224
MUSTAFA DOĞAN	262, 263, 264, 265, 266, 267, 279, 283, 284
MUSTAFA FARUK USTA	332
MUSTAFA GÖKOĞLU	140, 157

M

MUSTAFA KEMAL BALCI	200, 206
MUSTAFA PEHLİVAN	350
MUSTAFA YILMAZ	159
MUTLU KARKUCAK	21, 121
MUZAFFER METİNTAŞ	324
MÜCAHİT GÖKTAŞ	105
MÜGE SAYİTOĞLU	110
MÜJDE TUBA ÇÖĞÜRLÜ	110
MÜKERREM HALE TAŞYÜREK	200, 206
MÜKET YÜRÜR KUTLAY	140
MÜNİRE ERMAN AKAR	190, 332
MÜŞERREF BAŞDEMİRCİ	22, 229, 363

N

NADİR KOÇAK	251
NAMEN ÖZMEN	204

NAZ GÜLERAY	286, 287
NAZAN AYDIN	350
NAZAN EMRUŞİ İMREK	150, 237
NEDİME SERAKINCI	160, 198
NEFİSE ARIBAŞ ÖZ	263
NERMİN ÖZDAĞ	198
NESLİHAN SEVİNÇ	280, 289
NEVZAT TARHAN	168, 170, 302, 303
NICOLE FLEISCHER	18
NICOLO LONGO	97
NİHAL OLGAÇ DÜNDAR	342, 344
NİHAN BAĞDATLI	185
NİLAY ŞEN TÜRK	189
NİLGÜN DUMAN	220, 221
NİLÜFER BERKER	138
NUR SEMERCİ	273
NURAY AKTAY AYAZ	289
NURHAYAT SANCAK ÖZEL	322, 343

N

NURSEL H. ELÇİOĞLU	9, 16, 333, 336, 370
NURTEN A. AKARSU	9, 138, 164
NURTEN AYŞE AKARSU	97, 287

O - Ö

O. KORAY BODUROĞLU	356
O. UĞUR SEZERMAN	43
OĞUZ ÇİLİNGİR	324, 330
OĞUZHAN AY	279
OĞUZHAN YARALI	182
OKAN ATILAN	10, 16
OLCAY GÜNGÖR	102, 122, 207
OLGU HALLIOĞLU	172
ONUR EROĞLU	298
ONUR YILDIZ	347, 349
ORÇUN TAŞAR	221

ORHAN FERMANLI	201
OSMAN BETON	115
OYA SENA AYDOS	352
OZAN ÇETİN	9
OZAN ÖZKAYA	289
ÖMER ATİS	99
ÖMER FARUK GERDAN	97
ÖMER FARUK KARAÇORLU	346, 351
ÖMER SALİH AKAR	255
ÖNDER ÖZCAN	258
ÖZDEN ALTIOK CLARK	227, 335
ÖZDEN HATIRNAZ	110
ÖZDEN KUTLAY	324
ÖZGE AKSEL KILIÇARSLAN	19, 359
ÖZGE CAN	288
ÖZGE ÖZALP YÜREĞİR	24, 133, 211, 235, 240, 241
ÖZGE ÖZER KAYA	167, 169, 171, 173, 184, 334, 338, 339, 342, 344
ÖZGE SÖNMEZLER	180

O-Ö

ÖZGÜL M. ALPER	190, 306, 311, 332
ÖZGÜR BALASAR	238
ÖZGÜR ÇOĞULU	17, 145, 152
ÖZGÜR İLHAN ÇELİK	258
ÖZGÜR KASAPÇOPUR	289, 339, 342
ÖZGÜR KIRBIYIK	21, 123, 152, 167, 169, 171, 173, 184, 257, 334, 338
ÖZGÜR ŞAHİN	9, 43, 50
ÖZLEM ANLAŞ	273
ÖZLEM BOZ	313, 328
ÖZLEM ÖZ	304
ÖZLENEN ÖZKAN	190
ÖZNUR TAŞTAN	9, 49
ÖZTÜRK ÖZDEMİR	13, 41, 115, 347, 348, 349

P - R

P. ÖZLEM ŞİMŞEK KİPER	356
P. ÖZYAVUZ ÇUBUK	366
PAUL J COUCKE	299
PAUL SERHAL	158
PELİN ÇELİKKOL	276
PELİN ERCOŞKUN	108
PELİN ÖZYAVUZ ÇABUK	22, 27
PELİN TAŞDEMİR	100, 112, 215, 225
PELİN TELKOPARAN AKILLILAR	269
PERVİN RUKİYE DİNÇER	13, 32, 60, 61
PINAR ARICAN	344
PINAR ATA	126, 127, 144, 183, 213, 214, 223, 254, 301
PINAR AYDIN	350
PINAR ELÇİ	107, 201
PINAR GENÇPINAR	342, 344
PINAR KAVAK	138

P - R

PINAR MEGA TİBER	113
PINAR TULAY	10, 158, 160, 243, 249
RAHŞAN ILIKÇI SAĞKAN	201
RASİME KALKAN	198, 243
RECEP ERÖZ	106, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 279, 283, 284
REFİKA YILDIZ	262
REHA TOYDEMİR	146
RENGUL ATALAY	16, 27, 80
RIDVAN SEÇKİN ÖZEN	150, 237
RITA NEUMANN	243
ROS HASTINGS	17, 19, 36

S - Ş

SABAHATTİN SAİP	232
SACİDE PEHLİVAN	350
SAFİNAZ ATAĞLU	106

SAFİYE GÜNEŞ SAĞER	214
SAİT TÜMER	146
SALİH COŞKUN	316
SALİH ŞANLIOĞLU	13, 44, 67, 200, 206
SAMİM ÖZEN	165
SARYA B.TUNÇ	259, 329
SEDA ARAS	336
SEDA ÖZAYDIN	307
SEHER BAŞARAN	8, 17, 28
SEHER POLAT	275
SELCAN ZEYBEK	188, 192, 274, 291, 313, 328
SELÇUK SÖZER TOKDEMİR	329, 259
SELÇUK YÜKSEL	289
SELİM BÜYÜKKURT	340
SELİN ALTIN	280
SELİN BÜYÜKYURT	296
SELİN KARAMAN	209
SELİN KURNAZ	350

S - Ş

SELMAN LAÇİN	237
SELMAN YILDIRIM	10
SEMİH BOLU	263, 265, 266, 279
SENER TAŞDEMİR	99
SERAP ARSLAN	324
SERAP TURAN	212
SERDAL UĞURLU	280, 289, 297
SERDAR CEYLANER	8, 102, 122, 143, 171, 305, 327, 331
SERDAR MERMER	268
SERHAT SEYHAN	21, 105, 142, 143, 151
SERKAN KABAÇAM	286
SERKAN KİTİŞ	100
SEVCAN TUĞ BOZDOĞAN	18, 21, 141, 154, 172, 281, 340
SEVİL ZİNCİR	189
SEVİLHAN ARTAN	11, 324, 330
SEVİM KARAKAŞ ÇELİK	224

SEYHAN TÜKEL	288
SEZEN GÜNTEKİN ERGÜN	261
SEZGİN KAPICI	170, 302, 303
SEZGİN ŞAHİN	289
SEZİN CANBEK	211, 240
SIOBAN B SENGUPTA	158
SİBEL BERKER KARAÜZÜM	24, 227
SİBEL HACIOĞLU	189
SİNAN FİKRET ERK	177
SİNAN ÖZKAVUKVU	352
SİNEM FIRTINA	12, 110
SİNEM KOCAGİL	330
SİNEM YALÇINTEPE	16, 46, 78, 133, 211, 235, 240, 241
SOFIE SYMOENS	299
SUNA UYSAL	350
SURAJIT PATHAK	292
SÜLEYMAN AKTUNA	10, 149, 276
SÜLEYMAN DURMUŞ	204

S - Ş

ŞAKİR ALTUNBAŞAK	154
ŞEFİK GÜRAN	107, 201, 204
ŞEHİME GÜLSÜN TEMEL	242
ŞENER TAŞDEMİR	108
ŞENOL ÇİTLİ	18, 151
ŞERİFE ESRA ÇETİNKAYA	360
ŞEVKET RUACAN	97
ŞEYDA F KARAVELİ	306
ŞEYMA FEYZA KURT	201
ŞULE ALTINER	11, 140, 157
ŞULE ÜNAL	287
ŞÜKRAN DARCAN	165
ŞÜKRÜ UZMAN	150

T

TAE JOON CHO	192
TAHA BAŞI	22, 102, 365
TAHA REŞİD ÖZDEMİR	167, 169, 171, 173, 334, 338, 339, 342
TAHİR ATİK	184
TAMER ÇELİK	133, 281
TANER KARAKAYA	126, 127, 144, 213, 214, 223, 254, 301
TANER KAYNAR	277
TANER YAVUZ	256
TAYUP ŞİMŞEK	306
TEOMAN AKÇAY	170
TİMUÇİN AVŞAR	232
TİMUR TUNCALI	140
TOKIHARU TAKAHASHI	97
TUBA SÖZEN TÜRK	15, 145, 152, 153, 156
TUĞBA AYDINTUĞ	329
TUĞÇE BULAKBAŞI BALCI	211

T

TUNCAY BAL	102,
TUNCAY KULOĞLU	307
TÜLAY KAMAŞAK	143
TÜLAY KURT İNCESU	312
TÜRKAN UYGUR ŞAHİN	220

U - Ü

UĞUR ÖZBEK	110
UĞUR SEZERMAN	16, 76, 138
UĞUR UYGUNOĞLU	232
ULAŞ ÖZDEMİR	235
UMUT ALTUNOĞLU	17, 26, 93, 174
UMUT BAKAY	155
UYGAR TAZEBAY	269
ÜLGEN SEVER	350
ÜLKÜ KERİMOĞLU	229

ÜMİT ÇELİK	241
ÜMMET ABUR	255, 299, 345

V - X

VEHAP TOPÇU	11, 161, 176, 360
VİLDAN CANER	20, 188, 189, 313, 328
VİLDAN TUNÇBİLEK	204
VOLKAN BALTACI	10, 148, 276
VOLKAN KARAMAN	22
WEN JIAN MENG	292
XIAO FENG SUN	178, 292

Y

Y. ÇETİN KOCAEFE	39
YAĞIZ CAN ŞİŞMAN	16, 193
YAPRAK ÜSTÜN	360
YASEMİN ALANAY	138, 146

Y

YASEMİN ANIL EYÜBOĞLU TANRIVERDİ	313, 328
YASEMİN KENDİR DEMİRKOL	333, 336
YAŞAR BEKİR KUTBAY	123, 167, 169, 171, 173, 334, 338, 339, 342
YAVUZ BAYRAM	174, 271
YAVUZ ŞAHİN	9, 14, 15, 20, 102, 122, 129, 133, 142, 164, 207, 219, 230, 240, 241
YELİZ CENGİZ	249
YEŞİM KÜÇÜK	12, 57, 58
YILDIZ CAMCIOĞLU	110
YIPING SHEN	190
YİĞİT AKIN	332
YOSHIHISA TAKIYAMA	222
YUK YIN	110
YUNUS EMRE EKŞİ	200, 206
YUNUS YÜKSELTEN	352
YUSUF KENAN TEKİN	115
YUSUF ÖZKUL	18, 275

YUSUF TUNCA	22, 45, 123
Z. EKİM TAŞKIRAN	356
ZEHRA CENGİSİZ	11, 152
ZEHRA DİLŞAD ÇOBAN	14, 107, 201, 204
ZEHRA YAZICI	99
ZELİHA GÖRMEZ	97
ZERRİN YILMAZ ÇELİK	24
ZEYNEP ÇADIRCI ÖZKAN	150, 237
ZEYNEP ÇOBAN AKDEMİR	174
ZEYNEP KÖDER	266
ZEYNEP MİNE COŞKUN	10, 100
ZEYNEP ÖZTÜRK	232
ZEYNEP PEKER KOÇ	167
ZEYNEP ŞIKLAR	157
ZUHAL ALTINTAŞ	295
ZÜHAL CANDEMİR BOZALP	161