

3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

***Juju Premier Palace
Hotel, Antalya***



BİLDİRİ KİTABI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa:</u>
Davet	3
Kurullar	4-5
Bilimsel Program	6-12
Sözlü Bildiriler	13-149
Poster Bildiriler	150-191

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

Sizleri, Tıbbi Genetik Derneği tarafından **27-30 Kasım 2025** tarihleri arasında **Juju Premier Palace Hotel, Antalya**’da düzenlenecek olan **“3. Uluslararası Katılımlı Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”**ne davet etmekten mutluluk duymaktayız.

Hematolojik maligniteler ve solid doku kanserlerin tüm dünyada hızla artış gösterdiği bir çağda kanserin moleküler temelini; tanı, tedavi, prognostik ve prediktif açıdan çok daha önemli hale geldiğini biliyoruz. Genetik hedeflere bağlı tedavilere her geçen gün yenileri eklenirken bizlerinde bu yenilikçi yaklaşımlar eşliğinde kanserin genetik temelinde irdelenip klinik yansımalarının ve yakın gelecekte bizleri bekleyen yeni metodolojilerin tartışılacağı bir bilimsel platform hedeflemekteyiz. Tıbbi genetik, tıbbi onkoloji ve hematoloji alanında ki değerli bilim insanlarının katkıları ile bilgi ve deneyimlerinin paylaşılacağı, bunun yanı sıra endüstriyel gelişmelerinde takip edilebilmesi fırsatının oluşacağı kongremizde sizleri de aramızda görmek bizler için oldukça değerlidir.

Kıymetli destekleriniz ile zenginleştirecek bu kongreye katılımınızdan mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla,

Tıbbi Genetik Derneği Yönetim Kurulu

KONGRE BAŞKANI

Taha Bahsi

KONGRE SEKRETERİ

Şule Altıner

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Taha Bahsi

Kadri Karaer

Mehmet Ali Ergün

Altuğ Koç

Özlem Sezer

Şule Altıner

İbrahim Kaplan

BİLİMSEL KURUL

Ümmet Abur	Beyhan Duruk Aras	Nadir Koçak
Haluk Akın	Ahmet Dursun	Ahmet Özet
Sercan Aksoy	Fahrettin Duymuş	Pelin Özyavuz Çubuk
Serap Aksoylar	Haktan Bağış Erdem	Erhan Parıltay
Dilek Aktaş	Mehmet Ali Ergün	Hanife Saat
Mehmet Alikasıfoğlu	Mehmet Ertem	Burcu Sağlam Ada
Asude Alpman Durmaz	Gerard Frigola	Ayşe Salihoglu
Şule Altınır	Sebastian Ganschow	Maria Jose Serrano
Mutlu Arat	Alper Gezdirici	İstemi Serin
Esra Arslan Ateş	Christian Gloeckner	Özlem Sezer
Sevilhan Artan	Evren Gümüş	Fatma Sılan
Pınar Ata	Özge Gümüşay	Aslı Ece Solmaz
Ayça Aykut	İlter Güney	Aslı Subaşıoğlu
Akif Ayaz	Deniz Can Güven	Feride İffet Şahin
Musa Barış Aykan	Hakan Gürkan	Taha Koray Şahin
Taha Bahsi	Abdullah İhsan Gürler	Mehmet Ali Şendur
Abdullatif Bakır	Hatice Ilgın Ruhi	Nurdan Taçyıldız
Sancar Bayar	İbrahim Kaplan	Abdülgani Tatar
Turan Bayhan	Emin Karaca	Şehime Gülsün Temel
Meral Beksaç	Kadri Karaer	Tülay Tos
Hilmi Bolat	Nuri Karadurmuş	Aslı Toylu
Gökay Bozkurt	Bülent Karabulut	Hilmi Tozkır
Gülay Güleş Ceylan	Musa Karakükçü	Esra Tuğ
Ahmet Cevdet Ceylan	Sibel Karaüzüm	Yusuf Tunca
Özden Clark Altıok	Hülya Kayserili	Ajlan Tükün
Ahmet Okay Çağlayan	Selcan Keşan	Ayberk Tükyılmaz
Büşra Nur Çavdarlı	Saadettin Kılıçkap	Oya Uyguner
Alperhan Çebi	Aslıhan Kiraz	Mev Dominguez Valentin
Mustafa Çetiner	Altuğ Koç	Şuayib Yalçın
Arda Çetinkaya	Fatih Köse	Kanay Yazarbaş
Oğuz Çilingir	Hande Küçük Kurtulgan	Selman Yıldırım
Mehmet Sinan Dal	Ebru Marzioğlu Özdemir	Betül Yılmaz
Umut Demirci	Fusco Nicola	Zerrin Yılmaz Çelik
Ahmet Demirkazık	Ömer Fatih Ölmez	Elif Yılmaz Güleş
Ahmet Dursun	Özge Özalp	Nüket Yürür Kutlay
Munis Dünder	Mustafa Özdoğan	
Burak Durmaz	Filiz Özen	
Asude Durmaz	Berk Özyılmaz	
Ceren Damla Durmaz Özdiñ	Özge Özer Kaya	

Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.



3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

27 Kasım 2025, Perşembe

1.

14.00-14.40

Açış Konuşması
Taha Bahsi

OTURUM

KANSER GENETİĞİNDE GELECEĞİ YAKALAMAK

Oturum Başkanları: **Taha BAHŞİ, Ahmet DEMİRKAZIK, Şuayib YALÇIN**

14.40-15.20

From Tissue to Plasma: Ultra-Sensitive Tumor-Informed MRD and the Future of Relapse Prediction
Christian GLOECKNER

15.20-16.00

Lynch Syndrome: Genetic Insights and Clinical Implications
Mev Dominguez VALENTIN

16.00-16.30

Kanser Erken Tanı Testlerinin Klinik Kullanımı
Mustafa ÖZDOĞAN



16.30-17.00

Kahve Arası

2.

OTURUM

MOLEKÜLER İZLER VE KLİNİK KARARLAR

Oturum Başkanları: **Mehmet Ali ERGÜN, Mehmet Ali ŞENDUR, Mustafa ÖZDOĞAN**

17.00-17.40

Liquid Biopsy Duel: ctDNA and CTCs in Cancer Detection and Monitoring
Maria Jose SERRANO

17.40-18.00

Onkolog Perspektifi: Genetik Testlerin Klinik Araştırma Tasarımı ve Başarısına Etkisi
Umut DEMİRCİ

18.00-18.30

Uydu Sempozyumu
Somatik Analizde Yeni Dönem: SEQ Platformu'un Yenilenen Yaklaşımı
Moderatör: **Mehmet Ali ERGÜN**
Konuşmacı: **Erşen KAVAK**

genomize



3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

18.30-19.30
SÖZEL SUNUMLAR

Salon 1	Salon 2	Salon 3	Salon 4	Salon 5
Oturum Başkanları <i>Esra TUĞ</i> <i>Nadlr KOÇAK</i>	Oturum Başkanları <i>Tülas TOS</i> <i>Berk ÖZYIMAZ</i>	Oturum Başkanları <i>Evren GÜMÜŞ</i> <i>Hilmi BOLAT</i>	Oturum Başkanları <i>Ayberk TÜKYILMAZ</i> <i>Erhan PARILTAY</i>	Oturum Başkanları <i>Kadri KARAER</i> <i>Aslı Ece SOLMAZ</i>

28 Kasım 2025, Cuma

3.

OTURUM

AKCİĞER KANSERİNDE GENOMİK YÖNETİM

Oturum Başkanları: *Haluk AKIN, Bülent KARABULUT, Altuğ KOÇ*

08.30-09.00

Akciğer Kanserinde Hedefli Tedaviler
Saadettin KILIÇKAP

09.00-09.30

Hangi Biyobelirteç Hangi Yöntemler
Ajlan TÜKÜN



09.30-10.00

Kahve Arası

4.

OTURUM

MEME KANSERİNDE GENETİKTEN KLİNİK KARARA

Oturum Başkanları: *Dilek AKTAŞ, Sercan AKSOY, Sancar BAYAR*

10.00-10.30

Genetic Markers in Metastatic Breast Cancer: Therapeutic Implications and Detection Methods
Fusco NICOLA

10.30-10.50

Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Testlerin Klinik Kullanımı
Özge GÜMÜŞAY



3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

10.50-11.30

Moleküler Tümör Board

Panelistler: **Deniz Can GÜVEN**, Aslı ECE SOLMAZ, Hanife SAAT

Vaka Sunumu: **Aslı TOYLU**, Taha Koray ŞAHİN

11.30-12.00

Uydu Sempozyumu

Ruth BURTON

Clinical Application Scientist EMEA & APAC

QIAGEN Digital Insights

Moderatör: **Ahmet Cevdet CEYLAN**



12.00-13.00

Öğle Yemeği

13.00-13.30

Seçilmiş Sözlü Sunumlar

Oturum Başkanları: **Hilmi TOZKIR**, **Hakan GÜRKAN**, **Şehime Gülsün TEMEL**

K562 Hücre Hattında Prime Editing Yöntemiyle T315I Mutasyonunun Oluşturulmasına Yönelik Yeni Moleküler Yaklaşım

Batuhan ŞANLITÜRK

Glioblastoma Hücrelerinde Dual mTORC1/2 İnhibitörü RES-529'un Radyosensitizan Etkisi

Özge GÜNGÖR

Epigenetik Perspektiften HMGA2: Bir Biyobelirteç Adayı Olarak Seröz Over Kanseriinde Sağ Kalım İle İlişkisi

Beyza KARACA DOĞAN

13.30-14.00

Uydu Sempozyumu

Accelerating Precision Oncology: Rapid NGS-Based Comprehensive Genomic Profiling of Solid Tumors

Andreia V. Pinho, PhD -Regional Medical Affairs Manager at Thermo Fisher Scientific

Moderatörler: **Ahmet Okay ÇAĞLAYAN**



5.

OTURUM

GENETİKTEN KLİNİĞE; PROSTAT, JİNEKOLOJİK VE KOLOREAKTAL KANSERLER

Oturum Başkanları: **Mehmet ALİKAŞİFOĞLU**, **Ahmet ÖZET**

14.00-14.30

Prostat Kanseriinde Tedavi Stratejisinde Genetik Testler

Nuri KARADURMUŞ

14.30-15.00

Jinekolojik Kanserlerde Genomik Biyobelirteçler

Fatih KÖSE

15.00-15.30

Kolorektal Kanserlerde Genetik Testlerin Akılcı Kullanımı: Klinik Pratikte Adım Adım Yaklaşım

Ömer Fatih ÖLMEZ

15.30-16.00

Kahve Arası





3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

6.

OTURUM

GLİAL TÜMÖRLERDE GENETİK PROFİLİN KLİNİK ÖNEMİ: IDH, 1p/19q ve ÖTESİ
Oturma Başkanları: **Sevilhan ARTAN, Gökay BOZKURT, Kadri KARAER**

16.00-16.30

Sturgeon in the OR: Revolutionizing CNS Tumor Surgery with Real-Time Epigenomics
Sebastian GANSCHOW

16.30-17.00

Uydu Sempozyumu
Geleceğin Tanısında Bugün: Avenio ctDNA testleri
Konuşmacı: **Ayça AYKUT**
Moderatör: **Asude ALPMAN DURMAZ**



18.00-19.00
SÖZEL SUNUMLAR

Salon 1

Oturma Başkanları
Ümmet ABUR
Aslı SUBAŞIOĞLU

Salon 2

Oturma Başkanları
Arda ÇETİNKAYA
Alperhan ÇEBİ

Salon 3

Oturma Başkanları
Elif YILMAZ GÜLEÇ
Abdullah BAKIR

Salon 4

Oturma Başkanları
Burak DURMAZ
Ebru MARZIOĞLU ÖZDEMİR

Salon 5

Oturma Başkanları
Nüket YÜRÜR KUTLAY
Aslıhan KIRAZ

29 Kasım 2025, Cumartesi

7.

OTURUM

PEDİATRİK KANSERLER

Oturma Başkanları: **Serap AKSOYLAR, Selman YILDIRIM, Zerrin YILMAZ ÇELİK**

8.30-9.00

Çocukluk Çağı Kanseri Sendromları
Büşra Nur ÇAVDARLI

9.00-9.30

Pediyatrik Kalıtsal Kanseriilerin Takip ve Klinik Yönetimi
Nurdan TAÇYILDIZ



3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

9.30-10.00

Pediyatrik ALL'de MRD'nin Klinik Yönetime Etkisi
Mehmet ERTEM



10.00-10.30

Kahve Arası

8.

OTURUM

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE GENOMİK İZLEM

Oturum Başkanları: **Munis DÜNDAR, Hatice ILGIN RUHİ, Sibel KARAÜZÜM**

10.30-11.00

Next-Generation Sequencing in Hematologic Malignancies; Tips and Pitfalls
Gerard FRIGOLA

11.00-11.30

Myelomda Plazma Hücre Seçimi ve MRD-Klinik Yönetimde Önemi
Meral BEKSAÇ

11.30-12.00

Uydu Sempozyumu
Genom Çağında Hematoloji: NGS ile Boşlukları Doldurmak
Moderatör: **Mustafa ÇETİNER**
Konuşmacı: **Ajlan TÜKÜN**



12.00-13.00

Öğle Yemeği

13.00-13.30

Seçilmiş Sözlü Sunumlar

Oturum Başkanları: **Oya UYGUNER, Esra ARSLAN ATEŞ, Yusuf TUNCA**

Glioblastoma Hücrelerinde mTORC1/2'nin Dual Hedeflenmesinin Global Metilasyon ve Histon Modifikasyonları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Bilgesu AK

Burning the Ship: A Paradigm Shift from Single-Classifiers to the ALAY Integrative Predictor in Hereditary Cancer

Mustafa Tarık ALAY

Kronik Myeloid Lösemi'de Yeni Bir Gen Terapi Yaklaşımı: Prime Editing Yöntemi ile BCR-ABL1 Füzyon Noktasına 12 Bazlık Terminasyon Dizisi Eklenmesi

Büşra Göksel TULGAR

13.30-14.00

Uydu Sempozyumu
FLT3+ AML'de Genetikten Kliniğe Ortak Yolculuk
Moderatör: **Beyhan DURAK ARAS**
Konuşmacılar: **Alper GEZDİRİCİ, İstemi SERİN**





3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

9.

OTURUM

KALITIMDAN TEDAVİYE: HEMATOPOEİTİK BOZUKLUKLAR

Oturum Başkanları: **Hülya KAYSERİLİ, Esra TUĞ, Şule ALTINER**

14.00-14.30

Familiyal Eğilimli Hematolojik Maligniteler
Ayşe SALİHOĞLU

14.30-15.00

Kemik İliği Yetmezliği Sendromları
Turan BAYHAN

15.00-15.30

KİT Ötesi İleri Tedaviler; Gen Tedavisi
Musa KARAKÜKÇÜ

15.30-16.00

Uydu Sempozyumu
Hematolojik Malignitelerde Genetik Süreçler ve KLL Tedavisinde
CALQUENCE Deneyimleri
Konuşmacılar: **Mutlu ARAT, Kanay YARARBAŞ**

AstraZeneca



16.00-16.30

Kahve Arası

10.

OTURUM

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE GENETİK TESTLER VE VAKA YÖNETİMİ

Oturum Başkanları: **Feride İffet ŞAHİN, Abdülğani TATAR, Özlem SEZER**

16.30-17.00

Hematolojik Malignitelerde Refleks Genetik Testler
Nüket YÜRÜR KUTLAY

17.00-18.00

Hematogenetik Board
Panelistler: **Emin KARACA, Pınar ATA, Mehmet Sinan DAL, Filiz ÖZEN**
Vaka Sunumları: **Burcu SAĞLAM ADA, Özge ÖZER KAYA, İbrahim KAPLAN**

18.15-19.15
SÖZEL SUNUMLAR

Salon 1	Salon 2	Salon 3	Salon 4	Salon 5
Oturum Başkanları Fatma SILAN Gülşay GÜLEÇ CEYLAN	Oturum Başkanları Oğuz ÇİLİNGİR Abdullah İhsan GÜRLER	Oturum Başkanları Altuğ KOÇ Akif AYAZ	Oturum Başkanları Özden CLARK ALTIOK Hande KÜÇÜK KURTULGAN	Oturum Başkanları Emin KARACA Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK



3.

Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

27-30 Kasım 2025

Juju Premier Palace Hotel, Antalya

www.hog2025.com

30 Kasım 2025, Pazar

11.

OTURUM

KANSERİ MODELLEMEK

Oturum Başkanları: **İlter GÜNEY, Ahmet DURSUN**

9.00-9.30

Kanserde Organoid Modelleme
Betül YILMAZ

9.30-10.30

Moleküler Tümör Board: Nadir Vakalar
Panelistler: **Özge ÖZALP, Asude DURMAZ, Haktan Bağış ERDEM,**
Musa Barış AYKAN
Vaka Sunumları: **Pelin Özyavuz ÇUBUK, Selcan KEŞAN,**
Ceren Damla DURMAZ ÖZDİNÇ, Fahrettin DUYMUŞ



10.30-11.00

Kahve Arası

11.00-12.00

KAPANIŞ

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

SÖZLÜ BİLDİRİLER

Epigenetik Perspektiften HMGA2: Bir Biyobelirteç Adayı Olarak Seröz Over Kanserinde Sağ Kalım ile İlişkisi

Esra Arslan Ateş¹, **Bevza Karaca Doğan¹**, Candan Eker², Tuba Günel³

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik

³ İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü

Giriş: Over kanseri, dünya genelinde kadınlarda sık görülen malignitelerden biri olup kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alır. Bu kanserin en agresif alt tipi olan yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSOC) genellikle ileri evrede tanı almakta bu da sağ kalımın belirgin olarak düşük olmasıyla sonuçlanmaktadır. Kromatine bağlanan bir non-histon proteini kodlayan HMGA2 geni, tümör gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı bilinen bir gendir. Son çalışmalarda HMGA2 geninin posttranskripsiyonel düzenlenmeleri over kanseri ile ilişkilendirilmiş olup literatürde gen düzeyinde düzenlemesiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, seröz over kanseri dokularında HMGA2 5'UTR metilasyon profili değerlendirilmiş ve klinik-biyokimyasal değişkenler ile olası prognostik ilişkileri araştırılmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya seröz over kanseri tanısı alan 32 hastaya ait tümör dokusu ve 10 sağlıklı kadından elde edilen normal over dokusu dahil edilmiştir. Klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tümör ve kontrol dokularından izole edilen genomik DNA'larda bisülfid dönüşümü gerçekleştirildikten sonra HMGA2 5'UTR bölgesi spesifik primerler kullanılarak PCR ile amplifiye edilmiştir. Amplikonlar yeni nesil dizileme ile yöntemi ile dizilenerek, CpG adacıkları metilasyon düzeyleri kantitatif olarak belirlenmiş ve klinik parametrelerle ilişkisi istatistiksel analizlerle (Mann-Whitney U, ki-kare ve Pearson korelasyon testleri) değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Tümör örneklerinde HMGA2 5'UTR metilasyon oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Hipermetilasyon ($> 80\%$) erken yaş başlangıç (< 50 y) ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır ($p = 0.04$). Orta düzey ($60-80\%$) metilasyon ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0.01$). Korelasyon analizinde HMGA2 metilasyon düzeyinin yüksek CA15-3 düzeyleri ($p = 0.007$) ile korele olduğu ve sağ kalım süresi (65 ay 95 ay, $p = 0.04$) ile ters korelasyon gösterdiği dikkati çekmiştir. Ek olarak CA15-3 ve CEA değerleri ile metastaz varlığı, eşlik eden hastalıklar ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. **Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda HGSOC'de HMGA2 5'UTR hipermetilasyonu ile kötü prognoz ve kısa sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varlığı gösterilmiştir. Bu bulgular, HMGA2 metilasyonunun olası bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini ve tedavi hedefi olabileceğini düşündürmekle birlikte bu verilerin daha geniş seriler ile desteklenmesi ve fonksiyonel çalışmalarla valide edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, HMGA2, prognostik biyobelirteç, metilasyon, epigenetik

Glioblastoma Hücrelerinde Dual MTORC1/2 İnhibitörü RES-529’un Radyosensitizan Etkisi

Özge Güngör¹, Bilgesu Ak¹, Asude Durmaz¹, Burak Durmaz¹, Haluk Akın¹, Murat Köylü², Emine Serra Kamer², Fatma Söğütü³, Emin Karaca¹

¹ Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

² Ege Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

³ Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyoloji Bölümü

Amaç: Bu çalışmanın amacı, dual mTORC1/2 inhibitörü RES529 ve radyasyonun glioblastoma hücre hattı (T98G) ile insan beyin mikrovasküler endotelial hücreleri (HBMEC) üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve bu kombinasyonun tümör–normal doku seçiciliği açısından terapötik bir pencere oluşturup oluşturmadığını araştırmaktır. Özellikle tedavi zamanlamasının radyasyon öncesi ve sonrası uygulamanın hücresel ve moleküler yanıt üzerindeki belirleyici rolü incelenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada T98G ve HBMEC hücre hatları kullanılmış, hücreler RES529 ve/veya 4 Gy dozunda iyonizan radyasyona tek başına veya kombinasyon halinde maruz bırakılmıştır. Deneysel tasarımda ilaç uygulamasının radyasyon öncesi (Pre24), eşzamanlı ve sonrası (Post24, Post48) zamanlamaları değerlendirilmiştir. Hücresel düzeyde klonojenik sağkalım, hücre döngüsü, apoptoz, yara iyileşme DNA hasar yanıtının γ H2AX odak analizi; moleküler düzeyde ise hedefli gen ekspresyon panelleri kullanılmıştır. **Bulgular:** T98G hücrelerinde, radyasyondan 24 saat önce ilaç uygulanan grup (Pre24), klonojenik sağkalım, yara kapanması ve apoptoz düzeyleri açısından en belirgin değişiklikleri göstererek modelimizde en güçlü radyosensitizan etkiyi sergilemiştir. Bu grupta hücre döngüsü G2/M fazında belirgin birikim, ≥ 8 N poliploid fraksiyon artışı ve geç apoptoz oranlarında anlamlı yükselme saptanmıştır. Bu bulgu, RES-529’un radyasyon öncesi uygulanmasının DNA hasar birikimini derinleştirerek mitotik katastrofiyi güçlendirdiğini ve radyosensitizasyonun temelini oluşturduğunu düşündürmektedir. Kontrol endotelial hücre hattı HBMEC’de ise 4 Gy uygulamasını takiben G1 fazında duraklama ve yalnızca hafif düzeyde apoptoz artışı gözlenmiştir. Moleküler düzeyde, T98G hücrelerinde DNA onarım ve hücre döngüsü kontrol genlerinde (RAD1, HUS1, CDKN1A) azalma; buna karşın mTOR-translasyon ve G2/M geçişinde görevli efektörlerde (RICTOR, S6K2, EIF4EBP2, CCNB1) artış belirlenmiştir. HBMEC hücrelerinde ise DNA hasar yanıtı (DDR) ve PI3K–AKT–mTOR yolunda aktivasyon artışıyla birlikte anjiyogenezin baskılanmasına yönelik göstergeler tespit edilmiştir; bu durum, endotel hücrelerinde onarım-odaklı bir sağkalım yanıtının baskın olabileceğini düşündürmektedir. **Sonuç:** RES-529, glioblastoma hücrelerinde DNA hasar yanıtını güçlendirip hücre döngüsünü baskılayarak ve migrasyonu azaltarak, DNA onarım yetersizliği ve mitotik katastrofi üzerinden radyosensitizan etki oluşturduğunu desteklemektedir. HBMEC hücrelerinde ise onarım-odaklı koruyucu bir yanıt izlenmiştir. Bu farklılaşma, tümör-normal seçiciliği açısından olası bir terapötik pencereye işaret etmektedir. Radyoterapiyle kombinasyonda zamanlama kritik olup, radyasyon öncesi uygulama en etkili strateji olarak öne çıkmaktadır. Bulgular, RES-529’un adjuvan potansiyelini desteklemektedir. (Bu proje Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (Proje ID: 31886) desteğiyle gerçekleştirilmiştir.)

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, RES-529, Dual MTOR inhibitörü

Glioblastoma Hücrelerinde MTORC1/2'nin Dual Hedeflenmesinin Global Metilasyon ve Histon Modifikasyonları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Bilgesu Ak¹, Özge Güngör¹, Fatma Söğütlü¹, Elham Shahriyari¹, Matthias Heinig², Çığır Biray Avcı¹, Ayça Aykut¹, Haluk Akın¹, Asude Durmaz¹

¹ Ege Üniversitesi Hastanesi

² Helmholtz Münih Enstitüsü

Amaç: Glioblastoma multiforme (GBM), yüksek tedavi direnci gösteren en agresif primer beyin tümörüdür. Bu çalışmanın amacı, dual mTORC1/2 inhibitörü Palomid 529'un GBM hücre hatlarında epigenetik düzenlemeler üzerindeki etkilerini araştırmaktır. **Yöntem:** U87MG ve T98G hücre hatları Palomid 529 ile tedavi edildi. Hücre canlılığı MTT testi, apoptoz Annexin V/PI ve JC-1 boyamaları ile akış sitometrisi kullanılarak değerlendirildi. Global DNA metilasyon profili Illumina MethylationEPIC v2.0 platformu ile analiz edildi. Seçili genlerin ekspresyon düzeyleri qPCR ile belirlendi. 22 farklı H3 histon modifikasyonu ELISA tabanlı panel ile incelendi. Yolak zenginleştirme analizleri fgseaMultilevel paketi kullanılarak gerçekleştirildi. **Bulgular:** Palomid 529, her iki hücre hattında zamana bağlı sitotoksik etki gösterdi (T98G: IC₅₀ 39,1 µM; U87MG: IC₅₀ 27,5 µM, 72 saat). Apoptoz oranı kontrol grubuna göre U87MG'de 4,5 kat, T98G'de 4,6 kat arttı. Global DNA metilasyon analizinde özellikle promotor ve downstream bölgelerde hipermetilasyon eğilimi gözlemlendi. Yolak analizlerinde G2M kontrol noktası, E2F hedefleri, p53 yolu ve DNA tamir mekanizmaları ile ilişkili gen setlerinde anlamlı zenginleştirme saptandı. CDK1 geni her iki hücre hattında promotor hipermetilasyonu ile birlikte ekspresyon düzeyinde belirgin azalma gösterdi (U87MG: log₂FC=-3,99; T98G: log₂FC=-3,43). T98G hücrelerinde MGMT ekspresyonunda azalma saptandı. H3 modifikasyon analizinde H3K27me3, H3K27me1, H3K4me2, H3K4me3 ve H3Ser10P düzeylerinde artış tespit edildi. **Sonuç:** Dual mTORC1/2 inhibisyonu GBM hücrelerinde DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları aracılığıyla geniş çaplı epigenetik yeniden programlamaya neden olmaktadır. CDK1'in epigenetik susturulması hücre döngüsü kontrolünde, MGMT ekspresyon azalması ise temozolomid duyarlılığını artırmada potansiyel klinik öneme sahiptir. Bu bulgular, mTOR inhibitörlerinin epigenetik modülatörlerle kombinasyonunun GBM tedavisinde etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir. (Bu çalışma Ege Üniversitesi Öncelikli Araştırma Projesi (Proje ID: 24000) desteğiyle gerçekleştirilmiştir.)

Anahtar Kelimeler: DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, glioblastoma, Palomid 529, mTOR inhibisyonu.

Kronik Myeloid Lösemi’de Yeni Bir Gen Terapi Yaklaşımı: Prime Editing Yöntemi ile BCR-ABL1 Füzyon Noktasına 12 Bazlık Terminasyon Dizisi Eklenmesi

Büşra Göksel Tulgar¹, Zeynal Sütürk¹, Muhammed Emin Sarı², Gülsüm Türkoğlu¹, Zeynep Betül Sarı³, Batuhan Şanlıtürk¹, Feyza Mermer¹, Muhammed Kemal Çolak¹, Özkan Bağcı¹, Tülün Çora¹, Nadir Koçak¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

³ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Prime Editing (PE) yöntemi, CRISPR-Cas teknolojileri arasında yer alan, yüksek verimlilik ve seçilen diziye yüksek spesifiklik gösteren, gen düzenleme alanındaki yeni yaklaşımlardan biridir. Bu çalışmada K562 hücre dizisinde PE uygulanması ve bu doğrultuda Kronik Myeloid Lösemi (KML) hastalığının, BCR-ABL1 füzyon onkogeninde güncel yaklaşımlardan farklı bir yaklaşım denenerek genetik düzenleme ile hastalığın tedavisine yönelik gen terapi alanına yeni bir strateji sunulması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada KML patogenezinin temel mekanizması olan BCR-ABL1 füzyonunu hedefleyen özgün bir yöntem geliştirilmiştir. K562 hücre dizisi kullanılarak 12 bazlık bir terminasyon dizisinin BCR-ABL1 birleşim noktasına eklenmesi amaçlanmıştır. Öncelikle hedef bölge dizisi belirlenmiştir. Çalışmanın en spesifik parçası olan epegRNA molekülünün tasarımı yapılmıştır. Golden Gate Klonlama yöntemi kullanılarak epegRNA sentezi gerçekleştirilmiştir. epegRNA’nın vektöre ligasyonu gerçekleştirilmiştir. Transformasyon ve transfeksiyon işlemleri uygulanmıştır. PE verimlilik oranı, Yeni Nesil Dizileme (YND) yöntemi ile iki farklı ve birbirini tamamlayan biyoinformatik yaklaşım ile analiz edilmiştir. Öncelikle P2 primer seti ile toplam wild-type (WT) alel popülasyonu belirlenmiştir. Sonraki basamakta özel olarak tasarlanmış P3 primer seti ile sadece düzenlenmiş alellerin zenginleştirilerek çoğaltılması sağlanmıştır. YND’den elde edilen ham veriler, hem özel komut dosyalarıyla doğrudan sayılarak hem de özel oluşturulmuş referans dizilere hizalanarak Integrative Genomics Viewer (IGV) ile doğrulanmıştır. **Bulgular:** Düzenleme verimliliği, %10.64 olarak hesaplanmıştır. Standart YND analizinin, negatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yanlılığı nedeniyle düşük frekanslı düzenlemeleri tespit etmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Bu sınırlılığı aşmak için, sadece düzenlenmiş alelleri zenginleştiren seçici bir PZR yaklaşımı uygulanmıştır. Bu sayede, düzenleme oranı hassas bir şekilde hesaplanmıştır. Her iki aşamadan elde edilen verilerin entegrasyonu, hem düzenlemenin yüksek doğrulukla gerçekleştiğini doğrulamış hem de popülasyondaki düzenleme oranının güvenilir bir şekilde belirlenmesini sağlamıştır. **Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışma, onkogenik BCR-ABL1 füzyon genini ilk kez PE teknolojisi ile hedefleyerek, KML için kalıcı bir tedavi potansiyeli sunan yeni ve özgün bir yaklaşım ortaya koymuştur. K562 hücre hattında %10.64 verimlilikle başarılı bir düzenleme sağlandığı gösterilmiş ve bu düşük frekanslı düzenlemelerin tespiti için standart yöntemlerin yetersizliğini aşan iki aşamalı özgün bir NGS analiz yöntemi geliştirilmiştir. Elde edilen bu oran, zor düzenlenebilir kabul edilen K562 hücre hattında, anlamlı bir başlangıç noktası olarak yorumlanmıştır. Bu umut verici sonuçlar, PE teknolojisinin yüksek özgünlüğü ve güvenliği ile birleştiğinde, düzenleme verimliliğinin artırılması ve in vivo modellere taşınması gibi gelecek çalışmalar için sağlam bir temel oluşturmakta ve bu yaklaşımın KML tedavisinde kalıcı bir çözüm sunma vaadini güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prime Editing, CRISPR-Cas9, BCR-ABL1, Genom Düzenleme, Gen Terapi

K562 Hücre Hattında Prime Editing Yöntemiyle T315I Mutasyonunun Oluşturulmasına Yönelik Yeni Moleküler Yaklaşım

Batuhan Şanlıtürk¹, Özkan Bağcı¹, Nadir Koçak¹, Zeynal Sütürk¹, Muhammed Emin Sarı², Gülsüm Türkoğlu¹, Zeynep Betül Sarı³

¹ Selçuk Üniversite Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

³ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Gen düzenleme teknolojileri, özellikle hedefli noktasal mutasyonların modellenmesinde güçlü araçlar sunmaktadır. CRISPR/Cas9 sistemi yüksek düzenleme verimine sahip olsa da çift sarmal kırıkları tetikleyerek hücresel stres ve heterojenlik oluşturmaktadır. Prime editing teknolojisi, Cas9 nickase ve reverse transcriptase bileşenlerini kullanarak bu sınırlamaları aşmakta ve yüksek hassasiyetli düzenlemelere olanak tanımaktadır. Ancak prime editing uygulamalarında transfeksiyon verimi ve hedef hücre popülasyonunun etkin zenginleştirilmesi özellikle hematopoietik kökenli hücre hatlarında önemli bir kısıt oluşturmaktadır. Bu çalışmada, prime editing uygulamalarında hedef hücrelerin izlenmesi ve seçici zenginleştirilmesi için çift floresan marker temelli yeni bir strateji geliştirilmiştir. Yöntem: Geliştirilen Dual-Color Prime Editing Enrichment (DC-PEE) stratejisinde hedef mutasyonun oluşturulması için iki ayrı plazmid tasarlanmıştır: epegRNA taşıyan plazmid GFP ile, Cas9-RT taşıyan plazmid ise RFP ve zeomisin direnç geni ile etiketlenmiştir. Bu tasarım sayesinde transfekte edilen hücrelerin görsel olarak tanımlanması ve seçici olarak zenginleştirilmesi mümkün hale getirilmiştir. **Sonuç/Tartışma:** DC-PEE yöntemiyle transfekte edilen hücrelerde, hedef mutasyonun varyant frekansında klasik marker'sız prime editing yaklaşımlarına kıyasla anlamlı bir artış gözlenmiştir. Çift markerlı yapı, hedef hücrelerin canlı olarak izlenmesini ve seçici zenginleştirilmesini sağlamıştır. Bu sayede mutasyonu taşıyan hücrelerin kontrollü bir şekilde zenginleştirilmesi ve karakterizasyonu mümkün olmuştur. DC-PEE yöntemi, prime editing uygulamalarında hedef hücre popülasyonunun gerçek zamanlı takibi ve seçici zenginleştirilmesi için uygulanabilir bir strateji sunmaktadır. Bu yaklaşım, T315I mutasyonu başta olmak üzere klinik olarak anlamlı genetik varyantların modellenmesinde kontrollü ve tekrarlanabilir in vitro modellerin oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca bu yöntem terapötik hedeflerin validasyonu ve ilaç duyarlılık çalışmalarına yönelik in vitro modellerin geliştirilmesinde geniş bir uygulama potansiyeli taşımaktadır. DC-PEE, prime editing verimliliğini artırmak ve hematolojik malignitelerde spesifik mutasyonların modellenmesini kolaylaştırmak için entegre edilebilecek etkili bir araç olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prime Editing, T315I, KML, K562

Burning The Ship: A Paradigm Shift From Single-Classifiers to the Alay Integrative Predictor in Hereditary Cancer

Mustafa Tarık Alay¹, Haktan Bağış Erdem¹, Taha Bahsi², Hanife Saat¹

¹ Ankara Etlik City Hospital

² Memorial Health Group

Introduction: Despite remarkable advancements in artificial intelligence and next-generation sequencing, more than half of hereditary cancer variants remain of uncertain significance. Traditional single-classifier approaches have proven insufficient to capture the complexity of genomic interactions and variant pathogenicity. In this study, we adopt a “Burning the Ship” approach—abandoning single-model dependency and committing to an integrative framework. The Integrative Classifier developed by Alay et al. combines the predictive power of supervised algorithms with the clustering capacity of unsupervised methods to comprehensively classify variant pathogenicity. Initially applied to the MEFV dataset, it improved the classification rate of VOUS variants from 6.8% to 29.8%. Here, we apply this model to hereditary cancer datasets to evaluate its scalability and robustness. **Material-Method:** As of December 2024, ClinVar contained 3,110,973 variants from 52,815 genes. Sixty-one genes were selected using semantic similarity algorithms associated with hereditary cancers. A total of 730,947 whole-exome and 76,215 whole-genome sequences were evaluated to define healthy controls from gnomAD dataset. These genes were categorized and scored based on ALAY classification scores. Our real-world test dataset included 7,471 hereditary cancer patients (2022–2025, Ankara Etlik City Hospital). The expanded Integrative Classifier—incorporating more than 50 machine learning-based models—was applied within the Burning the Ship paradigm. **Results:** The model achieved 98% accuracy on ClinVar variants and 100% accuracy for germline pathogenic and likely pathogenic variants in our dataset. The proposed predictor outperformed all ClinGen-recommended silico tools, including REVEL, BayesDel, and Varsity for classification of known variants. **Discussion:** By integrating multiple in silico scores, population frequencies, and machine-learning decision layers, the ALAY model provides a harmonized, scalable, and clinically relevant framework for variant classification. The Burning the Ship strategy underscores a methodological and conceptual shift—eliminating reliance on single classifiers and establishing a new standard for hereditary cancer genomics.

Keywords: Hereditary Cancers, Integrative Classifiers, Clinvar, Machine learning

S-001 Kolorektal Kanseri Tanılı Hastalarda lncRNA SNHG22 / miR-4492 / FOXK1 Ekspresyon Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Ziya Bulduk¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹, Esra Dişçi², Abdulgani Tatar¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Kolorektal kanserler (KRK), dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Son yıllarda, kodlamayan RNA'ların (ncRNA) kanser biyolojisindeki rolleri giderek daha fazla ilgi görmektedir. KRK patogeneğinde yer alan ncRNA'lar hem prognoz belirteci hem de potansiyel tedavi hedefleri olarak önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada, KRK'li hastalardan elde edilen tümör ve komşu sağlıklı doku örneklerinde lncRNA SNHG22, miR-4492 ve FOXK1'in ekspresyon düzeyleri ile aralarındaki olası etkileşimler değerlendirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız KRK'de lncRNA SNHG22, miR-4492, FOXK1 ekspresyon seviyelerini birlikte değerlendiren ilk çalışma olacaktır. **Gereç-Yöntem:** Genel Cerrahi kliniğine KRK tanısı ile başvuran 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ameliyat sırasında bu hastalardan alınan tümörlü ve cerrahi sınırları negatif sağlıklı komşu doku örneklerinden total RNA izolasyonu yapılmış; elde edilen RNA örnekleri kullanılarak kantitatif real-time PCR (qPCR) yöntemiyle hedef genlerin ekspresyon düzeyleri analiz edilmiştir. **Bulgular:** KRK dokularında lncRNA SNHG22 ekspresyon düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p = 0,0021$), miR-4492 ekspresyonunun arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p = 0,1236$) ve FOXK1 ekspresyon düzeylerinin azaldığı ($p = 0,1038$) tespit edilmiştir. Tümör dokularında lncRNA SNHG22 ve FOXK1 ekspresyon düzeyleri, histopatolojik alt tipler açısından anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p = 0,029$ ve $p = 0,030$). Ayrıca, lncRNA SNHG22 ile FOXK1 arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($p = 4,70 \times 10^{-10}$, $r = 0,747$). Buna karşın, lncRNA SNHG22 ile miR-4492 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,973$, $r = -0,005$). miR-4492 ile FOXK1 arasında ise orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p = 0,0017$, $r = 0,432$). **Sonuç:** Bu çalışma lncRNA SNHG22, miR-4492 ve FOXK1'in KRK ile ilişkili moleküler mekanizmalardaki potansiyel rollerine dair yeni ve önemli bulgular ortaya koymuştur. Elde edilen veriler, bu moleküllerin KRK patogeneğinde önemli düzenleyici işlevlere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilişkilerin moleküler düzeyde daha ayrıntılı biçimde ortaya konulması ve bulguların doğrulanması amacıyla ileri düzey, fonksiyonel ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak kapsamlı araştırmalar, bu moleküler yolların daha iyi anlaşılmasını sağlayarak lncRNA SNHG22, miR-4492 ve FOXK1'in tanı, prognoz ve tedavi açısından klinik kullanım potansiyelini ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: FOXK1, Gen Ekspresyonu, Kolorektal Kanseri, lncRNA SNHG22, miR-4492.

S-002 SMARCB1 Germline Varyantı ile İlişkili Crinet: Genotip-Fenotip Korelasyonuna Katkı
Sunan Nadir Bir Olgu

Muhammed Faruk Ürkmez¹, Can Berk Leblebici¹, Zeynep Şıklar², Dilber Talia İleri³, Aylin Okçu Heper⁴, Şule Altınır¹, Nurdan Taçyıldız⁵, Halil Gürhan Karabulut¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ SMARCB1, kromatin yeniden düzenlenmesinde kritik rol oynayan tümör baskılayıcı bir gendir. SMARCB1 varyantları germline olarak Coffin–Siris sendromu gibi multisistemik bozukluklara yol açmakta, ayrıca somatik olarak da çeşitli malignitelere neden olabilmektedir. Bu olgu sunumunda, çok nadir görülen bir çocukluk çağı tümörü olan kribriiform nöroepitelyal tümör (CRINET) tanılı bir hastadaki tanı süreci ve saptanan yeni bir germline SMARCB1 varyantı sunulmaktadır. OLGU Dört yaşındaki erkek hasta, ilk olarak miyelodisplastik neoplazi (MDS) ön tanısıyla bölümümüze yönlendirilmişti. Hastanın geçmişinde beyin tümörü nedeniyle opere edildiği, patolojik incelemede INI1 nükleer ekspresyon kaybı izlendiği ve histomorfolojik olarak CRINET tanısı aldığı, sonrasında da kemoradyoterapi tedavisi aldığı öğrenildi. Santral diabetes insipitus nedeniyle endokrinoloji takibine de alınan hastada ayrıca, dil bilişsel ve motor gelişim alanlarında belirgin gecikme olduğu saptanmıştı. Moleküler karyotipleme sonucu normal bulunan hastada sonrasında tüm ekzom dizilemesi yapıldı. Çalışma sonucunda, SMARCB1 (NM_003073.5) geninde olası patojenik olarak sınıflandırılan heterozigot c.233-1G>C varyantı saptandı. Bu varyant, daha önce literatürde bildirilmemiş olup genin ikinci intronunda 3' ayıklanma bölgesinde bulunduğu normal ayıklanma mekanizmasını bozabilecek durumdadır. Hastanın klinik ve moleküler bulguları birlikte değerlendirildiğinde, SMARCB1 genindeki bu varyantın “Rabdoid Tümör Predispozisyon Sendromu, (MIM# 609322)” ile ilişkili olabileceği düşünüldü ve aile çalışması planlandı. **TARTIŞMA** CRINET, Dünya Sağlık Örgütü 2021 Beyin Tümörü Sınıflandırması’nda tanımlanan yeni bir antitedir ve literatürde oldukça az sayıda olgu bildirilmiştir [1]. Tümör, SWI/SNF kromatin yeniden düzenleme kompleksinin bir alt birimini kodlayan SMARCB1 (INI1) genindeki defektlerle ilişkilidir. SMARCB1 geninde germline varyant taşıyan bireylerde multisistemik hastalıklar veya malign tümörler görülebilmektedir. Ancak genotip-fenotip korelasyonu halen netleşmemiştir. Bu vakada tanımlanan germline varyant, DNA bağlanma bölgesinde yer alıp literatürde daha önce bildirilmemiştir. **SONUÇ** Bu olgu, multisistemik bulguları ve nadir tümör öyküsü bulunan bireylerde olası germline predispozisyonun araştırılmasının hasta yönetimi açısından önemini göstermektedir. Ayrıca, SMARCB1 genindeki yeni varyantların tanımlanması, genotip–fenotip korelasyonunun ve tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. **REFERANS** [1] WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (CNS), 2021

Anahtar Kelimeler: CRINET, Germline, SMARCB1

S-003 Beyin Tümörü Teşhisiyle Genetik Açıdan Araştırılan İki Pediatrik Olguda Saptanan Dna Yanlış Eşleşme Tamiri Bozukluğu

Javid Taghiyev¹, Alper Gezdirici¹, Aydeniz Aydın Gümüş¹

¹ Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Kanser genetiği araştırmalarında öne çıkan tümör oluşum mekanizmalarından biri DNA Yanlış Eşleşme Tamiri(DNA Mismatch Repair) (MMR) yolağında oluşan genetik mutasyon bozukluklarıdır.Yapılan çeşitli araştırmalara esaslanarak DNA MMR yolağının sürecini MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2 genleri ve bunların kodladığı proteinler kontrol eder. Bu yolağın aydınlatılması sürecinde ilk olarak E.coli’de tanımlanmış olan MutS, MutH ve MutL proteinleri önemli rol oynar. Bahsedilen proteinlerin insan homologlarında ortaya çıkan mutasyonları sonucunda belirtilen tamir mekanizmasında işleyiş bozukluğu meydana gelir ve bu değişimler genomik dengeyi etkileyerek bazı kanserlere neden olan hipermutabilite (mutasyona yatkınlık) durumuna yani Mikrosatellit İnstabilitesine (MSİ) yol açar. MSİ'nin varlığı, MMR'nin normal şekilde çalışmadığına dair fenotipik kanıtı temsil eder.Bu genlerde veya EPCAM geninde meydana gelen mutasyonlar DNA replikasyon onarımını engeller. Anormal hücre bölünmeye devam ettikçe, biriken hatalar kontrolsüz hücre büyümesine ve başta kanser olmak üzere nörodejeneratif ve immünolojik bozukluklara neden olabilir. Buradan yola çıkarak bahsedeceğimiz beyin tümörü teşhisli iki pediatrik olgu genetik açıdan araştırılması için farklı zamanlarda kliniğimize yönlendirildi.Muayene sırasında hastaların vücutlarında saptanan cafe-au-lait lekelenmeleri nedeniyle ön tanı olarak Nörofibromatozis düşünülüp Herediter Kanser Paneli analizi(iONTorrent) planlandı. İncelenen genlerin yeni nesil dizi analizi(NGS) sonucunda hastalardan birinde MSH6 geninde c.2150_2153del (rs267608058) frameshift mutasyonu homozigot olarak ve diğerinde PMS2 geninde c.1911_1912delGCinsAT nonsense varyantı homozigot (RCV001193213) olarak saptandı. Bu varyantlardan ilki 24 kez ClinVAR’da MMR ilişkili hastalıkla ilişkilendirilip patojenik olarak bildirilmiş olup, ikinci varyant ise 1 kez ClinVAR’da muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir.Bu değişiklikler ACMG (2024) rehberine göre “Patojenik” olarak değerlendirilmekte olup,ilki (PS4,PVS1,PM2) kriterlerini ,ikincisi ise (PVS1, PM2, PP5) kriterlerini karşılamaktadır.Saptanan mutasyonlar “Mismatch Repair Kanser Sendromu” ile ilişkilendirilmiş olup erken başlangıçlı lösemi/lenfoma, beyin tümörleri, kolorektal/gastrointestinal kanserler ve rabdomiyosarkom dahil olmak üzere diğer nadir malignitelerle karakterize otozomal resesif bir çocukluk çağı kanser yatkınlığına neden olmaktadır.Çalışma kapsamında kliniğimizde karşılaşılan bu olgulardan elde edilen sonuçların sunumu ile literatürde farkındalık oluşturmak planlanmaktadır. Anahtar kelimeler:DNA tamir mekanizması,beyin tümörü,mutasyon

Anahtar Kelimeler: DNA MMR bozukluğu,beyin tümörü,pediatrik kanser

S-004 Prostat Kanseri Tanılı Hastalarda Herediter Panel Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Mustafa Yılmaz¹, Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Tuna Apuhan¹, Oğuzhan Demir¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prostat Kanseri Tanılı Hastalarda Herediter Panel Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi **GİRİŞ** Dünya genelinde erkekler arasında sık görülen kanser türlerinden olan prostat kanseri, her yıl 250.000'den fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır. Sık görülen kanser türü olmasına rağmen, altta yatan etioloji hakkında çok az şey bilinmektedir. Prostat kanseri önemli bir kalıtsal bileşene sahiptir. Son birkaç yılda, prostat kanseri yatkınlığını etkileyen genetik faktörlerin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yapılan keşiflerin çoğu, yaygın tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) ötesine geçerek yüksek ve orta penetrasyonlu genetik varyantlara uzanmış ve araştırma ve uygulamada değişikliklere yol açan hassas yönelimli terapötik çıkarımlara yol açmıştır. BRCA1, BRCA2 ve HOXB13 gibi genlerdeki kalıtsal varyantlar, bazı kalıtsal prostat kanseri vakalarının nedenidir. Bu genlerde varyantları olan erkekler yaşamları boyunca prostat kanseri ve diğer kanser türlerine yakalanma riski yüksektir. **GEREÇ-YÖNTEM** Prostat kanser tanısı almış veya daha önceden prostat kanseri nedeniyle tedavi görmüş 62 olgudan hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile herediter kanser paneli çalışıldı. Kasım 2022-Temmuz 2025 arasında kliniğimize başvuran hastaların klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. **BULGULAR** Panel sonuçlarına göre 3 hastada(%5) RAD50 varyasyonu, 2 hastada(%3) ATM, 2 hastada(%3) BRCA2, 2 hastada(%3) NBN, 2 hastada(%3) HOXB13, 1 hastada(%1.6) RAD51D, 1 hastada(%1.6) CHEK2 varyasyonları bulunmuştur. Saptanan varyantların ACMG kriterlerine göre 5'i patojenik, 8'i klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmaktaydı. 50 hastada ise prostat kanseriyle ilişkili olabilecek varyant bulunmamıştır. **SONUÇ** Bu hastaların herediter kanser paneline alınmasındaki amaç; günümüzdeki güncel sürveyans ve kanserlerin önleme stratejilerine dahil etmek, bulunan varyasyonlar sonucu ailesel kanser sendromlarını ortaya çıkarmak ve bu sendromlar hakkında genetik danışma vermektir. Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim dalına prostat kanser tanısı ile başvuran bireylerin genetik testlerin sonuçları değerlendirilerek ilgili genlerde saptanan varyasyonların dağılımı ve spektrumları sunulmaktadır. Prostat kanseri vakalarının %20'sini ileri evreli hastalar oluşturmakta ve tümör heterojenitesinin varlığı uygulanan tedavileri güçleştirmektedir. Bu sebeple prostat kanserinin moleküler mekanizmalarının ve genetiğinin aydınlatılması, yeni tedavi seçeneklerinin sunulması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, germline varyant

S-005 Herediter Kanser Paneli Analizlerinde Epcam Varyantlarının Klinik Spektrumu

Berke Tuvgun¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Altuğ Koç¹, Berk Özyılmaz¹, Feyza Altunbaş Yalabık¹, Kadri Murat Erdoğan¹, Merve Saka Güvenç¹, Özge Özer Kaya¹, Özgür Kırbıyık¹, Özlem Anlaş¹, Selcan Keşan¹, Tuba Sözen Türk¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Taha Reşid Özdemir¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Giriş: Lynch sendromu (LS), başta MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi DNA mismatch repair (MMR) genlerinde meydana gelen germline varyantlar sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir kanser predispozisyon sendromudur. Bazı Lynch sendromu olgularında, MSH2 geninin epigenetik inaktivasyonu, EPCAM geninin 3' ucundaki delesyonlara ikincil olarak gelişir. Bu delesyonlar, EPCAM geninin poliadenilasyon sinyallerini ortadan kaldırarak downstream'de yer alan MSH2 genine doğru “read-through” transkripsiyonuna neden olur. Bunun sonucunda, EPCAM ekspresyonu gösteren dokularda MSH2 promotöründe metilasyon gelişir ve MSH2 protein ekspresyonu kaybolur. Bu mekanizma, klasik MMR gen varyantları bulunmayan bireylerde dahi mikrosatellit instabilitesi ve Lynch sendromuna özgü fenotipin oluşmasına yol açabilir. Yöntem ve Bulgular: Merkezimizde bugüne kadar 4.435 herediter kanser paneli analiz edilmiştir. Bu analizlerde, EPCAM geninde 4 hastada; meme kanseri endikasyonu ile yapılan, ailede kolon kanseri öyküsü olan hastada ENST00000419334 c.281C>A heterozigot varyantı, ailesinde meme kanseri öyküsü olan hastada ENST00000263735.9 c.227C>G heterozigot varyantı, kendisinde meme kanseri öyküsü olan hastada ENST00000263735.4 c.555+1G>C heterozigot varyantı tespit edilmiştir. Ayrıca kliniğimizde 459 hastaya yapılan MLH1/MSH2 MLPA (Salsa MLPA Probemix P003) analizinde EPCAM geninde delesyon saptanmadı. Yapılan analizlerde EPCAM geninin 3' bölgesini içeren büyük delesyonlar saptanmamıştır. Tüm varyantlar klinik fenotip ve aile öyküsü ile birlikte değerlendirilmiştir. Sonuç: Bulgularımız, Lynch sendromu gelişimine katkıda bulunan EPCAM ilişkili genetik değişikliklerin moleküler çeşitliliğini vurgulamaktadır. MSH2 susturulmasına yol açan 3' uç delesyonları iyi tanımlanmış bir mekanizma olsa da, verilerimiz nokta mutasyonları ve duplikasyonlar gibi diğer varyant tiplerinin de farklı klinik sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle, EPCAM geninde delesyon dışı varyantlar Konjenital Tufting Enteropati (CTE) ile ilişkilendirilmiş olup, bu durum EPCAM geninin hem onkogenetik hem de konjenital hastalık spektrumundaki çift yönlü rolünü ortaya koymaktadır. Bu nedenle, genetik danışmanlık sürecinde EPCAM varyantlarının yorumlanması sırasında hem herediter kanser sendromları hem de konjenital enteropati olasılıkları dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lynch sendromu, EPCAM, MSH2, herediter kanser, metilasyon, duplikasyon, nokta mutasyonu

S-006 İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Likit Biyopsi ile Saptanan Varyantların Retrospektif Analizi

Ekin Cemre Bayram Tokaç¹, Asude Durmaz¹, Pınar Gürsoy², Tuncay Göksel³, Haluk Akın¹, Ayça Aykut¹

¹ Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

³ Ege Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Akciğer kanseri (AK), dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. AK vakalarının yaklaşık %80’i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılmakta ve bu olguların yaklaşık üçte ikisi ileri evrede tanı almaktadır. Akciğer kanserinin gelişiminde rol oynayan varyantların tanımlanması, etkili tedavi stratejilerinin seçimi açısından büyük önem taşır. Gerçek zamanlı moleküler izlemi mümkün kılacak non- invaziv yöntemlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Likit biyopsi (LB) önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışma, hastalık progresyonu sırasında KHDAK hastalarında plazma hücre dışı DNA’sının (cfDNA) yeni nesil dizileme (NGS) ile moleküler profillemesinin klinik yararlılığını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Yöntem: Bu kapsamlı çalışmada evre IIIB ve IV KHDAK tanılı 354 hastanın plazma cfDNA örnekleri NGS yöntemiyle analiz edilmiştir. Olguların cinsiyet dağılımı; 243 erkek (%68,8), 111 kadındır (%31,4). Likit biyopsi, doku örneklerinde varyant saptanamayan veya hedefe yönelik tedavi sonrası progresyon gelişen olgularda rutin olarak uygulanmıştır. Hasta grubunun dağılımı adenokarsinom %46 skuamöz hücreli karsinom %13,3 ve histolojik alt tip sınıflandırılmamış olgular (%40,1) oluşturmaktadır. Varyant analizleri AVENIO Tumor Expanded Panel ve Illumina NextSeq teknolojisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulgular: Moleküler analiz sonucunda hastaların %48’inde anlamlı genetik değişiklikler saptanmıştır. En sık gözlenen varyant, kötü prognozla ilişkili olan TP53 varyantlarıdır (%25,7). İkinci sıklıkta KRAS varyantları (%10,7) izlenmiştir. İyi prognozla ilişkili ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunan EGFR varyantları hastaların %9’unda saptanmıştır. Ölçülebilen gen amplifikasyonları arasında ERBB2 (%6,8), EGFR (%6,5) ve MET (%5,9) yer almaktadır. Daha nadir görülen varyantlar arasında PIK3CA (%5,4) ve CDKN2A (%1,7) tespit edilmiştir. Tartışma: Likit biyopsi yaklaşımı, moleküler profillemeye için non-invaziv bir yöntem olarak dikkat çekici bir fayda sağlamıştır. Tümör heterojenitesinin gerçek zamanlı izlenmesine olanak tanıyarak potansiyel tedavi stratejileri açısından benzersiz bilgiler sunmaktadır. Özellikle EGFR, ERBB2, KRAS ve PIK3CA gibi genlerde saptanan varyantlar, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları için önemli fırsatlar yaratmaktadır. EGFR pozitif KHDAK hastalarında tirozin kinaz inhibitörleri standart tedavi olarak kullanılmakta olsa da, amplifikasyonların varlığı alternatif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Çalışmanın sunduğu kapsamlı moleküler karakterizasyon, ileri evre akciğer kanserinin yönetiminde hassas tıbbın önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bu çalışma, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde likit biyopsinin daha hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında potansiyel kullanımını öne çıkarmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Likit Biyopsi, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

S-007 Birt-Hogg-Dubé Sendromu: FLCN Gen Varyantları ile Tanımlanan Üç Olgu Sunumu

Dilan Genç Akdağ¹, Zeynep Esener¹, Hilmi Bolat¹

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Birt-Hogg-Dubé Sendromu: FLCN Gen Varyantları ile Tanımlanan Üç Olgu Sunumu Dilan Genç Akdağ, Hilmi Bolata , Zeynep Esenera a. Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye Giriş: Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHDS), FLCN geninde meydana gelen patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalıktır. Klinik spektrum; deride fibrofolikülomalar, erken başlangıçlı veya multifokal renal hücreli karsinom, akciğer kistleri ve spontan pnömotoraks ile karakterizedir [Gupta ve ark., 2016]. Tanı kriterleri, deri, böbrek ve akciğer bulgularının yanı sıra aile öyküsünü de kapsamaktadır [Sattler ve Steinlein, 2024]. Bu çalışmada, FLCN geninde varyant saptanan üç olgu sunularak klinik-genetik korelasyonun tartışılması amaçlanmıştır. Yöntem: Hastalar, herediter kanser ve dermatolojik hastalıklar panelleri yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak genetik açıdan değerlendirildi. Klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler analiz sonuçları tanı kriterleriyle karşılaştırıldı. Bulgular: Olgu 1: 67 yaşında kadın hasta, kolon adenokarsinom ve berrak hücreli renal hücreli karsinom öyküsü ile değerlendirildi. Ailede kanser öyküsü mevcuttu ve hastada çoklu fibrofolikülomalar gözlemlendi. Herediter kanser panelinde FLCN geninde, ekzon 8’de c.775G>A klinik önemi belirsiz (VUS) (PM2, PM1) ve ekzon 5’te c.129G>C VUS (PM2, BP6) olmak üzere iki varyant saptandı. Olgu 2: 58 yaşında erkek hasta, bilateral berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı ile değerlendirildi. Klinik değerlendirmede fibrofolikülomalar izlendi. Genetik analizde ekzon 12’de c.1285del patojenik varyant (PS4, PVS1, PM2) tanımlandı. Olgu 3: 29 yaşında erkek hasta, deride çoklu fibrofolikülomalar nedeniyle değerlendirildi. Panel analizinde ekzon 11’de c.1285_1286insC patojenik varyantı (PS4, PVS1, PM2) saptandı. Tartışma: Sunulan üç olgu, BHDS’nin klinik ve genetik heterojenitesini ortaya koymaktadır. Özellikle Olgu 1’de saptanan VUS varyantlar, FLCN varyantlarının klinik korelasyon açısından yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Olgu 2 ve Olgu 3’te tanımlanan patojenik varyantlar, BHDS’nin erken tanısının ve multidisipliner takibinin önemini göstermektedir. BHDS’de tanının gecikmesi, hem renal maligniteler hem de pulmoner komplikasyonlar açısından mortalite ve morbiditeyi artırabilir. Bu nedenle fibrofoliküloma, erken başlangıçlı veya bilateral böbrek kanseri gibi bulguların varlığında genetik test düşünülmeli; aile öyküsü olan bireyler tarama programlarına dahil edilmelidir. Sonuç: Olgularımız, BHDS’nin tanısında genetik analizlerin kritik rolünü ve yüksek riskli bireylerde erken tanı ve izlemin klinik önemini vurgulamaktadır. Kaynakça Gupta, N., Sunwoo, B. Y., & Kotloff, R. M. (2016). Birt-Hogg-dube syndrome. Clinics in Chest Medicine, 37(3), 475-486. Sattler, E. C., &

Anahtar Kelimeler: Birt-Hogg-Dubé Sendromu, FLCN, Renal Hücreli Karsinom

S-008 Chek2 Gen Varyasyonu Taşıyan Ailesel Kanser Sendromu Olgularının Klinik Karakterizasyonu

Sahra Acır¹, Biray Ertürk², Mesut Şahin¹, Esra Arslan Ateş¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

² Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi-Tıbbi Genetik Abd

Giriş: CHEK2, DNA hasar tamirinde görev alan bir tümör baskılayıcı gendir. Germline CHEK2 varyantları, özellikle meme kanseri başta olmak üzere çeşitli malignitelerle ilişkilidir. Ancak farklı varyantların klinik spektrumu ve penetransı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, herediter kanser paneli sonucunda CHEK2 patojenik varyantı saptanan altı olgu klinik ve genetik özellikleriyle sunulmuştur. Metod: Kanseri tanısı bulunan veya ailesinde kanser öyküsü nedeniyle başvuran herediter kanser paneli yapılan olgulardan CHEK2 geninde patojenik ve olası patojenik varyasyon saptanan altı olgu detaylı anamnez, aile ağacı analizi ve patolojik tanıları açısından değerlendirildi. Sonuç: Ailesel kanser sendromu şüphesi veya kanser tanısı bulunan 6 olgunun başvuru sırasındaki yaşları 28-55 arasında değişmekteydi. Bu olgulardan üçü 50 yaşından önce meme kanseri, biri 33 yaşında mide kanseri tanısı almış olup, iki olguda kanser tanısı mevcut değildi. Beş olguda ailede birinci ve ikinci derecede akrabalarda kanserler mevcuttu. Yapılan moleküler genetik analizde olguların dördünde iki farklı missens varyasyon (CHEK2:c.599T>C, CHEK2:c.1556C>) saptandı. Birbiriyle ilişkisi olmayan üç olguda aynı missens varyasyon (CHEK2:c.1556C>T) mevcuttu. İki olguda ise splice-site varyasyon saptandı. Varyasyonların hepsi tanımlı olup, kalıtsal kanserlerle ilişkisi bilinen varyasyonlardı. Mide kanseri olan 34 yaşındaki erkek olgunun tümör dokusundan çalışılan somatik mutasyon panelinde CHEK2 varyant allel fraksiyonu %38 saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş olup, periferik kandan yapılan çalışmada varyasyonun germline olduğu ortaya kondu. Tartışma: CHEK2 germline varyantlarının, meme kanseri başta olmak üzere farklı malignitelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada olguların %50'sinde rekürren varyasyonun (CHEK2:c.1556C>T) saptanması, populasyon çalışmalarında nadir olan bu varyasyonun Türk populasyonunda sık bir varyasyon olduğunu düşündürmekle birlikte, founder etki açısından değerlendirmek için daha geniş serilere ihtiyaç vardır. Meme kanseri açısından orta penetran bir gen olan CHEK2 geninde varyasyon saptadığımız olguların büyük kısmında aile öyküsü bulunması ve mide kanseri gibi nadir bir vakada da varyasyonun saptanması literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Bu çalışma CHEK2 geni ilişkili kanserlerde genotip-fenotip ilişkisine katkı amacıyla ve ayrıca tümör dokusunda VF'si yüksek saptanan varyasyonları germline değerlendirmenin önemini destekleyici olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: ailesel kanser sendromları, CHEK2, somatik mutasyon, germline mutasyon

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

Olgular ve herediter kanser panelinde tespit edilen varyantlar

Yaş/ Cinsiyet/Şehir	Tanı Yaşı	Tanı	Aile Öyküsü	Patoloji	Varyant
42/K/İstanbul	40	Meme ca	Baba: mide ca Hala: meme ca	Invaziv duktal karsinom	CHEK2:c.599T>C p.(Ile200Thr) Het BRCA1:c.5123C>T p.(Ala1708Val) Het
28/K/İstanbul	-	Sağlıklı	3 hala: meme ca	-	CHEK2:c.1556C>T p.(Thr519Met) Het
55/K/Bingöl	-	Sağlıklı	Abla: meme ca	-	CHEK2:c.1556C>T p.(Thr519Met) Het
46/K/Sivas	40	Meme ca	2. derece 4 akraba: meme ca 3. derece akraba: mide ca	Invaziv lobuler karsinom	CHEK2:c.1556C>T p.(Thr519Met) Het
50/K/İstanbul	47	Meme ca	-	Invaziv lobuler karsinom	CHEK2:c.721+3A>T
34/E/Ankara	33	Mide ca	Dede: mide ca	Adeno ca	CHEK2:c.320-2A>G

S-009 Birt–Hogg–Dubé Sendromu: Yedi Farklı Ailede FLCN Mutasyonları ve Klinik Heterojenite

Fatma Uğuzdoğan¹, Aslı Ece Solmaz¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Birt–Hogg–Dubé Sendromu (BHDS) bir tümör supresor olan FLCN (follikülün) genindeki mutasyonlarla oluşan, otozomal dominant kalıtılan nadir bir genodermatozudur. Klasik klinik bulgular; fibrofoliküloma/trikodiskoma gibi benign cilt lezyonları, multiple pulmoner kistler, spontan pnömotoraks ve renal tümörlerdir. Olguların %80’inden fazlasında bilateral ve multiple akciğer kistleri bulunur. Hastaların yaklaşık %30’unda multifokal ve rekürren olabilen renal tümörler gelişir. Kolorektal kanser, kolon polipleri, tiroid nodülleri, paratiroid adenomu, multiple lipomalar gibi bulgular da bildirilmiştir. BHDS yaşa bağımlı penetrans ve değişken ekspresyon göstermektedir. FLCN geninde 150’den fazla mutasyon tanımlanmış olup mutasyonların büyük bölümünü frameshift, nonsense ve splice site mutasyonlar oluşturmaktadır. Ekzon 11’deki polisitozin bölgesi hotspot bölge olarak kabul edilmekte ve etkilenen bireylerde en sık c.1285delC veya c.1285dupC mutasyonları bildirilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve Birt–Hogg–Dubé Sendromu tanısı alan yedi farklı aileyi genetik ve klinik olarak inceledik. Yedi probandin beşinde akciğerde multiple hava kistleri vardı. Beş hastada böbrekte kist ve/veya tümör mevcuttu. Birt–Hogg–Dubé Sendromunda özellikle kromofob ve onkositik/kromofob histolojik tipte renal tümörler daha sık olup hastalarımızda da onkositik/kromofob ve onkositik histolojide renal tümörler mevcuttu. Üç hastada fibrofoliküloma ve papül vardı. Bir hastada over kanseri, başka bir hastada paratiroid adenomu öyküsü bulunmaktaydı. Yedi ailede altı ayrı patojenik ve olası patojenik özellikte mutasyon tespit edildi. İki hastada aynı mutasyon bulundu; heterozigot FLCN c.476_479dup. Her iki hastada da cilt bulguları, multiple akciğer kistleri ortak olarak bulunurken renal kistler hastaların yalnızca birinde bulunmaktaydı. Yedi hastanın üçünde ekzon 6’da mutasyon saptandı. Bir hastada hotspot varyantlardan olan c.1285dupC varyantı saptandı. Altı varyantın tamamı (p.Glu70*, p.Ser87fs*8, p.Asp160Glufs*41, p.Gln167*, p.Tyr405Leufs*51, p.His429Profs*27) proteinde erken sonlanmaya yol açan özellikteydi. FLCN c.208G>T p.Glu70* varyantı daha önce literatürde bildirilmemişti. BHDS klinik, genetik ve fenotipik açıdan heterojen seyirli, malignite riski olan ve multidisipliner izlem gerektiren bir sendromdur. Yeni mutasyonların tanımlanması genetik spektrumun genişlemesi ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla hasta yönetimine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Birt–Hogg–Dubé Sendromu, FLCN, Fibrofolikülom, Pnömotoraks, Renal Hücreli Karsinom, Renal Kist

S-010 Khdak'ta CAPN5 ve CAPN13 Ekspresyonunlarının İncelenmesi

Nurdeniz Nalbant Bingöl¹, Ece Özdemir¹, Ece Tolgay¹, Prof. Dr. Elif Ülker Akyıldız¹, Prof. Dr. Şhime Gülsün Temel¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi

Amaç: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK), heterojen yapısı, metastaz potansiyeli ve tedaviye direnç mekanizmaları nedeniyle akciğer kanserine bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Kalpain ailesi kalsiyum bağımlı sistein proteazları olup hücre döngüsü, apoptoz, adezyon ve migrasyon gibi kritik biyolojik süreçlerde rol almaktadır. CAPN1 ve CAPN2'nin KHDAK ile ilişkisi daha önce gösterilmiş olmakla birlikte, CAPN5 ve CAPN13 hakkında veri sınırlıdır. Bu çalışmada, CAPN5 ve CAPN13'ün KHDAK'taki ekspresyon profilleri incelenmiş ve olası prognostik biyobelirteç veya terapötik hedef potansiyelleri değerlendirilmiştir. **Yöntem:** İlk olarak TCGA-LUAD veri seti üzerinden in silico analizler yapılmıştır. Klinik doğrulama aşamasında, KHDAK hastalarına ait FFPE tümör ve komşu normal doku örneklerinden RNA izole edilerek cDNA sentezlenmiş, RT-qPCR ile CAPN5 ve CAPN13 ekspresyon düzeyleri $\Delta\Delta C_t$ yöntemiyle hesaplanmıştır. Ayrıca yaş, evre, sigara öyküsü gibi klinik parametrelerle gen ekspresyon ilişkileri analiz edilmiştir. **Bulgular:** İn silico analizlerde CAPN5 ve CAPN13'ün akciğer adenokarsinomunda anlamlı ekspresyon artışı gösterdiği saptanmıştır. Primer akciğer adenokarsinomu hastalarına ait FFPE tümör örneklerinde CAPN5 ve CAPN13 düzeyleri normal akciğer dokularına kıyasla belirgin şekilde artmıştır. Hastaların yaş dağılımı çoğunlukla 61–80 yaş (%60) olup, bunu 41–60 yaş (%36), 21–40 yaş (%2) ve 81–100 yaş (%2) grupları izlemiştir. Tanı anındaki cinsiyet dağılımında erkekler baskındır (40 erkek, 15 kadın). Sigara öyküsü açısından 21–40 paket/yıl (16 hasta), 41–60 paket/yıl (14 hasta) ve ≥ 61 paket/yıl (3 hasta) gruplarında yoğunluk saptanmıştır. CAPN13 ekspresyonu 6 hastada >10 kat artış (ortalama 13.62), CAPN5 ise 7 hastada >10 kat artış (ortalama 34.54) göstermiştir. En dikkat çekici bulgu, CAPN5'in 41 ve 42 numaralı olgularda 95–655 kat artış göstermesidir; bu iki hasta klinik olarak benzer özelliklere sahip olup (erkek, ileri yaş, standart kemoterapi almış), CAPN5'in olası biyolojik önemini vurgulamaktadır. Klinik alt analizlerde, CAPN13 yüksekliği bazı sigara öyküsü olmayan veya tedavi almamış olgularda gözlenirken, CAPN5 artışı daha çok erkek, sigara öyküsü bulunan ve adjuvan/neoadjuvan tedavi almış hastalarda saptanmıştır. **Sonuç:** CAPN5 ve CAPN13'ün KHDAK'ta belirgin şekilde artmış ekspresyon göstermesi, bu genlerin tümör progresyonunda rol oynayabileceğini ve potansiyel prognostik biyobelirteçler ile terapötik hedefler olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, CAPN5, CAPN13, kalpain, biyobelirteç, RT-PCR

S-011 Kolorektal Kanserlerde Germline Genetik Analizlerin Tanısal ve Klinik Değeri

Ozan Vural¹, Yusuf Bahap¹, Mehmet Ali Ergün¹, Esta Tuğ¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

Kolorektal Kanserlerde Germline Genetik Analizlerin Tanısal ve Klinik Değeri Ozan Vural¹, Yusuf Bahap¹, Mehmet Ali Ergün¹, Esra Tuğ* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
*Corresponding author e-mail: esratug@gazi.edu.tr Giriş/Amaç: Kolorektal kanser, dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir. Kolorektal kanser etyolojisinin anlaşılması, özellikle genç bireyler arasında artış gösteren kolorektal kanser insidansının aydınlatılması açısından önemlidir. Olguların yaklaşık %10’unda germline mutasyonların etyolojide rol oynadığı bilinmektedir. Metod: Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’na 2023–2025 yılları arasında kolorektal kanser veya kolorektal polipozis öyküsü ile başvuran 96 hastanın klinik ve genetik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Yeni Nesil Dizileme yöntemiyle tek nükleotid varyantları (SNV) ve kopya sayısı değişiklikleri (CNV) analiz edilen olguların, SNV verileri bu çalışmada sunulmuştur. SONUÇ VE TARTIŞMA: Çalışmaya dahil edilen olguların (ortalama yaş: 57 yıl), 41’i kadın (%42.7), 55’i erkek (%57.3) idi. 15 hastada (%15,4) kolorektal kanser dışında sekonder bir kanser öyküsü mevcuttu. Soy geçmişlerinde 41 hastada (%42,7) en az bir birinci derece akrabada kolorektal kanser veya polipozis öyküsü vardı. Germline genetik test sonuçları, NCCN ” National Comprehensive Cancer Network” (Version 1.2025) kılavuzunda kolorektal kanser açısından klinik kanıt seviyesi yüksek kabul edilen 13 gen (APC, MLH1, MSH2, vb.) göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde 11 olgunun 7’sinde patojen (%7,3) ve 4’ünde olası patojen (%4,2) varyant tanımlandı. Malignite yatkınlığı ile ilişkili olduğu bilinen genlerdeki insidental bulgular ayrıca raporlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Herediter kanser, kolorektal kanser, polipozis

S-012 Çoklu Primer Tümörleri Olan Bir Ailede Klinik Bulgular Moleküler Tanıyı Yönlendiriyor

Hatice Gündoğan¹, Arda Çetinkaya¹

¹ Hacettepe Üniversitesi

Çoklu primer tümörlere sahip bireyler, Tıbbi Genetik ve Onkoloji kliniklerinde nadiren karşılaşılan ve bir bireyde senkron veya metakron olarak bir çok tümörün geliştiği durumları işaret etmektedir. Herediter kanser sendromlarının birçoğunda görülen bu durum özellikle Li-Fraumeni Sendromu gibi hastalıklarda yaygındır. Aile öyküsü ve klinik bulgular tanısal süreçte yönlendirici olmaktadır. 59 yaşındaki bir erkek, çeşitli tümör öyküleri nedeniyle Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuştur. 43 yaşında iken burun üzerinde skuamöz hücreli kanser nedeniyle tedavi gören kişide, 50 yaşında aynı bölgeden yapılan biyopsi sebase adenom olarak değerlendirilmiştir. Sonrasında ise 52 yaşında prostat adenokarsinomu için tedavi görmüştür. Ardından, 56 yaşında kolon adenokarsinomu saptanmış, bu tümörden yapılan immünohistokimyasal incelemelerde, MSH2 ve MSH6 genlerinde ekspresyon kaybı gözlenmiştir. Babasında da kolon ve skuamöz hücreli kanser bulunan probandin oğlu ise 8 yaşında glioblastoma multiforme nedeniyle kaybedilmiştir. Güçlü bir herediter kanser predispozisyonunu desteklemekte olan bu bulgular sonucu, proband herediter kanserlerle ilişkilendirilmiş 61 gen içeren bir yeni nesil dizileme paneli ile incelenmiştir. Genomize SEQ v16.7.9 platformunda kısa varyantlara yönelik yapılan incelemede sadece CHEK2 geninde klinik önemi bilinmeyen bir değişiklik saptanmıştır. Probandın ve aile öyküsünün şiddetle Lynch Sendromu'nu düşündürmesine karşın bu sendromla ilişkili bir gende kısa bir varyant saptanmamış olması nedeniyle analiz derinleştirilmiş ve kopya sayısı değişiklikleri incelenmiştir. Aynı platform üzerinde yapılan CNV analizinde MSH2 geninde 6.-8. ekzonlar arasında duplikasyon saptanmış, ardından yapılan MLPA testi ise MSH2 geninde 5.-8. ekzonlar arasında bir duplikasyon olduğunu doğrulamıştır. Bu ardışık ekzonlar duplikasyona uğramışlarsa da çerçeve kaymasına sebep olmamaktadır. Bu bulgular ile CHEK2 genindeki değişikliğin klinik açıdan önemsiz, MSH2 genindeki değişikliğin ise kişiye Lynch Sendromu tanısı koydurduğu sonucuna varılmıştır. Lynch Sendromu sıklıkla kolorektal ve endometriyal kanserlerle ilişkilendirilse de, Muir-Torre varyantında görülen cilt tümörleri ve prostat maligniteleri gibi daha az bilinen bulgular da sendromun heterojen klinik spektrumuna dahildir. Bu olgu, farklı organlarda gelişen tümörler ve cilt bulguları ile Muir-Torre varyantının klasik bir örneğini oluşturmaktadır. Bu çalışmada günümüzde kullanılan geniş kanser panellerinin sonucunda saptanan klinik önemi belirsiz varyantların önemi konusunda karar vermeden önce klinik bulgular sonucu beklenen fenotipe ve aile öyküsüne uyumluluğa dikkat edilmesinin doğru tanıya ulaşmakta büyük önemi olduğu gösterilmektedir. Bu açıdan kişilerin klinik ve moleküler bulgularını birlikte değerlendirebilecek bütüncül bir yaklaşımın büyük önemi bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lynch Sendromu, çoklu tümör, MSH2

S-013 Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndromes (MINAS): A Nine-Patient Series From a Hereditary Cancer Cohort

Nuh Altunoğlu¹, **Fatma Beyza Gider**¹, Abdalbaki Oğuz¹, Aslıhan Kiraz¹, Mevlüde İnanç², Munis Dündar¹

¹ Erciyes University Department Of Medical Genetics

² Erciyes University Department Of Medical Oncology

Background: The increasing utilisation of multi-gene cancer panels has led to the identification of individuals who carry pathogenic or likely pathogenic variants in more than one cancer predisposition gene. This phenomenon has been termed Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome (MINAS). The clinical implications of these multilocus combinations remain poorly understood. The present study identified nine MINAS cases within the context of the hereditary cancer cohort, emphasising genotype–phenotype correlations and potential management implications. **Case Series Description:** A retrospective review of hereditary cancer and clinical exome panels performed in our centre between 2021 and 2025 was conducted. Patients carrying ≥ 2 germline pathogenic/likely pathogenic variants in distinct cancer predisposition genes were classified as MINAS. A comprehensive data set was extracted from patient records, encompassing clinical data, family history, tumour types, and segregation analyses. A total of nine patients (aged between 18 and 86 years, median age 52) were identified as part of the study. Across all cases, 22 distinct variants were detected in genes including BRCA1, BRCA2, TP53, ATM, RAD50, BRIP1, MUTYH, POLE, FANCA, and FANCC. The most prevalent tumour types were breast (n=4), colorectal (n=3), lung (n=1), and gastric/lymphoma (n=1). Furthermore, 78% of patients exhibited a positive family history of malignancy. Several variant combinations demonstrated clear phenotypic associations. TP53 + MUTYH and ATM + FANCA carriers showed an earlier onset of multiple primary tumours, while RAD50 + BRIP1 + APC combinations were observed in cases of polyposis and gastrointestinal cancers. One patient with ATM/FANCA variants also exhibited a somatic EGFR exon 19 deletion in lung adenocarcinoma, suggesting a germline–somatic interplay in tumourigenesis. **Discussion and Conclusion:** This series constitutes one of the first detailed descriptions of MINAS cases from Turkey. The coexistence of defects in DNA repair and tumour suppressor pathways appears to contribute to more aggressive or multifocal cancer phenotypes. Recognition of MINAS is crucial for effective risk assessment, surveillance, and familial testing. Multigene interpretation should consider potential synergistic effects between co-occurring pathogenic variants rather than isolated single-gene analysis.

Keywords: MINAS, hereditary cancer, multigene testing, TP53, MUTYH

S-014 Birden Fazla Primer Malignite Öyküsü Olan Hastada NF1 ve CHEK2 Genlerinde Homozigot Varyantların Saptanması

Ayşenur Ersoy Karayumak¹, Şenol Demir², Esra Arslan Ateş³, Esra Dirimtekin¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Sbü Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş Birden fazla primer malignite öyküsü olan hastalarda kalıtsal kanser sendromları önemli bir araştırma alanıdır. Bu olgu sunumunda, farklı organlarda gelişen dört ayrı primer malignite ve metastaz öyküsü bulunan bir kadın hastada, kalıtsal kanser panelinde saptanan NF1 ve CHEK2 genlerindeki homozigot varyantlar paylaşılmaktadır. Yöntem Periferik kandan ZeeSan Lab-Aid® 824s Blood DNA izolasyon kiti kullanılarak yapılan DNA izolasyonu sonrası SOPHIA Custom Solution CHCS_C_V2 yeni nesil dizileme kiti ve Illumina NextSeq 500® sistemi kullanılarak paneldeki genlerin tüm ekzon ve ekzon-intron birleşim yerlerindeki varyasyonlar incelendi. Veriler Sophia DDM ile analiz edildi ve ilgili veritabanları ışığında sınıflandırıldı. Olgu 66 yaşındaki kadın hasta, birden fazla primer malignite öyküsü nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi. İlk kanser tanısı 62 yaşında mide/ampüller duodenal kanser olan hastanın mide biyopsisinde “yüksek derecede displazi gösteren villöz adenom zemininde gelişmiş adenokarsinom” saptandı. Aynı yıl Whipple operasyonu yapılan hastanın histopatolojik incelemesinde “periampüller/ampüller duodenal bölgede, tübülövilöz adenom zemininde gelişmiş grade 1 intramukozal adenokarsinom” izlendi. 64 yaşında yapılan lenf nodu biyopsisinde “meme kanser metastazı (ER+, PR-, c-erbB2-)” saptandı. 65 yaşında PET’te tutulum görülmesi üzerine yapılan tiroid biyopsisinde “papiller tiroid kanser, tall cell varyantı” tespit edildi. Aynı yıl meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılan hastanın patoloji raporu “infiltratif duktal kanser, ER+, PR-, c-erbB2-, Ki-67 %60” olarak raporlandı. 66 yaşında kemik iliği biyopsi yapılan hasta “Akut miyeloid lösemi (FAB M4)” tanısı almıştır. Hasta, tarafımızca hereditör kanser paneli ile değerlendirildi. NF1 (NM_000267) geninde homozigot c.7676-2A>G splice-site varyantı, CHEK2 (NM_001005735) geninde homozigot c.975+4_975+7del intronik varyantı saptandı. Her iki varyant da hem Clinvarda hem ACMG kriterlerine göre Patojenik olarak sınıflandırıldı. Sonuç Bu olgu, farklı organlarda gelişen çoklu primer maligniteler ve hematolojik neoplazi birlikteliğiyle dikkat çekmekte olup, NF1 ve CHEK2 genlerinde saptanan homozigot varyantların birlikte bulunması kanser predispozisyonunda olası digenik etkileşime işaret etmektedir. NF1 geni RAS/MAPK yolunu negatif regüle eden bir tümör baskılayıcı iken, CHEK2 DNA hasar yanıtı ve hücre döngüsü kontrolünde görev alan bir serin-treonin kinazdır. Bu iki genin eşzamanlı inaktivasyonu, hücre proliferasyonunun artışı ve DNA onarımının bozulmasıyla sonuçlanarak kümülatif onkogenik bir etki oluşturabilir. Bulgular, çoklu primer tümörlerin moleküler mekanizmalarında NF1–CHEK2 etkileşiminin rolünü düşündürmekte ve kalıtsal kanser sendromlarında digenik predispozisyon olasılığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: NF1, CHEK2, HOMOZİGOT

S-015 Pigmentten Platelete: Hermansky-Pudlak Sendromunda Genetik ve Klinik Spektrum

Edanur Bulut¹, Gözde Şahin², Hilmi Bolat¹

1 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

2 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Hermansky-Pudlak sendromu (HPS), okülokutanöz albinizm, kanama diyatezi ve bazı alt tiplerde pulmoner fibrozis, granümatöz kolit ve immün yetmezlik ile seyreden, nadir ve otozomal resesif geçişli bir sendromdur. Global prevalansı yaklaşık 1/1.000.000 – 9/1.000.000 arasında değişmektedir. Melanin pigmentasyonundaki azalma nedeniyle görme bozuklukları, açık saç ve deri rengi ile karakterizedir. Kanama diyatezi, trombosit dense granül eksikliğine bağlı olup kolay morarma, epistaksis ve cerrahi sonrası uzamış kanamalarla ortaya çıkar. Klinik tablo, genetik alt tipe göre değişkenlik gösterdiğinden tanı ve takip multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu bildiride, HPS tanılı ikisi kardeş üç olgunun klinik ve genetik özellikleri sunulurken, heterojen seyir ve izlemde dikkat edilmesi gereken sistemik bulgulara dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Göz bulguları, kanama diyatezi ve albinizm bulguları ile başvuran olgulara Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizi uygulandı. Sonrasında saptanan varyantın doğrulanması ve aile segregasyonu amacıyla Sanger Sekanslama yapıldı. **Olgular:** Aile 1 (Olgular 1–2): Kardeş olan 10 yaşındaki erkek ve 16 yaşındaki kız olgular, oküler albinizm nedeniyle yönlendirilmiştir. Her iki olguda nistagmus, hipopigmente fundus, optik disk solukluğu, koryoretinal atrofi saptanmış; erkek olguda ayrıca arka polar katarakt ve sağ gözde ekzotropiya, kız olguda ise sol gözde ekzotropiya izlenmiştir. Genetik incelemede her iki olguda HPS6 geninde (c.1054_1055del; p. Arg352GlyfsTer14) homozigot patojenik varyant saptanmıştır. Aile 2 (Olgular 3): Sekiz yaş kız olgu, ailesel HPS öyküsü nedeniyle değerlendirilmiştir. Nistagmus, fotofobi, azalmış görme keskinliği ve okülokutanöz albinizm bulgularına ek olarak, epistaksis, gingival kanama ve kolay morarma tariflemiştir. HPS1 geninde (c.972dup; p. Met325HisfsTer128) homozigot patojenik varyant saptanmıştır. **Sonuç ve Tartışma:** HPS, genetik alt tipe göre değişen fenotiple seyretilmektedir. BLOC-3 yetmezliği (HPS1, HPS4) olgularında sistemik komplikasyonlar ve pulmoner fibrozis daha sık görülürken, BLOC-2 yetmezliği (HPS3, HPS5, HPS6) genellikle daha hafif seyirlidir. HPS1 de patojenik varyant saptanan olgumuzda kanama diyatezi dikkat çekerken, HPS6 varyantı saptanan kardeşlerde sistemik tutulum izlenmemiştir. Bu nedenle, genetik alt tipin belirlenmesi, prognoz ve takip planlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hermansky-Pudlak sendromu, kanama diyatezi, albinizm

S-016 TPMT Gen Polimorfizminin Türk Toplumunda İncelenmesi

Rumeysa Atasay¹, Munis Dündar¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı

Tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) geni, tiyopürin grubu ilaçların metabolizmasında görev alan sitozolik bir enzimi kodlamaktadır. TPMT geninde görülen fonksiyon kaybına yol açan polimorfizmler, enzim aktivitesini azaltarak standart dozlarda uygulanan tiyopürinlere karşı miyelosüpresyon ve pansitopeni gibi ciddi hematolojik toksisitelerin gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle uluslararası farmakogenetik kılavuzlar tedavi öncesi TPMT genotiplendirmesini önermektedir. Bu çalışmada Türk popülasyonunda TPMT geninde görülen polimorfizmlerin geniş bir örnekleme değerlendirilmesi ve varyant sıklıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Toplam 2.528 bireye ait klinik ekzom dizileme verileri retrospektif olarak analiz edilmiş, güncel genomik veri tabanları kullanılarak TPMT geninin biyoinformatik incelemesi yapılmıştır. Analiz sonucunda toplam 92 tek nükleotid varyantı saptanmış, 82 bireyde (%3,34) bilinen TPMT alelleri tanımlanmıştır. En sık rastlanan varyantların TPMT*3C (c.719A>G) ve TPMT*3A (c.460G>A + c.719A>G) olduğu belirlenmiştir. Daha önce küçük örneklem ve sınırlı varyant analiziyle gerçekleştirilen çalışmaların aksine, bu çalışma geniş kohort boyutu ve tüm genin kapsamlı analiziyle Türk popülasyonundaki TPMT genetik çeşitliliğine ilişkin önemli veriler sunmaktadır. Elde edilen bulgular, tiyopürin grubu ilaçların bireyselleştirilmiş doz ayarlamalarına katkı sağlayarak kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının gelişimine ve tedavi güvenliğinin artırılmasına önemli bir zemin oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alel frekansı, farmakogenetik, genetik polimorfizm, tiyopürin ilaçları, tiopürin metiltransferaz, TPMT geni, yeni nesil dizileme

S-017 Bir Medulloblastom Olgusunda Dual Genotip: Kanser Yatkınlık Sendromu & Metabolik Hastalık

Esmâ Kavlıoğlu¹, Ayşe Burcu Doğan Arı², Selma Çakmakçı³, Esra Kılıç², Aynur Küçükçongar Yavaş⁴,
Büşranur Çavdarlı¹

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

⁴ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Giriş: Medulloblastom, çocukluk çağının en sık malign beyin tümörüdür ve genetik olarak oldukça heterojendir. SHH, WNT ve TP53 gibi sinyal yollarını etkileyen kalıtsal mutasyonlar başta olmak üzere, çeşitli genetik ve metabolik bozukluklar tümör gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Bu olguda, Gorlin sendromuna ek olarak L-2-hidroksiglutarik asidüri (L2HGA) tanısı alan bir hasta sunulmaktadır. Olgu: Dört buçuk yaşındaki erkek hastada, doğuştan itibaren mevcut makrosefali ve ailede akraba evliliği öyküsü mevcuttur. Takiplerinde posterior fossada kitle saptanması üzerine yapılan cerrahi sonrası patolojik tanı Grade 4 medulloblastom olarak raporlanmıştır. Medulloblastom tanısı, iskelet bulguları (servikal vertebralarda segmentasyon ve füzyon anomalileri, bazı kostalarda füzyon ve köprüleşme görünümü) ve annesinde odontojenik kist öyküsü bulunması nedeniyle Gorlin sendromu öntanısı düşünülmüş, ailesel kanser panelinde PTCH1 geninde heterozigot patojenik varyant [PTCH1(NM_000264.5):c.332_333del(p.Ala111Valfs*28)] saptanmıştır. Postoperatif kontrol MR’larında rezidü kitleye ek olarak bilateral dentat nükleus ve striatal bölgelerde sinyal artışları izlenmiş, bu bulgular üzerine metabolik hastalık araştırılmıştır. İdrar organik asit analizinde 2-hidroksiglutarik asit atılımı belirgin yüksek bulunmuş, klinik ekzom dizilemede PTCH1 varyantına ek olarak L2HGDH geninde homozigot muhtemel patojenik varyant [L2HGDH(NM_024884.3):c.528G>T(p.Glu176Asp)] saptanarak L-2-hidroksiglutarik asidüri tanısı konmuştur. Sonuç: Bu olgu, medulloblastomun en iyi tanımlanmış genetik etiyolojilerinden biri olan Gorlin sendromuna sahip bir çocukta, ek olarak L2HGA tanısının konduğu nadir bir örnektir. PTCH1 mutasyonları SHH sinyal yolunu aktive ederek medulloblastom gelişimine yol açmaktadır. L2HGA’da biriken onkometabolit L-2-hidroksiglutaratın DNA ve histon metilasyon dengesini bozarak medulloblastom dâhil çeşitli beyin tümörlerine yatkınlık oluşturduğu da literatürde bildirilmiştir. Her iki genetik bozukluğun aynı hastada saptanması, tümör gelişiminde farklı moleküler mekanizmaların bir arada etkili olabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: medulloblastom, PTCH1, L2HGDH, metabolik hastalık

S-018 Germline Patojenik Alk Varyantı Saptanan Prenatal Nöroblastoma Olgusu: Vaka Sunumu ve Genetik Bulguların Değerlendirilmesi

Fevziye Urcu Topcu¹, Aslı Ece Solmaz¹, Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Nöroblastoma, çocukluk çağının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümörüdür ve olguların bir kısmı germline veya somatik ALK gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Prenatal dönemde saptanması oldukça nadirdir. Doğum öncesi dönemde patojenik ALK varyantlarının tespiti, tümör gelişiminin erken basamaklarını ve genetik danışmanlık açısından önemli veriler sunar. 26 yaş G1P0A0 19. gebelik haftasında yapılan rutin fetal ultrasonografi sırasında sağ adrenal bölgede kistik 9x5 mm kitle tespit edilmesi üzerine tarafımıza yönlendirilen hastada ön tanı olarak prenatal nöroblastoma düşünüldü. Amniyosentez örneğinden çalışılan karyotip ve mikroyarray testlerinin normal saptanması üzerine yapılan hedefe yönelik yeni nesil dizileme analizinde ALK geninde heterozigot c.3824G>A (p.Arg1275Gln) varyantı saptandı. Bu varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır. ALK geni ailesel ve sporadik nöroblastoma olgularında aktivasyon mekanizması ile ilişkilendirilmiştir. Klinik ile uyumlu eşlik eden başka patojenik varyant saptanmamış olup ebeveynler sagregasyona alınmıştır. Hasta halen klinik izlem altında olup metastatik hastalık bulgusu izlenmemektedir. Bu olgu, nöroblastomanın prenatal ve erken postnatal değerlendirmesinde moleküler tanısal yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Prenatal dönemde saptanan bir tümörde ALK p.Arg1275Gln varyantının tanımlanması, risk değerlendirmesi, izlem planlaması ve aileye yönelik genetik danışmanlık açısından büyük önem taşımaktadır. ALK-ilişkili nöroblastomanın erken tanınması, kişiselleştirilmiş klinik yönetim ve olası rekürrens riski hakkında bilgilendirme açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nöroblastoma, ALK, Prenatal tanı, p.Arg1275Gln, Onkogenetik

S-019 Meme Kanserinde ESR1 Varyantlarının Ctdna Tabanlı Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Alper Baysal¹, Alp Peker¹, Burcu Çakar², Erhan Gökmen², Aslı Ece Solmaz¹, Haluk Akın¹, Asude Alp Durmaz¹, Ayça Aykut¹

¹ Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik A.b.d.

² Ege Üniversitesi Tıbbi Onkoloji B.d.

Giriş: Likit biyopsi, kanser tanısı ve takibinde non-invaziv bir yöntem olarak dolaşımdaki tümöral DNA (ctDNA), RNA veya diğer biyobelirteçlerin analizini içerir. Bu yöntem, hastalığın erken tanısı, minimal rezidüel hastalığın izlenmesi ve tedaviye dirençle ilişkili gen varyantlarının belirlenmesinde önemli bir araçtır. Özellikle östrojen reseptörünü kodlayan ESR1 geninin ligand bağlanma bölgeleri gibi kritik fonksiyonel alanlarda izlenen varyantlar, meme kanserinde endokrin tedavi direncinin temel nedenleri arasında yer almaktadır. Aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda somatik olarak ortaya çıkarak ESR1 geninde fonksiyonel değişimlere sebep olan bazı varyantlar, östrojen bağımsız reseptör aktivasyonu sağlar ve anti-östrojen ajanlara (tamoksifen, fulvestrant vb.) yanıtızlıkla sonuçlanabilir. Metot: Çalışmamızda, onkoloji departmanından Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilen 96 metastatik meme kanseri olgusuna ait likit biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların periferik kan örneklerinden ctDNA izole edilmiş, AVENIO Tumor Expanded Panel kiti ile hibrid yakalama yöntemi uygulanmış ve analizler Illumina NextSeq 500/550 cihazında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen somatik varyantlar, Navify Mutation Profiler yazılımı kullanılarak ASCO, AMP ve ASCR medikal kılavuzları doğrultusunda sınıflandırılmıştır. Bulgular: Çalışma grubundaki 96 metastatik olgunun 88'i (%91,7) hormon reseptör pozitif olarak belirlenmiştir. ESR1 varyantlarının tamamı bu hormon reseptör pozitif alt grupta saptanmış olup, 13 hastada (%14,7) klinik olarak anlamlı ESR1 değişimi tespit edilmiştir. En sık gözlenen varyantlar, endokrin tedavi direnciyle ilişkili Y537S, D538G ve E380Q amino asit değişimlerini içermektedir. Bu varyantların, metastatik seyir, nüks veya hastalık progresyonu ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Sonuç: Somatik ESR1 varyantlarının tespiti, özellikle metastatik olgularda tedaviye yanıtın izlenmesi ve selektif östrojen reseptör düzenleyiciler (SERD) ya da elacestrant gibi yeni nesil oral SERD ajanlarının klinik kullanım için değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bulgularımız, rutin likit biyopsi panellerinde ESR1 varyantlarının izleminin kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini güçlendireceğini, ayrıca nüks veya metastaz izleminde yol gösterici olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, likit biyopsi, ctDNA

S-020 Ngs Tabanlı CNV Analizinde PALB2 Geninde Heterozigot Delesyon Saptanan Bir Olgu

Ceren Deniz Ceylan¹, Merve Saka Güvenç¹, Fethiye Esenkaya¹, Umut Çakıroğlu², Altuğ Koç¹, Taha Reşid Özdemir¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

PALB2 geni, kromozom 16p12.2 bölgesinde yer alan, DNA çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla onarımı sırasında BRCA2 ve BRCA1 ile etkileşime girerek genomik stabilitenin korunmasını sağlar. Birçok çalışma, PALB2 geninde patojenik varyant taşıyanlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Biz bu çalışmamızda BRCA1/2 dışı kalıtsal meme kanseri olgularında, DNA onarım mekanizmasında görev alan PALB2 geninin klinik önemine dikkat çekmeyi ve NGS (Yeni Nesil Dizileme) tabanlı CNV (kopya sayısı değişikliği) analizinin kopya sayısı değişimi varyantlarını saptanmadaki rolünü vurgulamayı amaçladık. Olgumuz 60 yaşında meme kanseri tanısı almasının ardından herediter kanser sendromlarına yönelik tetkik edilmesi için kliniğimize yönlendirilmişti. Ailesinde birden çok kuşakta pek çok farklı kanser öyküsü mevcuttu. Klinik genetik değerlendirmesinin ardından herediter kanser yatkınlık sendromlarına yönelik NGS tabanlı çoklu gen paneli çalışması planlandı. Olgudan alınan periferik kan örneğinden genomik DNA izolasyonu yapıldı. Herediter kanser yatkınlık sendromlarına yönelik NGS tabanlı çoklu gen paneli çalışıldı. NGS verileri biyoinformatik olarak değerlendirildi; CNV analizi gerçekleştirildi. Analiz sonucunda panel içeriğindeki genlerde bilinen patojenik/olası patojenik tek nükleotid değişimi ve/veya küçük insersiyon,delesyon, duplikasyon saptanmadı. NGS tabanlı gerçekleştiren CNV analizinde ise PALB2 geninde ekzon 11’de heterozigot delesyon saptandı. Saptanan delesyon MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) yöntemi ile doğrulandı. PALB2 geninde gözlenen bu delesyon, genin fonksiyon kaybına (loss-of-function) yol açarak DNA çift zincir kırıklarının onarımını bozan bir değişikliktir. Literatürde benzer varyantların patojenik olarak sınıflandırıldığı ve elde edilen bu sonucun kalıtsal meme/over kanseri predispozisyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu olgu sunumu ile BRCA1/2 dışı kalıtsal meme kanseri olgularında, DNA onarım mekanizmasında görev alan PALB2 geninin klinik önemine dikkat çektik ve NGS tabanlı CNV analizinin kopya sayısı değişimi varyantlarının saptanmasındaki rolünü vurguladık. PALB2 geninde saptanan heterozigot ekzon 11 delesyonu, kalıtsal meme kanseri predispozisyonu açısından klinik olarak anlamlı (patojenik) bir bulgu olarak değerlendirildi. NGS tabanlı analizlerde CNV değerlendirmesinin analize dahil edilmesi, büyük delesyonların da tespit edilmesini sağlayarak tanısal verimliliği artırmaktadır. Elde edilen bulguların, bu hasta grubunda genetik danışmanlık, aile taraması ve kişiselleştirilmiş tarama protokollerinin planlanması açısından önem taşıdığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, CNV, PALB2

S-021 BAP1 Geni Patojenik Varyantı Saptanan Bir Kolon Kanseri Olgusu

Veyssel Atasoy¹, Özge Özer Kaya¹, Feyza Altunbaş Yalabık¹, Cengiz Yılmaz², Altuğ Koç¹, Taha Reşid Özdemir¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji

BAP1 tümör predispozisyon sendromu (TPDS), BAP1 genindeki germline patojenik varyantlardan kaynaklanan, otozomal dominant geçişli bir kanser yatkınlık sendromudur. Bu sendrom temel olarak uveal melanom, malign mezotelyoma, kutanöz melanom ve renal hücreli karsinom gibi malignitelerle karakterizedir. Bununla birlikte, farklı kanser türlerinin de (hepatosellüler karsinom, meme kanseri, kolon kanseri, akciğer adenokarsinomu vb.) TPDS sendromuyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Olgu sunumumuzda, kolon kanseri tanısıyla tıbbi genetik polikliniğine yönlendirilen vaka üzerinden BAP1-TPDS'nin değişken fenotipik özellikleri tartışılmaktadır. Olgumuz 50 yaşında olup yedi yıl önce kolon kanseri tanısı almıştır. Olgu merkezimizdeki tıbbi genetik polikliniğine başvurdu. Olgunun aile öyküsünde babasının uveal melanom tanısı nedeniyle opere olduğu, erkek kardeşinin akciğer kanseri nedeniyle ex olduğu ve kız kardeşinin de kolonda polipler nedeniyle polipektomi olduğu bilgileri öğrenildi. Olgudaki kanser öyküsü ve aile öyküsü nedeniyle olgudan hereditör kanser NGS paneli ve MLPA testleri çalışıldı. Hereditör kanser panelinde olgumuzda BAP1 geninde c.376-1G>A varyantı heterozigot olarak saptandı. Varyant ACMG kriterlerince patojenik olarak sınıflandırıldı. Olgumuzun aile öyküsündeki özellikler ve BAP1 geninde saptanan varyant olgumuzun BAP1-TPDS ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Sendromun temel maligniteleri arasında yer alan uveal melanomun aile öyküsünde bulunması ve olgumuzda saptanan varyantın patojenik olarak değerlendirilmesi, ailedeki diğer kanserlerin (akciğer, kolon) de bu sendromun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Vakamız üzerinden, BAP1-TPDS'nin bilinen kanserlerin yanı sıra farklı malignitelere de yatkınlık oluşturabileceğini ve aile öyküsünün sendromik bir durumdan şüphelenmede ne kadar kritik olduğunu vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: BAP1, BAP1-TPDS, Kolon kanseri, Üveal Melanom

S-022 Analysis of the Variant Spectrum in the Liquid Biopsy Panel

Pelin Ercoskun¹, Aynur İslamova¹, Esma Nur Konur Akbaş¹

¹ Başakşehir Çam Ve Sakura City Hospital

Liquid biopsy is a more sensitive approach in oncology and is increasingly used for cancer molecular profiling. Since liquid biopsies are less invasive than tissue biopsies, they are easier to use clinically. They also facilitate repeated biopsy sampling and real-time molecular profiling of cancer tissue. The present study encompassed 57 oncology patients who presented at our clinic. The liquid biopsy panel was performed using the Oncomine Precision Assay on the Genexus System (Thermo Fisher Scientific), on the patients' samples. Of the patients included in the study, 38 had non-small cell lung cancer, 6 had colorectal cancer, 3 had breast cancer, 4 had hepatobiliary system cancers, and 6 had other cancers, including sarcomas. The study identified 12 single nucleotide variants (SNVs) in the TP53 gene, five SNVs in the PIK3CA gene, three exon 19 deletions and one SNV in the EGFR gene, five SNVs in the KRAS gene, and one SNV each in the RET, PTEN, and CTNNB1 genes. Additionally, copy number increases were detected in the EGFR, PIK3CA, AR, and FGFR1 genes. Of the 38 KHDAC patients who applied to our clinic, 17 received results containing oncogenic mutations, as did 4 of the 6 patients diagnosed with colorectal cancer and 2 of the 3 breast cancer patients. However, we were unable to detect oncogenic variants in patients diagnosed with hepatobiliary system cancer. In conclusion, liquid biopsy is a highly effective method that should be used in treatment planning, particularly for patients with non-small cell lung cancer and colorectal cancer. Consequently, this method will persist in its indispensable role for early diagnosis and prognosis determination, predicting response to treatment, and managing personalized therapies.

Anahtar Kelimeler: Liquid biopsy Lung cancer Colorectal cancer

S-023 TSC2 Geninde Novel Heterozigot Varyant: Ailesel Tüberoskleroz Olgu Sunumu

M.erencan Çiter¹, Esra Arslan Ateş¹, Mustafa Özen¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Tüberoskleroz (TSC), beyin, cilt, kalp, böbrekler ve akciğer dahil olmak üzere birçok sistemde hamartomlarla karakterize, otozomal dominant kalıtmıli multisistemik bir hastalıktır. Tüberoskleroz epilepsi, öğrenme güçlükleri, davranış sorunları, renal yetmezlik, kardiyak rabdomyom, pulmoner lenfanjiyomiyomatozis, renal anjiyomiyolipom ile karakterize olup klinik bulgulardan TSC1 veya TSC2 genlerindeki heterozigot patojenik varyasyonlar sorumludur. Tarafımıza epilepsi nedeniyle yönlendirilen 10 yaş kız hasta, İlk kez 5 yaşında başlayan, 1 dakikadan kısa süren el ve ayakta kasılma şeklinde nöbet tariflemektedir. Son nöbeti 2 yıl önce olan hasta, kepra ve tegretol kullanmaktadır. Ayrıca doğumdan itibaren var olduğunu ifade ettiği tüm yüzde, vücutta ve ekstremitelerde çok sayıda, açık renkli cilt lezyonlarının boyutunda ve sayısında artış tariflenmiyor. Miadında, uzamış doğum eylemi nedeni C/S ile 3500g doğan hastanın prenatal ve neonatal öyküsünde özellik bulunmamaktadır. Gelişim basamaklarında gerilik tariflenmedi. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan hastanın ailesinde nöbet öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boy:135cm (16.6p), vücut ağırlığı:30kg (20.61p), baş çevresi:52cm(22.6p), dar alın, sinofriz, dar palpebral aralık, büyük kulak, kısa filtrum, mikrognati, kubbe damak, en büyüğü sol gluteal bölgede 5x2cm olmak üzere tüm vücutta yaklaşık 15 tane hipopigmente makül, ayakta bilateral sandal gap, bilateral 5. ayak parmağında klinodaktili mevcuttu. Kranial MR’da kortikal tüber uyumlu görünüm, kalsifik subependimal nodül izlenmiştir. EEG’de sağ sentro-temporal bölgede, uykuda sıklığı artış izlenen diken-dalga paroksizmlerinin varlığını göstermektedir. TSC ön tanısıyla TSC1 ve TSC2 dizi analizi yapılan olguda TSC2 geninde heterozigot c.481+4_481+7del (NM_000548.5) varyasyonu saptandı. Bu varyasyon daha önce literatürde ve populasyon veritabanlarında bildirilmemiş olup In silico tahmin araçlarında varyasyonun splice’ı bozduğu öngörülmekteydi. Annenin muayenesinde 2 tane hipopigmente makül izlenilmiş olup çalışılan segregasyon analizinde aynı varyasyonu heterozigot olarak taşıdığı saptandı. Bu varyasyon ACMG kriterlerine göre “Olası Patojenik” olarak değerlendirilerek Tüberoskleroz ile ilişkilendirildi. Tüberoskleroz literatürde tam penetrans ve değişken ekspresivite ile bildirilmiş olup hastamız ve annesinde görülen fenotipik değişiklikler değişken ekspresivite ile açıklanabilmekte ve bu durum literatürü desteklemektedir. Olgumuz, TSC2 geninde novel varyant saptanması ve aile içinde farklı fenotiplerin görülmesi nedeniyle literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Tüberoskleroz , TSC2, novel varyant

S-024 Nörofibromatozis-1 Nedeniyle Yönlendirilen Hastalarda NF1-MLPA Analizi ile Kopya Sayısı Değişikliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Öznur Kaya Günes¹, Hanife Saat¹, Elifcan Taşdelen¹, Esmâ Ertürkmen Aru¹, Haktan Bağış Erdem¹
¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç Nörofibromatozis tip 1 (NF1), çok sayıda café-au-lait makülü, intertriginöz çillenme, kutanöz nörofibromlar ve multisistemik tutulumla eşlik eden değişken fenotipik özelliklerle tanımlanmış otozomal dominant kalıtılan bir genetik hastalıktır. Hastalarda malign periferik sinir kılıfı tümörleri, feokromasitoma, optik ve non-optik gliomlar, artmış meme kanseri riski, JMML benzeri myeloid neoplaziler gibi malignite ilişkili kliniklere yatkınlık olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada NF1 ön tanısıyla Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'ne yönlendirilen hastalarda MLPA (multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu) tetkikinin tanısal katkı oranını belirlemek, saptanan kopya sayısı değişikliklerinde genotip-fenotip korelasyonu açısından vakaların literatürle kıyaslanması hedeflenmiştir. Gereç ve Yöntem NF1 ön tanısıyla Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'ne yönlendirilen 103 hasta için periferik kandan DNA izolasyonu sonrasında MRC-Holland P081/P082 kitleri kullanılarak MLPA yöntemi ile NF1 geni delesyon/duplikasyon analizi gerçekleştirilmiştir. 13 hastada kopya sayısı değişikliği tespit edilmiş olup, dört hastada tüm ekzonları içeren delesyon, beş hastada multi-ekzonik delesyon, bir hastada tek ekzon delesyonu ve yine bir hastada intronik delesyon saptanmıştır. Ek olarak bir hastada tek ekzon duplikasyonu ve yine bir hastada multi-ekzonik duplikasyon tespit edilmiştir. Saptanan değişiklikler dizi analizi ve NGS panellerinde CNV analizi, moleküler karyotipleme gibi ortogonal tekniklerle doğrulanmıştır. Sonuç NF1 tanısında MLPA ile tüm gen ve ekzon(lar) düzeyinde kopya sayısı değişikliği tespit etme oranının (%12), literatürde bildirilen pozitiflik oranlarıyla benzer olduğu görülmüştür. Bir hastada patojenik tek nükleotid değişikliği sebebiyle MLPA analizinde kopya sayısı değişikliği görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalarda tespit edilen kopya sayısı değişiklikleri mevcut klinik verilerle genotip-fenotip korelasyonu açısından literatürde bildirilen vakalarla kıyaslanarak değerlendirilmiştir. NF1 genetik tanısında MLPA tetkikinin ek katkısına ve analiz süreçlerine dikkat çekmek amacıyla bu çalışma sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, MLPA, kopya sayısı değişiklikleri

S-025 Genotipten Fenotipe: VHL Gen Varyantlarının Değişken Klinik Yansımaları - Tek Merkez Deneyimi

Cisem Cınar¹, Ceren Alavanda²

¹ Sbü. Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd

Giriş-Amaç: Von Hippel–Lindau (VHL) sendromu, kromozom 3p25.3 bölgesinde yer alan VHL genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen, otozomal dominant kalıtılan nadir bir tümör yatkınlık sendromudur. Hipoksiye yanıt mekanizmasının bozulması, hücre proliferasyonunun kontrolsüz artışına ve çoklu organ tutulumuna yol açar. Sendrom genellikle genç erişkin dönemde ortaya çıkar ve hemanjiyoblastom, feokromositoma, nöroendokrin tümörler, böbrek ve pankreas kistleri ile renal hücreli karsinom gibi farklı neoplastik oluşumlarla karakterizedir. Çalışmamızda, VHL geninde olası patojenik varyant saptanan dört aileye ait dokuz olgunun genotip–fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi ile gebelik döneminde genetik danışma gereksiniminin incelenmesi amaçlanmıştır. **Materyal-Metot:** Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası üç olguda VHL geninin tüm ekzonlarının ve ekzon-intron bağlantılarının dizilemesi, dört olguda ise bilinen varyant analizi yapılmıştır. Over kanseri tanısı ile yönlendirilen olguda ise ‘Ailesel Kanser Paneli’ kapsamında yer alan genlerin tüm ekzonik bölgeleri ve ekzon–intron bağlantıları analiz edilmiştir. Elde edilen varyantlar ACMG güncel kriterlerine göre sınıflandırılmış ve Franklin, ClinVar, HGMD veri tabanları referans alınarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Olguların yaş aralığı 6 ile 61 arasında değişmektedir. Klinik olarak feokromositoma (bir olgu), serebellar hemanjiyoblastom (dört olgu) ve over low-grade seröz karsinom (bir olgu) tanıları saptanmıştır. Yapılan analizlerde VHL geninde c.210del (p.Glu70Aspfs*89), c.599G>T (p.Arg200Leu) ve c.593T>G (p.Leu198Arg) olmak üzere toplam üç olası patojenik heterozigot varyant tespit edilmiştir. c.210del varyantı tespit edilen iki aileden toplam yedi olgunun dördünde hemanjioblastom gözlemlenmiştir. 10 yaşında feokromositoma tanısı alan ve 20 haftalık gebeliği bulunan olguda c.593T>G (p.Leu198Arg) heterozigot varyant saptanmış, prenatal danışma süreci yürütülmüştür. Over seröz karsinom tanılı olguda ‘Ailesel Kanser Paneli’nde yalnızca VHL geninde c.599G>T (p.Leu198Arg) heterozigot varyant tespit edilmiş olup CNV analizi yapılamadığından ek olarak planlanan BRCA1/2 MLPA analizi normal bulunmuştur. **Tartışma-Sonuç:** Aile öyküsü pozitif bireylerde aynı varyantın saptanması kalıtsal geçişi desteklerken, aynı varyantın farklı yaşlarda klinik bulgu vermesi değişken ekspresiviteyi göstermektedir. Bu çalışma, VHL varyantlarının yaş, organ tutulumu ve gebelik gibi klinik durumlarda değişken fenotipik yansımalar gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, genetik danışmanın erken tanı, aile taraması ve üreme planlaması süreçlerinde multidisipliner yaklaşımla yürütülmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, VHL sendromu ile over seröz karsinom birlikteliği daha önce literatürde bildirilmemiş olup, bu durum çalışmamızla literatüre kazandırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Von Hippel - Lindau, klinik heterojenite, genetik danışma, VHL

S-026 Herediter Kanser Panellerinde Somatik Klonalite Tuzağı: TP53 Örneği

Elif Bulut Avcı¹, Mehmet Kocabey¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, tıbbi Genetik Anabilim Dalı, izmir

Giriş: TP53 gen varyantları, hem herediter kanser sendromları (örneğin Li-Fraumeni sendromu) hem de somatik mutasyonlarla ilişkilidir. Özellikle hematolojik klonal proliferasyon (myelodisplastik sendrom vb.) varlığında kan örneğiyle yapılan genetik testlerde germline–somatik köken ayrımı zorlaşmakta ve ek testlerle doğrulama gerekmektedir. Olgu Sunumu: Kolonda polipler ve akciğer kanseri tanısıyla tetkik edilen 59 yaşındaki erkek hastanın periferik kan örneğine uygulanan herediter kanser panelinde TP53 geninde iki farklı varyant (c.818G>A, p.Arg273His allel fraksiyonu: %38 ve c.731G>A, p.Gly244Asp allel fraksiyonu: %34) saptanmıştır. Her iki varyantın da güncel kılavuzlara göre bilinen patojenik varyantlar olduğu görüldü. İki farklı varyant çıkması, allel fraksiyonlarının sınırda olması ve olgunun fenotipik-ailesel bulgularının Li-Fraumeni sendromu ile uyumlu olmaması nedeniyle validasyon çalışmaları yapılması planlandı. Bu süreçte olgunun myelodisplastik sendrom tanısı da alması, bu varyantların germline olmayıp hematopoetik kökenli (somatik) olabileceği şüphesini doğurdu. Bu nedenle varyantların kökenini belirlemek amacıyla farklı dokulardan elde edilen (tükürük ve saç kılı) DNA örneklerinden Sanger dizileme ile validasyon testi yapılmıştır. Tükürük DNA’sında yalnızca c.818G>A, p.Arg273His varyantı saptanırken, saç DNA’sında ise hiçbir varyant saptanmamıştır. Olgunun kardeşine yapılan tetkikte de herhangi bir patojenik varyant saptanmamıştır. Tartışma: Periferik kan örneklerinde saptanan TP53 varyantlarının germline karakterli olduğunun varsayılması yanlış sonuçlara yol açabilir. Literatürde klonal hematopoez durumlarında yaklaşık %10-%40 oranda yanlış pozitiflikler saptanmıştır. Yeni nesil dizileme analizinde varyant kalite skorlarının yüksek olması da orijinal materyaldeki somatik mozaizmi ekarte etmekte faydalı olmamaktadır. Bu tip durumlarda tükürük (değişken olmakla beraber ortalama %20 oranında lenfosit kontaminasyonu içerdiği için) kullanımı önerilmemektedir. Nitekim bizim olgumuzda iki varyantın birisinin (p.Arg273His) saptanmış olması bu örneklerin hatalı sonuç potansiyelini yansıtmaktadır. Bu nedenle lenfosit içermeyen dokuların (örneğin kültüre fibroblast veya saç kılı DNA’sı) kullanılması önerilmektedir. Sonuç: Olgumuzda TP53 geninde saptanan çift varyantın, saç DNA’sında bulunmaması nedeniyle germline olmadığı ve somatik orijinli olduğu saptanmıştır. Bu olgu, yeni nesil dizileme testlerinde tespit edilen tüm değişimlerin mutlaka klinik uyum açısından değerlendirilmesi gerektiğini, beklenmedik durumlarda validasyon testlerinin planlanmasının önemini yansıtmaktadır. Doğrulama çalışmalarında uygun örnek seçimi ve özellikle tükürük kullanımında dikkatli olunmasının önemini vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: TP53, Germline, Somatik, Klonal Hematopoez, Saç DNA’sı, Saliva

**S-027 Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) Tanılı 20 Hastanın Klinik ve Moleküler Özellikleri:
Tek Merkez Deneyimi**

Züleyha Aytürk Sarğın¹, Alper Gezdirici¹, Tuna Eren Esen¹

¹ Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1, OMIM #131100), endokrin ve endokrin dışı tümörlerle karakterize, otozomal dominant kalıtım paternine sahip bir sendromdur. Klinik olarak peptik ülser, diyare ve Zollinger–Ellison sendromu gibi gastrointestinal bulguların yanı sıra; endokrin sistemde paratiroid adenomları, pankreatik adacık hücreli tümörler, adrenokortikal adenomlar, prolaktinomlar, glukagonomlar, insülinomlar ve VIPomalar görülebilir. MEN1 sendromu, DNA onarımı, hücre döngüsü kontrolü ve transkripsiyonel düzenlemede görev alan tümör baskılayıcı MEN1 geninin (OMIM #131100) germline inaktivasyonu sonucu gelişir. Bu moleküler bozukluk, farklı endokrin dokularda tümör gelişimine yatkınlık oluşturur ve klinik seyirde belirgin değişkenliğe yol açar. Pankreatik nöroendokrin tümörler, hem hormonal aktiviteye bağlı komplikasyonlar hem de metastatik potansiyelleri nedeniyle MEN1’e bağlı mortalitenin başlıca nedenini oluşturur. Materyal - metod Çalışmaya, 2021–2025 yılları arasında çeşitli endokrin bozukluklar nedeniyle multiple endokrin neoplazi paneli (AIP, BAP1, CASR, CDC73, CDKN1B, EPAS1, FH, FLCN, KIF1B, MAX, MEN1, NF1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, VHL, EGLN1, TMEM127) çalışılmış hastalar arasından, MEN1 geninde muhtemel patojenik veya patojenik varyant saptanan 20 hasta dahil edildi. Bu hastalarda 14 farklı varyant belirlenmiş olup bunların 12 tanesi daha önce literatürde bildirilmemiş (novel) varyantlardır. Tüm olgularda paratiroid adenomları ve hiperparatiroidizm bulunmaktaydı. Ayrıca, sekiz hastada hipofiz adenomu ve iki hastada pankreas adacık hücreli tümör saptandı. Sonuç: Sporadik hiperparatiroidizm olgularında MEN1 sendromunun sıklıkla gözden kaçırılması nedeniyle, pozitif aile öyküsü olmasa dahi yineleyen veya çok bezli (multiglandüler) hiperparatiroidizm ile başvuran tüm hastalarda MEN1 gen inaktivasyonu akılda tutulmalıdır. Onikisi yeni olmak üzere 14 farklı MEN1 varyantının tanımlanması, mevcut mutasyon spektrumunu genişletmekte ve olası genotip–fenotip korelasyonlarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Kapsamlı NGS tabanlı genetik testler daha erken tanıyı ve iyileştirilmiş yönetim stratejilerini kolaylaştırır. Endokrinologlar, cerrahlar ve genetik uzmanlarını içeren multidisipliner yaklaşım, MEN1 ile ilişkili tümörlerin optimal yönetimi ve erken saptanması için esastır. Yeni varyantların keşfi, doğru tanı ve yaşam boyu izlemin sağlanması açısından geniş kapsamlı genetik taramanın önemini vurgulamaktadır. Yeni tanımlanan bu varyantların klinik önemini ve patojenitesini daha iyi belirlemek için daha geniş hasta kohortlarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MEN1, hiperparatiroidi, neoplazi

S-028 Triple Negatif Meme Kanseri Hastalarında Düzenleyici Yolakta Bulunan EZH2/miR-29b/LOXL4 Ekspresyon Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Büşra Saruhan¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹, Sümeyye Öztürk Eren¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş-Amaç: Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen malignite olup heterojen moleküler yapısı ve değişken klinik seyri nedeniyle hem tanı hem de tedavi süreçlerinde multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Küresel sağlık yükü açısından da öncelikli bir onkolojik hastalık olan meme kanserinin erken tanısı ve hedefli tedavisi her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Kodlamayan RNA’ların kanser oluşumu ve ilerlemesindeki rolünü anlamak, kanserin biyolojisini daha iyi kavramamıza yardımcı olarak gelecekteki tedavi yaklaşımlarına ışık tutabilir. Bu çalışmamızda, Triple negatif meme kanserli hastalardan alınan kanser dokusu ve sağlıklı komşu doku arasında EZH2/LOXL4/miR-29b genlerinin ekspresyon düzeyleri ve etkileşimleri değerlendirilmiştir. **Gereç-Yöntem:** Genel cerrahi kliniğine triple negatif meme kanseri tanısı ile başvuran 5 hasta ve tıbbi patoloji bölümünden tümör blokları alınan triple negatif meme kanseri tanılı 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada, taze doku ve FFPE doku örneklerinden total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiş, ardından hedef genlerin ekspresyon düzeyleri kantitatif real-time yöntemi ile analiz edilmiştir. **Bulgular:** Sağlıklı dokulara kıyasla tümör dokularında EZH2 geninin ekspresyon düzeyinin değişmediği, buna karşılık LOXL4 geninin ekspresyon seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. miR-29b düzeyinin ise tümör dokularında anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, EZH2/LOXL4/miR-29b genlerini hedefleyen terapötik yaklaşımların potansiyelini ortaya koymakta olup, meme kanseri biyolojisine ilişkin yeni perspektiflerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. **Sonuç:** Bu çalışma, triple negatif meme kanseri gibi moleküler hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu agresif tümör alt tiplerinde, ncRNA’ların düzenleyici rolüne dair yeni kanıtlar sunmaktadır. Elde edilen veriler, EZH2, LOXL4 ve miR-29b gibi genlerin potansiyel biyobelirteç ve tedavi hedefleri olarak değerlendirilebileceğini göstermekte; böylece hem hastalığın biyolojisine dair daha derin bir anlayış sağlamak hem de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: EZH2, Ekspresyon düzeyi, Triple Negatif Meme Kanseri, LOXL4, miR-29b

S-029 Meme ve Over Kanseri Olgularında BRIP1 Varyantlarının Etkisi

Gökçen Özbek Kanat¹, Ayşe Pelin Toker¹, Hüseyin Akıllı², Arzu Oğuz³, Yunus Kasım Terzi¹, Esra Kuşcu², Zerrin Çelik¹

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

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: BRCA1 ilişkili protein C terminal helikaz 1 (BRIP1) geni, DNA onarım mekanizmasında BRCA1 ile çalışır. Patojenik varyantları yüksek dereceli seröz over kanseri için orta düzeyde risk oluşturmaktadır. BRIP1 mutasyonlarının meme kanseri riski için önemi tartışmalıdır. Bu çalışmada BRIP1 geninde heterozigot varyanta sahip meme ve/veya over kanseri tanılı dört olgu üzerinden genotip fenotip ilişkisi tartışılmıştır. **Yöntem:** Ocak 2023- Haziran 2025 tarihleri arasında NGS yöntemi ile kalıtsal kanser paneli ve MLPA yöntemi ile BRCA1/BRCA2 delesyon ve duplikasyonu çalışılan 33 olgu geriye dönük olarak BRIP1 geni açısından incelendi. Saptanan varyantlar Varsome, Franklin, gnomAD veritabanı ve in-silico tahmin araçları(REVEL,SIFT,PolyPhen-2) kullanılarak yeniden sınıflandırıldı. Klinik önemi bilinmeyen(VUS), muhtemel patojenik ve patojenik varyant taşıyan hastalar çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** BRIP1 geninde heterozigot varyanta sahip dört hasta saptandı(4/33; %12). 66 yaşında over kanseri ve 73 yaşında memede invaziv duktal karsinom tanısı alan hastada ve düşük dereceli seröz over kanseri(LGSOC) tanısı alan 20 yaşındaki hastada daha önce bildirilmiş VUS varyant olduğu görüldü [c.1357G>A, rs587780227]. Primer peritoneal yüksek dereceli seröz over karsinomu tanısı alan 76 yaşındaki hastada literatürde daha önce bildirilmemiş olan c.1958dup(NM_032043.3) muhtemel patojenik varyantı tespit edilmişti. 45 yaşında duktal karsinoma in situ tanılı bir hastada ise VUS olarak sınıflandırılan ve daha önce ClinVar’da bildirilmiş olan c.837G>C(rs759584091) varyantı bulunuyordu. Panelde mevcut olan diğer genlerde mutasyon saptanmadı. LGSOC hastası dışında diğer hastalarda ailede kanser öyküsü mevcuttu. **Tartışma/Sonuç:** BRIP1 mutasyon taşıyıcılarının yönetimine ilişkin tutarlı kılavuzlar bulunmamakla birlikte, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı(NCCN) BRIP1 mutasyonu taşıyan kadınların 45 -50 yaşları arasında veya ailede over kanseri öyküsü varsa daha erken bir yaşta, risk azaltıcı salpingo-ooferektomiye düşüncelerini önermektedir. Olgu grubumuzda LGSOC tanısı alan hasta hariç diğer hastalar 45 yaşından sonra tanı almıştır. Bu bulgu, BRIP1 mutasyon taşıyıcılarında erken risk değerlendirmesi ve koruyucu cerrahinin önemini desteklemektedir. VUS olarak sınıflandırılan varyantların fenotip üzerindeki etkisi in silico araçlar, evrimsel korunmuşluk, fonksiyonel bölgede yer alıp almaması gibi farklı parametreler dikkate alınarak öngörülmeyle çalışılmakla birlikte her zaman yeterli olmamaktadır. Bu kapsamda klinik örneklerde aile öyküsü ve fenotip-genotip korelasyonlarının da hesaplama dahil edilmesi ile saptanan varyantların fonksiyonel testler sonucunda yeniden sınıflandırılması, erken tanı ve tarama stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: BRIP1, karsinogenez, over kanseri

S-030 Lobüler Meme Kanserinde Hücre Döngüsü Kontrol Mekanizmalarının Baskılanması ile Birlikte Metabolik ve Transkripsiyonel Adaptasyon

Saniye Koç Ada¹, **Elif Yılmaz Gülec**², Ceren Sümer³, Ceren Sarı³, Burcu Yücel⁴

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilim Ve İleri Teknoloji Araştırma Merkezi (Biltam), İstanbul
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³ Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, Türkiye Kanseri Enstitüsü

⁴ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilim Ve İleri Teknoloji Araştırma Merkezi (Biltam), İstanbul
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Lobüler meme kanserinin (LMC) moleküler patofizyolojisini aydınlatmak amacıyla, bu çalışmada TCGA veri tabanından 103 LMC örneği ile GTEX'den 171 sağlıklı meme dokusu transkriptom profili karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. **Yöntem:** Transkriptom verileri UCSC Xena platformundan elde edilmiş ve diferansiyel gen ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Anlamlı genler ($\log_{2}FC > |1|$, $p < 0.05$) Enrichr (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>) kullanılarak fonksiyonel enrichment analizine tabi tutulmuştur. Kohortun PAM50 sınıflandırmasına göre dağılımı %76.7 Luminal A, %8.74 Luminal B, %1.94 Basal-like ve %0.971 HER2 pozitif olarak belirlenmiştir. **Bulgular:** Analizlerimiz LMC'de çarpıcı bir fonksiyonel polarizasyon ortaya koymuştur. Down-regüle genlerin yolak analizi, hücre döngüsü kontrol mekanizmalarında sistemik bir baskılanma olduğunu göstermiştir. Mitotik hücre döngüsü, DNA tamir yolları (Fanconi anemi, mismatch repair, base excision repair), hücre döngüsü kontrol noktaları ve iç içi organizasyonu gibi kritik kontrol sistemleri anlamlı şekilde baskılanmıştır. MSigDB analizinde E2F hedefleri, G2-M kontrol noktası ve mitotik iç içinin down-regülasyonu bu bulguyu desteklemiştir. Buna karşılık, up-regüle genler metabolik ve transkripsiyonel adaptasyona işaret etmektedir. Ayrıca, Lipid metabolizması (gliserofosfolipid, sfingolipid, linoleik asit), ABC transporterları ve glikoliz yolları anlamlı bulunmuştur. Transkripsiyonel düzeyde ise RNA polimeraz II terminasyonu, mRNA işlenmesi ve spliceozomal kompleks yolları anlamlı ölçüde artış göstermiştir. **Sonuç:** Bu çalışma, LMC'de sağlıklı meme dokusundaki sıkı hücre döngüsü kontrol mekanizmalarının kaybolduğunu, kontrolsüz proliferasyonun devam ettiğini işaret etmektedir. Kanseri hücreleri, kaybolan kontrol mekanizmalarına paralel olarak lipid metabolizması ve transkripsiyonel proseslerde artış göstererek hayatta kalma stratejileri geliştirmektedir. Bu "kontrol kaybı-metabolik adaptasyon" paradigması, özellikle Luminal A dominant LMC popülasyonunda yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için önemli çıkarımlar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lobüler meme kanseri, TCGA, GTEX, transkriptom analizi, hücre döngüsü kontrolü, lipid metabolizması.

S-031 Herediter Kanser Yatkınlık Sendromlarında Kopya Sayısı Değişikliklerinin Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Tespiti: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Deneyimi

Sultan Kevser Gangal¹, Ömür Berna Çakmak Öksüzöğlü², Lütfi Doğan³, Umut Demirci⁴, Öztürk Ateş⁵, Nuri Karadurmuş⁶, Mehmet Ali Gülçelik⁷, Kerim Bora Yılmaz⁷, Mehmet Ali Nahit Şendur⁸, Mutlu Doğan⁵, Mahmut Onur Kültüroğlu³, Afife Büke¹, Ezgi Çevik Demir¹, Zeynep Özdemir Pehlivan¹, Hanife Saat¹, Taha Bahsi¹, Haktan Bağış Erdem¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

² Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji

³ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji

⁴ Memorial Ankara Hastanesi, Medikal Onkoloji

⁵ Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji

⁶ Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji

⁷ Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji

⁸ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji

Herediter kanser yatkınlık sendromlarında saptanan patojenik varyantlar büyük çoğunlukla tek nükleotid değişimleri (SNV) olmakla birlikte, literatürde kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) de olguların yaklaşık %10’unda klinikten sorumlu olduğu bildirilmektedir. Merkezimizde, yeni nesil dizileme (NGS) verisinden CNV tespiti, hedef bölgelerdeki okuma derinliğinin PoN/normal referansa karşı log2 oranlanması, segmentasyonu ve SNP alel oranları ile desteklenmesi prensibiyle gerçekleştirilmektedir; Integrative Genomics Viewer platformu ön-işlenmiş sinyalleri görselleştirmemize yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde herediter kanser paneli çalışılmış hastalarda saptanan CNV’lerin derlenmesi, elde edilen verilerin mevcut literatürle karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ocak 2023 - Ağustos 2025 tarihleri arasında kliniğimize çeşitli kanser tanılarıyla başvuran ve herediter kanser panel testi sonucunda patojen SNV veya CNV varyantı saptanan ya da saptanmayan toplam 5726 birey çalışmaya dahil edildi. Periferik kandan izole edilen DNA örnekleri, SOPHIA Genetics tarafından geliştirilen Custom Solution (CHCS_C_v2)® kiti kullanılarak, Illumina NextSeq 2000 platformu ile dizilendi. CNV değişiklikleri SOPHIA DDM analiz programı ile değerlendirildi. Herediter kanser paneli çalışılan 5726 hastadan 56’sında CNV şüphesi saptandı. CNV şüphesi tespit edilen genler sırasıyla FANCA (%28), BRCA1 (%23), NF1 (%9), MLH1 (%7), MSH2 (%7), BRCA2 (%5), ATM (%4), PMS2 (%4), ve diğer (%13) olarak saptandı. 43 hastada delesyon şüphesi (%77), 13 hastada duplikasyon şüphesi (%23) saptandı. BRCA1, BRCA2 genlerinde CNV şüphesi olan 18 hastadan 15’ine MLPA ile doğrulama çalışması yapıldı. 14 hastada sonuç doğrulandı. BRCA1, BRCA2 dışı genlerde sınırlı bir grupta doğrulama çalışması yapılabilirdi. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki CNV varyantlarının gendeki tüm patojen varyantlara oranı sırasıyla %10 ve %1,6 olarak saptandı. NGS temelli CNV analizleri, herediter kanser sendromlarında SNV ve CNV’leri eşzamanlı tespit ederek tanı süresini kısaltmakta ve maliyet etkin bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Ancak, teknik nedenlerle yalancı pozitif/negatif sonuçlar ortaya çıkabilmekte; şüpheli varyantların doğrulanmasında tamamlayıcı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, BRCA1, BRCA2 dışındaki genlerde yeterli doğrulama yapılamamış olması, araştırmamızın sınırlamalarından biridir. Ayrıca, duplikasyon varyantları, VUS varyantlar ve FANCA gibi otozomal resesif genlerdeki patojenik varyantların klinik etkilerinin belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalar gereklidir. Tüm bu özellikleriyle, NGS tabanlı CNV analizleri, özellikle CNV’lerin sık gözlemlendiği genlerde tanı atlamalarını engelleyerek hastaların uygun tedavi ve takip süreçlerine yönlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Yüksek duyarlılık ve etkinlik sunan bu güçlü tanı aracının, gelecekte klinik uygulamalarda daha yaygın şekilde kullanılacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: CNV, NGS, Herediter kanser yatkınlık sendromları

S-032 Nf1 Geninde Yeni Mutasyon Saptanan Bir Nörofibromatozis Olgusu

Güneş Çakmak Genç¹, **Gözde Uzun Kaya**¹, Ahmet Dursun¹, Sevim Karakaş Çelik¹, Pelin Ertop Doğan²

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Bülent Ecevit Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), NF1 genindeki mutasyonların neden olduğu OD kalıtmıli hereditör bir hastalıktır. Nörofibromatozis tip 1 (NF1), café au lait makülleri, intertriginöz çillenme, kutanöz nörofibromlar ve öğrenme güçlüğü veya davranış sorunları ile karakterize multisistem bir hastalık olup hastaların yarısında pleksiform nörofibromlar bulunur. Pleksiform nörofibromlar optik sinir ve diğer merkezi sinir sistemi gliomları, malign periferik sinir kılıfı tümörlerini içerir. NF1 geninde 1.400’den fazla mutasyon rapor edilmiş olup bunların çoğu aileye özgü varyantlar olarak tanımlanmaktadır. Klinik bulgular, gen ürününün fonksiyon kaybından kaynaklanır. Mutasyonların %80’i protein trunkasyonuna neden olur. Mutasyonel bir hot-spot bölgesi olarak belirtilmeseler de ekzon 3, 5 ve 27’de daha sık mutasyon saptanmaktadır. Olguların %90’ında DNA dizisindeki değişiklikler sorumlu iken, %5-7 olguda tek ekzon delesyonu veya tüm geni kapsayan geniş delesyonlar görülmektedir. 64 yaşındaki kadın hasta, cafe au lait maküllerine nörofibromların eşlik etmesi üzerine dermatoloji polikliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Hastanın kliniğine ek olarak, babasında ve oğlunda benzer deri lezyonları bulunuyordu. Next-generation sequencing (NGS) yöntemiyle NF1, NF2 ve SPRED genleri sekanslandı. Yapılan genetik analiz sonucunda, NF1 geninde heterozigot p.Glu2490Metfs*33 (c.7468_7471delinsATG) değişimi tespit edildi. Literatürde daha önce tanımlanmamış olan bu varyant, çerçeve kaymasına neden olması sebebiyle ACMG kılavuzlarına göre muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tanımlanan NF1 genindeki yeni p.Glu2490Metfs*33 varyantı, NF1 mutasyon spektrumuna katkıda bulunmakta ve hastalığın genetik çeşitliliğini genişletmektedir. Bulgular, genetik testlerin NF1 tanısı, genetik danışmanlık ve hasta takibinde kritik rol oynadığını vurgulamaktadır. Erken tanı, tümör gelişimi ve diğer komplikasyonların izlenmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: NF1, nörofibromatozis tip 1, café-au-lait lekeleri, kutanöz nörofibrom, NF1 varyantı

S-033 PTEN Varyantlarının Yaşa Bağlı Penetransı ve Klinik Çeşitliliği: Malignite ve Otoimmün Fenotipleri Temsil Eden İki Olgu

Batuhan Ergin¹, Ekin Aydın¹, Elif Berna Köksoy², Zehra Şule Haskaloğlu³, Handan Uğur Dinçaslan⁴, Şule Altın¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Ve Allerji Bilim Dalı

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

PTEN, PI3K-AKT-mTOR sinyal yolunun negatif düzenleyicisi olan tümör baskılayıcı bir gendir. Germline patojenik ve olası patojenik varyantları, Cowden sendromu olarak bilinen PTEN hamartoma tümör sendromu (PHTS) kapsamında geniş bir fenotipik çeşitlilikle ilişkilidir. Bu hastalarda otoimmün bozukluklar sıklıkla görölse de, sendromun tanısı genellikle makrosefali, nörogelişimsel gerilik veya çoklu primer maligniteler gibi daha belirgin ve klasik özellikler üzerinden konulduğu için, otoimmünite ilk tanı koydurucu bulgu olarak nadiren tek başına öne çıkar. Bu bildiride, biri yetişkin yaşta çoklu malignitelerle karakterize Cowden sendromu fenotipine sahip, diğeri ise çocuk yaşta otoimmünite ve immün disregülasyon ile fenotipik özellikler sergileyen iki olgu sunulmaktadır. Birinci olgu: 51 yaşında çoklu primer tümör öyküsü olan kadın hasta. Otuz yedi yaşında Hürthle hücreli tiroid karsinomu ve 49 yaşında sol memede invaziv duktal karsinom tanısı konulmuştur. Fizik muayenede makrosefali, hafif entelektüel yetersizlik ve trikilemmomalar belirlenmiştir. Hereditör kanser panelinde PTEN NM_000314.8:c.750_751dup (p.G251Vfs*6) heterozigot patojenik varyantı saptanmış ve Cowden sendromu ile uyumlu bulunmuştur. İkinci olgu: 14 yaşında bilateral pitozis ve Hashimoto tiroiditi bulunan hasta, laboratuvar bulgularında saptanan selektif IgA eksikliği nedeniyle genetik değerlendirmeye yönlendirilmiştir. Tüm ekzom analizinde immün disregülasyon ile ilişkili bilinen varyant saptanmamış, ancak PTEN NM_000314.8:c.59G>T (p.G20V) heterozigot olası patojenik varyantı belirlenmiş ve segregasyon çalışmasında varyantın de novo olduğu tespit edilmiştir. Makrosefali olan hastada malignite öyküsü bulunmamaktadır. Genetik danışmanlık verilmiş ve onkoloji takibi için yönlendirilmiştir. PTEN, tümör baskılayıcı işlevinin yanı sıra immün hücre proliferasyonu ve homeostazın düzenlenmesinde rol oynamaktadır; bu olgu, immün fenotiplerin PTEN varyantlarının ilk bulgularından olabileceğini göstermektedir. Bu iki olgu, PTEN germline varyantlarının etkilerinin yalnızca maligniteyle sınırlı olmadığını ve farklı yaş gruplarında çeşitli fenotipik bulgularla kendini gösterebileceğine örnektir. PTEN’in tümör baskılayıcı işlevini ve immün homeostazın sürdürülmesindeki rolünü desteklemekte ve yaşa bağlı fenotipik çeşitliliğin klinik takibi açısından önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: PTEN, Cowden Sendromu, İmmün disregülasyon

S-034 Chromosomal Instability and Premature Ovarian Insufficiency in a Patient with a Homozygous NBN Variant

Sena Nur Subaşı¹, Alper Gezdirici¹

¹ Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

BACKGROUND NBN (OMIM:602667) is located at 8q21.3 and encodes nibrin, one of the three subunits of the MRN (MRE11-RAD50-NBN) complex. This complex is involved in repairing DNA double-strand breaks and ensuring genomic stability. Biallelic variants in the NBN gene are associated with Nijmegen breakage syndrome, an autosomal recessive disorder. Nijmegen breakage syndrome is characterized by microcephaly, dysmorphic features, growth retardation, immunodeficiency, chromosomal instability and predisposition to malignancy. Affected women may have premature ovarian insufficiency. Heterozygous NBN variants are associated with an increased risk of cancer. In this study, we report a case with premature ovarian insufficiency carrying a homozygous variant in NBN. **MATERIALS AND METHODS** Genomic DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes of the proband according to standard protocols. Clinical exome sequencing (CES) was performed to identify causative variants. The variant identified by CES analysis was confirmed in the proband by Sanger sequencing and heterozygous parental carriage was demonstrated. **RESULTS** The patient was referred to a genetic diseases center for investigation of premature ovarian insufficiency (POI). Karyotype analysis performed revealed 46,XX chromosome complement. She had no history of ovarian surgery, chemotherapy or radiotherapy. There was no history of recurrent infections or malignancy and no family history of malignancy. CES analysis revealed an NBN (NM_002485.5):c.871C>T (p.Gln291*) homozygous variant. Clinical features of Nijmegen breakage syndrome were not observed in the patient. In the cytogenetic analysis planned following the detection of a homozygous pathogenic variant in the NBN gene, structural abnormalities were observed in 7 of 93 metaphase plates from the patient's spontaneous culture (unstressed cultures). In stimulated cultures (mitomycin C and diepoxybutane [DEB]), a marked increase in rearrangement and breakage rates was observed. This finding is consistent with the increased DNA damage sensitivity and chromosomal instability observed in homozygous NBN patients. **DISCUSSION** In this case, homozygous variant was detected in the NBN gene in the analysis of the patient investigated for isolated premature ovarian insufficiency. Cytogenetic analysis, performed according to the molecular findings, revealed increased chromosomal instability indicative of a cellular DNA repair defect. Based on these results, the patient was referred to Hematology for follow-up regarding malignancy predisposition.

Anahtar Kelimeler: Nijmegen breakage syndrome, premature ovarian insufficiency, Chromosomal instability

S-036 CDKN2A Geninde Yeni Bir Germline Varyasyon: Metastatik Mide Kanseri Olgusu

Gizem Nur Izzı¹, Arslan Bayram², Ramazan Coşar¹

¹ Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi

² Gentan Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Giriş: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A), hücre döngüsünün düzenlenmesinde kritik rol oynayan iki tümör baskılayıcı protein olan p16INK4A ve p14ARF’yi kodlayan bir gendir. Bu gen, özellikle melanom, baş-boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC), pankreas kanseri, akciğer kanseri, özofagus kanseri ve glioblastoma multiforme (GBM) gibi birçok kanser türünde genetik ve epigenetik yollarla sıklıkla inaktive olmaktadır. CDKN2A’daki germline varyasyonlar, başta melanom ve pankreas kanseri olmak üzere sarkom ve santral sinir sistemi tümörlerine yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (OMIM: 606719). Mide kanseri, 2022 yılı küresel kanser istatistiklerine göre, hem insidans hem de mortalite açısından dünya genelinde beşinci sırada yer almaktadır. 2021 yılında özofagogastrik kanserlerde germline varyasyon sıklığını araştıran bir çalışmada, mide kanserli olguların %11,9’unda germline varyasyonlar tespit edilmiştir; bu oran, 50 yaş altı hastalarda daha da yüksektir. Olgu Sunumu: Bu sunumda, 56 yaşında metastatik mide kanseri tanısı alan bir olguya ait genetik analiz bulguları paylaşılmaktadır. Hastanın ailesel öyküsünde bir erkek kardeşinin mide kanseri nedeniyle ex olduğu, bir başka kardeşinde ise sarkom tanısı bulunduğu bilinmektedir. Olgudan alınan periferik kandan, kansere yatkınlıkla ilişkili 140 genin incelendiği yeni nesil dizileme (NGS) analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda, CDKN2A (NM_000077.5) geninde c.39_56del p.(Asp14_Ala19del) isimli heterozigot bir germline delesyon varyasyonu saptanmıştır. Bu değişiklik, birçok yanlış anlamı, çerçeve kaymasına sebep olan ve olmayan insersiyon ve delesyon varyasyonların varyasyonun patojenik olarak raporlandığı bir hot-spot bölgede yer almakta olup, bugüne kadar toplum veritabanlarında bildirilmemiştir. Tartışma: CDKN2A geninde germline varyasyonlara mide kanserlerinde oldukça nadir rastlanmaktadır ve literatürde bu duruma sadece iki vaka örneği bulunmaktadır. Bu vaka, CDKN2A’nın mide kanseri ile olası ilişkisini desteklemekte ve özellikle ailesel öyküsü olan olgularda genetik testlerin önemini ortaya koymaktadır. Sonuç: Sunulan bu nadir vaka, gastrik kanserlerde germline varyasyonların araştırılmasının, ailesel kanser öyküsü olan bireylerde erken tanı ve kanser taraması açısından büyük önem taşıdığını göstermektedir. Bu tür genetik bulgular, bir sonraki kuşaklar için kişiselleştirilmiş kanser izlemi ve önleyici yaklaşımların planlanmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, CDKN2A, kansere yatkınlık, ailesel kanser

S-037 BRCA1/2 VUS Varyantlarının ENIGMA VCEP ve ACMG/AMP 2015+ Clingen SVI Önerileriyle Yeniden Sınıflandırılması

Oğuzhan Yılmaz¹, Uğur Olgun Çelik¹, Metin Demir², Sinem Kocagil¹, Oğuz Çilingir¹, Sevilhan Artan¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Onkoloji

Giriş ve Amaç: Kalıtsal tümör sendromlarında varyant patojenitesinin doğru belirlenmesi, hedefe yönelik tedavi ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar açısından büyük önem taşır. Bu doğrultuda, Germline Mutant Allellerin Yorumlanması için Kanıta Dayalı Ağ (ENIGMA) tarafından BRCA1 ve BRCA2 genlerine özgü spesifikasyonlar geliştirilmiş ve yeniden sınıflandırmadaki klinik etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmada, 2020-2025 yılları arasında takip ettiğimiz meme ve over kanseri olgularında saptanan Klinik Önemi Belirsiz (VUS) BRCA1 ve BRCA2 varyantlarının ACMG/AMP 2015 + ClinGen SVI ve ENIGMA VCEP (v1.2) kriterlerine göre yeniden sınıflandırılması ve iki yaklaşım arasındaki farkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** BRCA1 ve BRCA2 genlerinde tanımlanan toplam 23 VUS varyant, en güncel anotasyon verileri dikkate alınarak ACMG/AMP 2015 + ClinGen SVI ve ENIGMA VCEP (v1.2) kriterlerine göre yeniden sınıflandırılmıştır. İki sistemin ürettiği nihai sınıflandırmalar karşılaştırılmış; ayrıca kullanılan kanıt kodları ve kanıt kuvvetleri dağılımı analiz edilmiştir. **Bulgular:** ACMG/AMP 2015 + ClinGen SVI önerilerine göre varyantların büyük çoğunluğu “Klinik Önemi Belirsiz” (VUS) kategorisinde yer almıştır (BRCA1 için %88,9; BRCA2 için %85,7). ENIGMA spesifikasyonlarının uygulanmasıyla birlikte bu oran belirgin şekilde azalmış; BRCA1 varyantlarının %77,8’i ve BRCA2 varyantlarının %64,3’ü “muhtemelen benign” veya “benign” olarak yeniden sınıflandırılmıştır. ENIGMA çerçevesinde en sık uygulanan kriterin BP1_strong olduğu ve yeniden sınıflandırmada temel belirleyici rol oynadığı saptanmıştır. Fonksiyonel yüksek verimli (MAVE) analizlerin entegrasyonu sonrasında BRCA2 varyantlarının (4 vakanın daha) %92,9’unun “muhtemelen benign” olarak yeniden sınıflandırıldığı belirlenmiştir. **Tartışma:** Çalışmamızda, ENIGMA spesifikasyonlarının uygulanmasıyla BRCA1 varyantlarının %100’ü ve BRCA2 varyantlarının %92,9’u “muhtemelen benign” veya “benign” sınıfına taşınmıştır. Bu sonuçlar, Benet-Pagès ve ark. (2024) tarafından bildirilen %83,5’lik VUS azaltımıyla uyumludur. MAVE de bu sürece ek güç sağlamıştır. Huang ve ark. (2025) tarafından gerçekleştirilen BRCA2 MAVE çalışmasında, DNA-bağlanma bölgesindeki varyantların %91’inin fonksiyonel olarak sınıflandırılabilirdiği ve bu verilerin PS3/BS3 kriterlerinin kalibrasyonuna olanak tanıdığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da MAVE verilerinin entegrasyonu, özellikle BRCA2 varyantlarının benign sınıflandırma oranını anlamlı biçimde artırmıştır. **Sonuç:** Bu çalışma, ENIGMA VCEP yaklaşımının BRCA1 ve BRCA2 varyantlarının klinik yorumlamasında standart ACMG/AMP sistemine kıyasla daha yüksek doğruluk ve tutarlılık sağladığını ve VUS oranlarını anlamlı ölçüde azalttığını göstermektedir. Bulgularımız, BRCA1/2 varyantlarının fonksiyonel (örneğin MAVE gibi deneysel) verilerle doğrulanmış sınıflandırmalarının, ENIGMA spesifikasyonlarının önerdiği biçimde klinik karar ve hasta yönetimi süreçlerine entegre edilmesinin gerekliliğini de göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, BRCA2, ENIGMA,MAVE,VUS

S-038 Meme Kanserinde Germline Panel Optimizasyonu: Kılavuz Temelli Yaklaşımların Tanısal Verimlilik Üzerinden Değerlendirilmesi

Ova Demirkaya¹, Deniz Torun¹, Afra Alkan², Yusuf Tunca¹

¹ Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Ankara

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Meme kanserinde kalıtsal genetik değişikliklerin tanımlanması, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve aile bireylerinin risk yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılan yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı germline multigen paneller, kalıtsal meme kanseriyle ilişkili patojenik/olası patojenik varyantların saptanmasına olanak tanımaktadır. Ancak panel kapsamına hangi genlerin dahil edilmesi gerektiği konusunda uluslararası rehberler arasında görüş birliği bulunmamaktadır. European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Oncology Working Group, klinik etkinlik ve maliyet açısından uygulanabilirliği gözeterek BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, RAD51C, RAD51D ve BRIP1 genlerinden oluşan bir “çekirdek panel” önermektedir. Buna karşın National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları sabit bir panel tanımlamamakta, ancak yüksek ve orta penetranslı genlerin dahil edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu çalışma, mevcut geniş panel ile ESMO ve NCCN kılavuzlarının önerdiği panellerin tanısal verimliliklerini karşılaştırarak klinik açıdan en uygun panel kapsamını tanımlamayı amaçlamaktadır. Yöntem: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’na 2024–2025 yılları arasında başvuran 85 meme kanseri hastasında 28 genden oluşan targeted-custom design NGS paneliyle germline varyant analizi yapılmıştır. Bulgular, ESMO ve NCCN kılavuzlarının önerdiği panellerle karşılaştırılarak simülasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde Cochran Q testi ve Bonferroni düzeltilmeli McNemar testleri uygulanmış, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Bulgular: Patojenik/olası patojenik varyantlar geniş panelde %29,4, NCCN panelinde %22,4 ve ESMO panelinde %9,4 oranında saptanmıştır. Üç grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). ESMO paneli, geniş panelde saptanan varyantların yalnızca %32’sini tanımlayabilmiş ve her iki panele göre anlamlı derecede daha düşük varyant saptama oranı göstermiştir ($p < 0.001$, $p = 0.003$). NCCN paneli ise varyantların %76’sını saptamış ve geniş panelle arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0.224$). Sonuç: ESMO kılavuzuna dayalı çekirdek panel, klinik eyleme dönüştürülebilirliği yüksek genlere odaklanmasına karşın anlamlı varyantların önemli bir kısmını saptayamamıştır. Geniş panel ile NCCN panelinin benzer tanısal performans göstermesi, NCCN panelinin tanısal verimlilik ve maliyet-etkinlik arasında daha dengeli bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir. Ayrıca STK11, CDH1 ve PTEN genlerinin yalnızca sendromik olgularda değerlendirilmesinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması, panel kapsamının klinik gereksinimlere göre uyarlanması gerektiğini desteklemektedir. Sonuç olarak, yüksek ve orta penetranslı genleri içeren, NCCN panelini temel alan ve klinik gereksinimlere göre uyarlanabilen bir panel stratejisinin, meme kanseri tanısında tanısal verimlilik ve maliyet etkinliği açısından en rasyonel yaklaşımı sunduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, germline multigen panel, yeni nesil dizileme (NGS), ESMO, NCCN, tanısal performans

S-039 Erken Tanı ve Önleme Stratejilerinde Segregasyon Analizinin Gücü: PHTS ile İlişkili Bir Meme Kanseri Vakası

Seyma Ağırman¹, Malik Ejder Yıldırım², Hande Küçük Kurtulgan², Ayşe Nur Fırat Bilgen³, Gülşen Bozkurt³

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

³ Ivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş: PTEN Hamartom Tümör Sendromu (PHTS), tümör baskılayıcı PTEN geninde meydana gelen germline mutasyonlara bağlı olarak gelişen, otozomal dominant geçişli, heterojen bir sendromlar grubudur. Bu spektrum içerisinde en sık tanınan fenotip Cowden Sendromu (CS) olup, tahmini görülme sıklığı 1:200.000’dir. Diğer sendromik varyantlar arasında Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu (BRRS) ve Proteus benzeri sendromlar yer almaktadır. PHTS, artmış malignite riski ile ilişkilidir. Bu maligniteler arasında meme (%67–85), tiroid (%35–38), endometriyum (%19–28), kolorektal (%9–16) ve renal hücreli kanserler (%34) yer almaktadır. PTEN mutasyonu taşıyan bireylerde meme kanseri için ortalama tanı yaşı 38–50 olarak bildirilmektedir. Olgu Sunumu: 47 yaşındaki kadın olgu, 22 yaşındaki oğlunda saptanan genetik varyant üzerine, ailesel geçişin değerlendirilmesi amacıyla kliniğimize başvurdu. Oğlundaki dermal papillom ve yaygın komedon nedeniyle yapılan klinik değerlendirme sonucunda yapılan PTEN dizi analizinde, PTEN geninde heterozigot c.1027-1G>A varyantı tespit edilmişti. Bu bulgu doğrultusunda önerilen segregasyon analizi kapsamında olgu sistematik olarak incelendi. Olgunun fizik muayenesinde; makrosefali, yüzde yaygın komedonlar, lingual papillomatozis ve palmoplantar keratoz saptandı. Mevcut başka bir sistemik şikâyeti bulunmamaktaydı. Gerçekleştirilen moleküler analizde, oğlunda tanımlanmış olan PTEN genine ait heterozigot c.1027-1G>A varyantı annede de tespit edildi. Splice bölgesinde yer alan bu varyant; Franklin veri tabanında “muhtemel patojenik”, ClinVar ve Varsome veri tabanlarında ise “patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. Olgu, PHTS açısından sistematik değerlendirmeye alındı ve ilgili branşlara yönlendirildi. Yapılan meme görüntüleme sonucunda şüpheli lezyonlara (BI-RADS 5) rastlandı ve yapılan biyopsi ile bilateral invaziv meme kanseri tanısı konuldu. Hasta neo-adjuvan KT sonrası bilateral mastektomi oldu. Takip ve tedavisi devam etmekte. Aile bireyleri için genetik tarama önerildi, olguya ve ailesine genetik danışmanlık verildi. Sonuç: PTHS grubunda Cowden Sendromunda, yaşam boyu meme kanseri riski %85’e kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle, PTEN mutasyonu taşıyıcılarında 30 yaşından itibaren yıllık meme MRG ile tarama önerilmektedir. Ancak fenotipik varyabilite, bu sendromların tanısında gecikmelere yol açabilmektedir. Aile bireylerinde yapılan genetik taramalar, yalnızca taşıyıcılığı belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda erken tanı, önleme stratejileri ve mortalitenin azaltılması açısından da kritik öneme sahiptir. Bu sunumda, segregasyon analizi ile tanı alan PTEN varyantı taşıyıcısı bir olgu üzerinden, erken tanı ve ailevi taramanın klinik yönetimdeki rolünü incelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: PTEN, Cowden Sendromu, Meme Kanseri, Segregasyon Analizi

S-040 Meme, Over ve Pankreas Kanseri Tanılı Olgularda BRCA1/2 Genlerinde Saptanan Varyantların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Mert Coşkun¹, Özlem Öz²

¹ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

GİRİŞ: BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genleri, DNA çift zincir kırıklarının tamirinde rol almaları nedeniyle genomik stabilitenin korunmasına katkı sağlamaktadır. BRCA1/2 genlerinde fonksiyon kaybı yaratan mutasyonların kalıtsal meme, over, prostat ve pankreas kanserleri görülme riskinde belirgin artışa neden olduğu bilinmektedir. Özellikle erken tanı yaşı ve ailede çok sayıda bireyde kanser öyküsü, BRCA1/2 ilişkili kanserlerde sıklıkla bildirilmektedir. Çalışmamızda, hereditör kanser sendromu şüphesiyle yönlendirilen olgulara ait BRCA1/2 varyant analizi sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır. **YÖNTEM:** Harran Üniversitesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne 3 yıl içerisinde meme, over ve pankreas kanseri tanılılarıyla yönlendirilmiş olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait DNA örnekleri kullanılarak gerçekleştirilen, BRCA1/2 genlerinin kodlayıcı ekzonları ve ekzon-intron bağlantı bölgelerine yönelik yeni nesil dizileme analizi sonuçları değerlendirilmiştir. Saptanan varyantlar dbSNP, ClinVar, gnomAD, Franklin-Genoox, Varsome bilgi sunucuları kullanılarak ve “American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015” kriterleri dikkate alınarak incelenmiştir. **BULGULAR/TARTIŞMA:** Çalışmamızda 117'si (%80) meme, 23'ü (%15) over ve 7'si (%5) pankreas olmak üzere toplamda 147 kanser olgusu değerlendirilmiştir. Meme kanseri olgularının yaklaşık %9'unda BRCA2 geninde patojenik varyant, %4'ünde BRCA1 geninde patojenik varyant, %3'ünde BRCA2 geninde klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyant saptanmıştır. Over kanseri tanılı olguların yaklaşık %8'inde BRCA2 geninde patojenik varyant, %4'ünde BRCA1 geninde patojenik varyant, %17'sinde BRCA2 geninde VUS varyant saptanmıştır. Pankreas kanseri tanılı olgularda klinik açıdan anlamlı varyant tespit edilmemiştir. Çalışmamızda tüm kanser vakalarının %10-15'ini oluşturan kalıtsal kanser sendromlarında, BRCA1/2 gen varyantlarının araştırılmasının önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hereditör kanser, BRCA1/2, varyant analizi

S-041 BRCA1 ve BRCA2 Genlerindeki Büyük Genomik Yeniden Düzenlemelerin MLPA Temelli Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Onur Hanoğlu¹, Ceren Alavanda², Ahmet İlter Güney¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Giriş BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki patojenik varyantların, kadınlarda ve erkeklerde kalıtsal meme ve over kanseri sendromu riskini önemli ölçüde artırdığı iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Farklı popülasyonlarda yürütülen çok sayıda çalışmada, BRCA1 genindeki tüm patojenik varyantların yaklaşık %11–13’ünün ve BRCA2 genindekilerin %2–3’ünün, delesyonlar ve duplikasyonlar gibi büyük genomik yeniden düzenlemelerden (Large Genomic Rearrangements, LGRs) kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu bulgular, LGR’lerin özellikle BRCA1 geninde önemli bir patojenik mekanizma olduğunu ve popülasyonlar arası farklılıkların değerlendirilmesinin klinik önem taşıdığını göstermektedir. Yöntem BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki büyük delesyon ve duplikasyonları saptamak amacıyla, MRC-Holland tarafından geliştirilen P002 (BRCA1) ve P045 (BRCA2) prob setleri kullanılarak MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) yöntemi uygulanmıştır. Fragment analizleri ABI 3130 Genetic Analyzer cihazında yapılmış, veriler Coffalyser.NET yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Vakalar Tıbbi genetik polikliniğimize meme ve/veya over kanseri öyküsü bulunan ve MLPA analizi için başvuran 390 hastanın sonuçlarını değerlendirildi. 390 hastanın yirmisinde delesyon veya duplikasyon saptandı (%5,13). Pozitif olguların klinik dağılımı %75 (15/20) meme kanseri, %20 (4/20) over kanseri ve %5 (1/20) hem meme hem de over kanseri öyküsü şeklindeydi. Gen düzeyinde, değişikliklerin %80’i (16/20) BRCA1, %20’si (4/20) BRCA2 geninde bulundu. En sık saptanan yeniden düzenleme, BRCA1 ekzon 18–19 delesyonu olup tüm pozitiflerin %40’ını (8/20) oluşturdu ve ekzon 18-19 delesyonuna sahip tüm hastalarda meme kanseri öyküsü vardı. Sonuç Türk popülasyonunda BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki büyük genomik yeniden düzenlemelerin sıklığı ve dağılımı konusunda mevcut veriler oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, bu tür yeniden düzenlemelerin meme ve/veya over kanseri gelişimindeki katkısının yeterince tanınmaması, tanısal süreçlerde eksikliklere ve hasta yönetiminde gecikmelere neden olabilmektedir. Bu çalışmanın bulguları, LGR’lerin BRCA genlerinde göz ardı edilmemesi gereken bir patojenik mekanizma olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle dizi analiziyle varyant saptanamayan hastalarda, MLPA temelli analizlerin rutin tanısal protokollere entegre edilmesi; kalıtsal kanser riskinin daha doğru değerlendirilmesi ve uygun klinik izlemin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1/BRCA2, Büyük Genomik Yeniden Düzenlemeler, MLPA Analizi

S-042 Copy Number Variations Detected by Extended Hereditary Cancer Panels: A 5-Year Single-Center Experience

Zeynep Hande Kayasar¹, Hatice Berra Şahin¹, Hilal Özdemir¹, Aslıhan Kiraz¹, Metin Özkan², Munis Dündar¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Abd

Background: Copy number variations (CNVs) are an important source of pathogenic variation in hereditary cancer syndromes. Integrating CNV analysis into next-generation sequencing (NGS) workflows enhances the ability to detect clinically relevant alterations beyond single nucleotide variants. Methods: We retrospectively evaluated results from 1,750 patients who underwent extended hereditary cancer panel testing between 2020 and 2025 at the Department of Medical Genetics, Erciyes University. CNV analysis was performed using depth-of-coverage-based bioinformatic algorithms. All CNV findings were reported as putative and were not confirmed by orthogonal methods such as MLPA or qPCR. Results: A total of 38 patients ($\approx 2.2\%$) were identified with potential CNVs in clinically significant genes. The most frequently affected genes were BRCA2, BRCA1, ATM, BARD1, and PMS2. Deletions represented the majority of CNVs, whereas duplications were less common, including a rare homozygous PMS2 duplication. CNVs were predominantly associated with hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. Conclusion: Our 5-year experience demonstrates that CNV detection contributes meaningfully to the molecular diagnosis of hereditary cancer syndromes, with approximately 2.2% of patients carrying CNV findings. Although none of the CNVs were confirmed by secondary methods, systematic CNV evaluation within NGS workflows provides valuable insight into the mutational architecture of hereditary cancers. Incorporating routine CNV assessment is therefore essential in comprehensive hereditary cancer testing. cancer testing.

Anahtar Kelimeler: Hereditary cancer, CNV, NGS, diagnostic yield

S-043 Nadir Dismorfik Sendromlarda Kansere Predispozisyonu: Sekiz Olgu Sunumu

Fatma Zehra Yalçın¹, Hanife Saat¹, Elifcan Taşdelen¹, Abdullah Sezer¹, Afife Büke¹, Umut Can Tekbaş¹, Haktan Bağış Erdem¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Dismorfik bulguları olan nadir hastalıkların bir kısmı malignite gelişimi açısından artmış risk taşımaktadır. Bu risk özellikle DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluklar (Fanconi anemisi, Bloom sendromu), hücresel büyüme sinyal yollarındaki mutasyonlar (RASopatiler) ve epigenetik düzenleyici genlerdeki patojenik değişiklikler ile ilişkilidir. Genellikle çocukluk çağına dismorfik bulgularla tanı alan bu grup hastalar, kanser predispozisyonu açısından uzun dönem izlenmelidir. Klinik pratiğe yansıyan en iyi bilinen örnekler arasında Li-Fraumeni sendromu ve familial adenomatous polipozis (FAP), RASopatiler, nörokutanöz hastalıklar ve Beckwith–Wiedemann sendromu yer almaktadır. Bu hastalıklarda kanser riskine yönelik surveyans protokolleri daha net tanımlanmıştır. Fakat, daha nadir görülen dismorfik bulgular gösteren sendromlarda malignite riski yeterince bilinmemektedir ve surveyans protokolleri şu ana kadar standardize edilmemiştir. Bu hastalar hem çocukluk çağına hem de erişkin dönemde kanser tanısı ile kliniklere başvurabilmektedir. Mevcut durumda genetik danışmanlık ve surveyans planlamasının gerekliliği dikkat çekmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde dismorfik özellikler ve multisistemik bulgular ile değerlendirilen, rutin moleküler testlerle tanı alan sekiz nadir hastalığa sahip farklı yaş-cinsiyetteki çocuk hastalar sunulmaktadır. Hastaların verileri tablo-1’de özetlenmiştir. Sunulan olgular, nadir dismorfik sendromlarda kanser yatkınlığına yönelik farkındalığı artırmayı ve bu hasta grubuna özgü izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı hedeflemektedir. Gelecekte geniş hasta serileri ve retrospektif-prospektif çalışmalarla bu sendromların kanser risk profillerinin daha iyi aydınlatılması hem erken tanı hem de sağkalım açısından önemli kazanımlar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dismorfik sendromlar, Kansere predispozisyonu, Kansere surveyansı, Genetik danışmanlık

Vaka	Yaş/ Cinsiyet	Majör Klinik Bulguları	Moleküler Tanı/Kahtım	Sendrom	Kansere Yatkınlığı
1	3y E	Makrosefali, otizm, öğrenme güçlüğü	<i>PTEN</i> OD	Cowden	Multiple hamartom, Meme, tiroid, renal, endometrium, kolon, melanom
2	9y E	Nötropeni, poikiloderma, kronik ishal, osteopeni	<i>RECQL4</i> OR	Rothmund-Thomson sendrome	Osteosarkom
3	13y E	Lökoplaki, el-ayak tırnak distorfsi, anemi, trombositopeni	<i>TERC</i> OD	Diskeratosis konjenital	SCC, hematolenfoid neoplazmlar, pankreas
4	12y K	Boy kısalığı, gelişme geriliği	<i>NBN</i> OR	Nijmegen breakage sendromu	Lenfoma, rabdomyosarkom, meme
5	8y E	Aplastik anemi	<i>EFL1</i> OR	Shwachman-Diamond sendromu-2	MDS, AML
6	3y E	Dismorfik yüz özellikleri, kriptorşidizm, ekstremiteler bulguları	<i>CREBBP</i> OD	Rubinstein-Taybi sendromu	nöroblastom, rabdomyosarkom, medulloblastom, hematolojik maligniteler
7	5y K	Dolikosefali, gelişim geriliği, epilepsi, menal retartasyon	<i>NSD1</i> OD	Sotos sendromu	Artmış kanser riski
8	15y K	Hipoton bebek, uzun boy, entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz özellikleri,	<i>DNMT3A</i> OD	Tatton-Brown-Rahman sendromu	AML

S-044 Aynı ERCC4 Homozigot Varyantına Sahip 3 Kardeşte Farklı Fenotipik Özellikler: Klinik Heterojeniteye Genel Bakış

Hülya Tarım¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Ahmet Sami Güven², Mahmut Selman Yıldırım¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Giriş: ERCC4 geni, ERCC1 ile oluşturduğu kompleksle DNA hasarının 5' ucunda kesim yapan ve nükleotid eksizyon tamirinde kritik rol oynayan bir gendir. ERCC4 gen varyantlarının; otozomal resesif kalıtılan kseroderma pigmentosum grup F(XPF), kseroderma pigmentosum tip F/Cockayne sendromu(XPF/CS), Fanconi Anemisi Komplemantasyon Grup Q(FANCO) ve XFE progeroid sendromu(XFEPS) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu olgu serisinde, aynı ERCC4 homozigot varyantı olan üç kardeşte gözlenen farklı fenotipik özellikler sunulmaktadır. Yöntem ve Bulgular: 5 yaşındaki erkek hasta; epilepsi, entelektüel yetersizlik ve otizm nedeniyle Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne refere edildi. Fizik muayenesinde; mikrosefali, derin yerleşimli gözler, sinofriz, horizontal kaşlar, uzun kirpikler, prominent kulaklar, sağ elde simian çizgisi, stereotipiler gözlemlendi. Ebeveynler arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Yapılan pedigrî değerlendirmesinde; erkek ve kız kardeşin pansitopeni nedeniyle takip edildiği, kız kardeşte ayrıca radius ve başparmak hipoplazisinin bulunduğu ve üç kardeşin de yapılan Diepoksibütan (DEB) testlerinin fanconi anemisi ile uyumlu sonuçlandığı öğrenildi. Hastanın periferik kan örneğinden karyotip analizi, KAPA HyperCap Heredity Panel kullanılarak klinik ekzom analizi(CES) ve array-CGH gerçekleştirildi. Karyotip analizi ve Array-CGH sonucu normal bulunurken; CES analizinde ERCC4 geninde homozigot formda ENST00000311895:c.2248C>T, R750C missense varyantı tespit edildi. Bu varyant American College of Medical Genetics(ACMG) kriterlerine göre “Olası Patojenik” olarak sınıflandırıldı(PM2, PM3, PP5, PP1). Varyantın hastalıkla korelasyonunu değerlendirmek amacıyla yapılan aile taramasında; ebeveynlerin söz konusu varyantı heterozigot olarak taşıdığı, klinik bulguları olan erkek ve kız kardeşte ise varyantın homozigot durumda olduğu belirlendi. Tartışma ve Sonuç: ERCC4 biallelik varyantlarının Fanconi anemisi, Cockayne sendromu, XPF gibi fenotiplerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada takdim edilen üç kardeşin aynı homozigot varyantı taşımasına rağmen farklı klinik tablolara sahip olması, bu fenotipik heterojeniteyi destekler niteliktedir. Erkek kardeşte pansitopeni ön plandayken, kız kardeşte ek olarak iskelet bulguları gözlenmiştir. Probandda ise henüz hematolojik bulgular izlenmezken; Cockayne sendromu ile uyumlu dismorfik özelliklerin yanı sıra epilepsi, otizm spektrum bozukluğu ve entelektüel yetersizlik mevcuttur. Aynı ailede dahi bu denli farklı klinik yansımaların görülmesi, ERCC4 varyasyonlarının genotip-fenotip korelasyonunun karmaşık olduğunu ve muhtemel modifiye edici genetik ya da çevresel faktörlerin fenotip üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, tanısal süreçte genetik varyantların değişken ekspresivitesini göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: ERCC4, Fanconi anemisi, Cockayne sendromu, fenotipik heterojenite

**S-045 CFDNA’nın Elektronik Özelliklerine Dayalı DNA-Tabanlı Schottky Diyotlarla Yenilikçi
Kanser Tanı Yaklaşımı**

Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Murat Yıldırım², Ali Akbar Hussaini², Tülin Çora¹, Gönül Akmeşe¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Konya Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Anabilim Dalı Konya Türkiye

Schottky Bariyer Diyotları (SBD), hızlı anahtarlama ve düşük voltaj özellikleriyle biyosensör geliştirmede umut verici yapılardır. DNA tabanlı SBD’ler, DNA’nın elektronik özelliklerinden yararlanarak biyolojik örnekleri ayırt edebilmekte ve yenilikçi tanısal yaklaşımlar sunmaktadır. Bu çalışmada, indiyum kalay oksit (ITO) substratları kullanılarak DNA tabanlı Schottky Metal Yarıiletken (MS) elektronik yapılar üretildi. Kanser şüphesi olan hastaların periferik kandan izole edilen cfDNA’sı biyosensör yüzeyine uygulandı. Schottky MS yapıların elektriksel ve optik özellikleri incelendi; termiyonik emisyon modeliyle idealite faktörleri, bariyer yükseklikleri ve doyma akımları hesaplandı. cfDNA örneklerine ait yasak enerji bant aralıkları Tauc yöntemi ile belirlendi ve iletkenlik profilleri biyobelirteç potansiyeli açısından değerlendirildi. cfDNA örneklerinde elektriksel iletkenlik farklılıkları gözlemlendi. Bu farklılıkların, tümöre özgü patojenik varyantların yapısal-biyofiziksel etkileriyle ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Bulgular, cfDNA’nın likit biyopside erken tanı, tümör alt tipi belirleme ve tedavi yanıtı takibindeki güncel kullanım alanlarıyla uyumludur. DNA tabanlı Schottky diyotların kanser tanısında kullanılabilirliği gösterilmiştir. Bu yaklaşım, amplifikasyon ve dizilemeye gerek olmaksızın, herhangi bir işaretçiye ihtiyaç duyulmadan, hızlı ve maliyet etkin bir tanı yöntemi sunarak kişiselleştirilmiş onkolojiye katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: cfDNA, Schottky Diyot, Biyosensör, Kanser Tanısı, Likit Biyopsi

S-046 Meme Kanseri Hastalarında ATM Gen Mutasyon Spektrumu: Tek Merkez Deneyimi

Semih Aşıkvalı¹, Hilmi Tozkır¹, Erdoğan Selçuk Şeber², Okan Avcı², Cihan Özgür³, Meltem Öznur⁴,
Sibel Özkan Gürdal⁵

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

³ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁴ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

⁵ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ATM geni, BRCA1-2 genlerinden sonra en yaygın meme kanseri yatkınlık genlerinden birisidir. ATM genindeki patojenik varyantlar, meme kanseri dışında over, kolon ve pankreas kanseri gibi farklı kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple mutasyon özelinde genetik yatkınlık oluşturabilecek kanser çeşitlerinin belirlenmesi özellikle erken tanı için önem taşımaktadır. Çalışmamıza 2021-2025 yılları arasında, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Meme kanseri konseyinde değerlendirilen ve ATM geninde patojenik/muhtemel patojenik/Önemi Bilinmeyen varyant saptanan 25 olgu dahil edilmiştir. Olguların klinik bilgileri, genetik ve patoloji test sonuçları retrospektif olarak toplanmıştır. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 45,4 olarak saptandı. ATM geninde 18 patojenik/muhtemel patojenik (7 nonsense, 3 missense, 3 splice site, 4 frameshift, 1 sinonim) varyant ile 7 önemi bilinmeyen (6 missense, 1 splice site) genetik değişiklik saptandı. Olguların 21’inde invaziv duktal karsinom, 2’sinde mikst meme tümörü, 1’inde invaziv lobüler karsinom ve 1 tanesinde bilateral invaziv duktal karsinom saptanmıştı. Toplamda 14 olguda ailede meme kanseri öyküsü mevcuttu. Bu çalışma, ATM geninde germline değişikliğe sahip meme kanseri olgularının, mutasyon spektrumu, aile öyküleri ve klinik özelliklerinin literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: ATM geni, Meme Kanseri

S-047 Over Kanserinde BRCA1 ve BRCA2 Varyantlarının Tipi ve Lokalizasyonu ile Klinik Sonuçlar Arasındaki İlişki: Tek Merkez Deneyimi

Hande Nur Cesur Baltacı¹, Elif Serteser Çamöz¹, Haktan Bağış Erdem², Taha Bahsi³, Fatih Yıldız¹, Özge Özalp¹

¹ Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

² Etlik Şehir Hastanesi

³ Memorial Ankara Hastanesi

Over kanseri, kadınlarda jinekolojik kanser ölümlerinin en yaygın ikinci nedenidir ve olguların yarısından fazlası yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSOC) olarak sınıflandırılmaktadır. HGSOC vakalarının yaklaşık %50'sinde DNA onarım genlerinde, özellikle de olguların %20-25'ini oluşturan BRCA1 ve BRCA2 genlerinde varyantlar tespit edilmektedir. Over kanserinde BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki varyantların tipi ve lokalizasyonu ile klinik sonuçlar ve prognoz arasındaki ilişkiye dair mevcut bilgiler sınırlıdır. Bu çalışma, over kanserinde BRCA1 ve BRCA2 geni varyantlarının fonksiyonel bölgelerine (RING, BRCT, DNA-bağlanma, RAD51-bağlanma) ve varyant tiplerine (çerçeve kayması, missense, nonsense, splicing) göre klinik bulguların ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmamızda, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01.01.2021–01.08.2025 tarihleri arasında over kanseri tanısı almış ve BRCA1/2 genlerinde dizi analizi ve delesyon/duplikasyon analizi yapılmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu analizler sonucunda, ACMG kriterlerine göre patojenik ve olası patojenik varyant saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastalar, sekonder malignite gelişme durumu, sağkalım verileri ve BRCA1 ve BRCA2 varyantlarının yeri, tipi ve fonksiyonel domainlere göre sınıflandırılarak analiz edildi. Çalışmaya toplam 21 hasta dahil edildi. Hastaların 11'inde (%52.4) BRCA2, 10'unda (%47.6) BRCA1 geninde varyant saptandı. BRCA1 geninde en sık varyant DNA-binding domain (DNA-BD) bölgesinde, BRCA2 geninde ise RAD51-binding domain (RAD51-BD) bölgesinde tespit edildi. Varyantların önemli bir kısmı (%42.9) tanımlanmış fonksiyonel domainler dışında yer almaktaydı. Tanımlanmış fonksiyonel domain dışında varyant taşıyan hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.034$). BRCA2 gen varyantı olan hastalarda PFS, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da BRCA1 varyantına sahip hastalara göre klinik olarak daha uzundu. Ayrıca sekonder malignite gelişen hastaların yarısında DNA-BD bölgesinde varyant olması dikkat çekiciydi. Hastaların %61'inde çerçeve kayması tipi varyant saptanmış olup, diğer varyant tipleriyle karşılaştırıldığında PFS üzerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu sonuçlar, BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki varyantların lokalizasyonu ve fonksiyonel özelliklerinin prognoz ve sağkalım üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız bir pilot çalışma olup, sınırlı hasta sayısına rağmen elde edilen sonuçlar literatürle genel olarak uyumludur. Bu bulguların doğrulanması için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, BRCA1, BRCA2

S-049 Gizemli Hiperferritinemi: HFE Negatifliğinden Herediter Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu Tanısına Giden Yol

Rahime Laçın¹, Emine Göktaş¹, Sinan Demircioğlu²

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,konya

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,konya

Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu (HHCS), FTL genindeki mutasyonlara bağlı gelişen, otozomal dominant geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. Klinik olarak demir yüklenmesi olmaksızın gelişen yüksek serum ferritin düzeyleri ve konjenital bilateral katarakt ile karakterizedir. Bu bildiride sunulan Türk kökenli bir aileye ait beş olguluk vaka serisinin amacı, HHCS’ye yönelik farkındalığı artırmak ve sıklıkla HFE gen mutasyonlarıyla ilişkili sanılan hiperferritineminin, daha nadir görülen FTL gen varyantlarıyla da ortaya çıkabileceğini vurgulamaktır. Beş bireyin değerlendirildiği bu ailede tanısal süreç, proband bireyde HFE geninde sık görülen iki mutasyon (C282Y ve H63D) için PCR-temelli “hot-spot” taraması ile başlatıldı. Negatif sonuçların ardından HFE geninin tamamı dizi analizi yöntemiyle incelendi. HFE varyantlarının dışlanması takiben, kalıtsal hemokromatozis ve ayırıcı tanısı paneli uygulandı. Panel analizi sonucunda FTL geninde c.-160A>G varyantı heterozigot olarak saptandı. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre PS4, PP1, PS3 ve PM2 kanıt kodları ile desteklenmiş olup, “olası patojenik” olarak sınıflandırıldı. Varyantın olası etkilerini değerlendirmek amacıyla aile bireylerinde ayrıntılı klinik, genetik ve oftalmolojik incelemeler gerçekleştirildi ve eş zamanlı olarak segregasyon analizi yapıldı. Hiperferritinemi saptanan bireylerde demir yükünü belirlemek amacıyla kardiyak ve hepatik T2-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme uygulandı. Aile segregasyon analizi sonucunda, indeks vakada saptanan varyant üç bireyde gözlenmiş; semptom göstermeyen bir bireyde ise HFE geninde H63D varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Varyant taşıyan bireylerde katarakt, genellikle 15 yaş civarında başlamış, yavaş ilerlemiş ve bilateral, diffüz lens opasiteleri ile karakterize edilmiştir. Etkilenen tüm bireylerde hiperferritinemi gözlenmiş ve serum ferritin düzeyleri 1221–1826 ng/mL aralığında değişiklik göstermiştir. Kapsamlı genetik yaklaşım, HHCS tanısının konulmasında ve HFE mutasyonları gibi daha yaygın etiyolojilerden ayırt edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Özellikle açıklanamayan hiperferritinemi olgularında, FTL genine yönelik moleküler analizler hastalığın doğru tanısını sağlayarak gereksiz ve potansiyel olarak zararlı demir azaltıcı tedavilerin önüne geçebilir. Öte yandan, genç yaşta katarakt saptanan bireylerde serum ferritin düzeylerinin izlenmesi ve gerektiğinde genetik değerlendirme yapılması, alta yatan kalıtsal nedenlerin ortaya konulmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, HHCS’nin genetik temellerinin iyi anlaşılması ve uygun moleküler testlerle desteklenmesi, klinik yönetim ve aile bireylerinin taranması açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperferritinemi, FTL geni, Genetik tanı

S-050 Evaluation of Variants Detected in the Next-Generation Sequencing Panel for Myeloid Neoplasms

Aydeniz Aydin Gumus¹, Lale Yılmaz Çelik¹, Tuna Eren Esen¹, Haşim Atakan Erol¹

¹ İstanbul Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Aim. Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematologic malignancy characterized by the clonal proliferation of myeloid blasts in the bone marrow (BM), peripheral blood, and/or other tissues. It is the most common type of acute leukemia in adults and accounts for the majority of annual leukemia-related deaths in the United States. Myelodysplastic neoplasms (MDS) are clonal hematopoietic malignancies that cause morphological bone marrow dysplasia and present with anemia, neutropenia, or thrombocytopenia. MDS is a factor that increases the risk of AML. MDS has an incidence that increases with age and is seen in 4 out of every 100,000 people per year in the USA. Genetic mutations are major factors in the diagnosis and prognosis of AML and MDS, and it is difficult to assess these variants using single-gene analysis. Genomic techniques in recent years have allowed the identification of many mutated genes important in the pathogenesis of these diseases. The newly published NCCN and ELN guidelines determine patient risk groups and treatment targets based on the status of mutations in these genes. **Methods.** A next-generation sequencing myeloid panel of 79 genes was performed on bone marrow aspiration material obtained from 370 patients with hematological malignancy, using the Oncomine Myeloid Assay platform on the Thermo Fisher Genexus System at our center over a one-year period. **Results.** In 211 of the 370 patients studied, a likely oncogenic or VUS variant was found in any gene. The genes most frequently found to have mutations were ASXL1, TET2, FLT3, and RUNX1. The genes with the highest proportion of truncating variants were found to be TET2, ASXL1, RUNX1 and ASXL1 E635Rfs*15, G646Wfs*12, CALR L367Tfs*46 were the top three most frequently detected variants. The most frequently detected fusion driver genes were BCR-ABL1 (23.7%), PML-RARA (23.7%), and CBFB-MYH11 (18.4%). **Conclusion.** The comprehensive NGS panel enabled the examination of all regions of 17 genes, not just hotspot regions. The distribution percentages of fusion genes that could not be clearly detected by RT-PCR became clear. The treatment targets for 370 patients with hematological malignancies evolved in different directions with this panel study.

Anahtar Kelimeler: myeloid, hematologic, malignancies, next-generation sequencing

S-051 NOTCH3 Geni İlişkili Bildirilmiş İkinci Ailevi İnfantil Miyofibromatozis Ailesi

Kutalp Özekicioğlu¹, Ömer Günhan², Gülay Güleç Ceylan³

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

² Tobb Etü Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Nadir görülen yumuşak doku kitleleri klinik ve histopatolojik olarak birbirleriyle karışabileceğinden, tanının konması oldukça zordur. Bu vakalarda, doğru tanının konulabilmesi için aile öyküsünün detaylandırılması, histopatolojik inceleme ile moleküler genetik analizlerin birlikte yürütülmesi, kitlenin doğru sınıflandırılması ve hastalığın kesin tanısının sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Vaka Takdimi: 60 yaş kadın hasta, vücutta çok sayıda ve farklı morfolojide subkutan kitleler, lenfödem, ilerleyici ataksi ve elektromiyografide sensorimotor polinöropati ile kliniğimize başvurdu. Anamnezde, lezyonların çocukluk döneminden itibaren mevcut olduğu; oğlunda, kızında ve kızının oğullarında da benzer kitlelerin olduğu ve hastanın oğlunda da dengesizlik yakınmasının olduğu bilgisi edinildi. Geçmiş patoloji değerlendirmelerinde, hastada glomus tümörü, kızında ise sarkoma tanısı raporlandığı öğrenildi. Mevcut lezyonların değerlendirilmesi için geçmiş patoloji materyalleri/sonuçları ile tekrar başvuruları önerildi. Hastaya kromozom analizi, array ve klinik ekzom dizileme (CES) testleri planlandı. Bulgular: Kromozom analizinde normal konstitüsyonel karyotip saptanan ve microarray incelemesi normal bulunan hastanın CES analizinde hastalığı açıklayabilecek bir varyant tespit edilmemesi üzerine, ailedeki üç farklı kuşaktan üç bireye tüm ekzom dizileme (WES) testi planlandı. Analiz süreci devam ederken, ailenin 3. kuşaktaki etkilenmiş bireylerinden birine yapılan biyopsi sonucu miyoperisitoma ile uyumlu saptandı. Bu yeni bilgi doğrultusunda, fenotipi gösteren bireylerdeki ortak varyantlar değerlendirildi. Hastalarda vasküler duvar düz kas hücrelerinde eksprese olan NOTCH3 geninde p.C1600G varyantı heterozigot olarak belirlendi. Hastalık bulgusu gösteren bireylerde saptanan varyant Sanger dizileme ile doğrulandı. Saptanan missense varyantın daha önceden sağlıklı veya hasta bireylerde bildirilmemiş olduğu tespit edildi ve in silico araçlara göre yıkıcı nitelikte izlendi. Literatürde aynı kodonda farklı aminoasit değişimi yapan bir patojenik varyant bildirilmiş olması ve varyantın proteolitik kesilmenin gerçekleştiği negatif regülatuar bölgede (NRR) lokalize olması patojenite lehine yorumlandı. Miyoperisitoma, patoloji kaynaklarınca perisitik tümörler başlığı altında miyofibromatozis ile birlikte değerlendirildiğinden, hastanın kliniğinin NOTCH3 ilişkili infantil myofibromatozis fenotipiyle uyumlu olduğu düşünüldü. Tartışma ve Sonuç: Tespit edilen değişim novel bir varyant olup saptandığı aile, NOTCH3 geni ilişkili infantil miyofibromatozis açısından bildirilen ikinci ailedir. Bu çalışmayla birlikte NOTCH3 geninin infantil myofibromatozis ile olan ilişkisi güçlendirilmiş, nöropati ve lenfödem gibi potansiyel yeni fenotipik özelliklerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır. Hastanın tanısında doğru histopatolojik tanının genetik analizi yönlendirmesi multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: NOTCH3, infantil miyofibromatozis, novel varyant

S-052 Nadir Hastalıklar ve Kanser Yatkınlığı: Klinik Takip ve Danışmanlık Deneyimimiz (2015–2025)

Betül Hacer Öztürk¹, Tuna Apuhan¹, Ayşe Sena Demiroğlu¹, Oğuzhan Demir¹, Mustafa Yılmaz¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş Nadir hastalıkların bir kısmı, bireylerde fenotipik özellikleri dahilinde kanserin oluşumuna veya risk artışına da neden olabilmektedir. Bu durum, hem klinik takip stratejilerinin belirlenmesinde hem de genetik danışmanlık sürecinde önemli rol oynar. Çalışmamızda, 2015–2025 yılları arasında kliniğimize başvuran ve nadir hastalık tanısı alan olgularda kanser oluşum risklerinin değerlendirilmesi ve danışmanlık süreçlerinin paylaşılması amaçlanmıştır. Yöntem: 2015–2025 yılları arasında kliniğimize başvuran 130 nadir hastalık tanılı olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların moleküler test sonuçları ve fenotipik özellikleri, literatürde tanımlanmış hastalığa özgü malignite riskleri açısından değerlendirildi. Malignite riski taşıyan olgular, izlem stratejileri ve genetik danışmanlık süreçleri açısından gruplandırıldı. Bulgular: Toplam 130 olgunun 62’si (%48) kız, 68’i (%52) erkekti. Moleküler test sonuçlarına göre 75 hasta(%57) RASopati grubunda, 13 hasta (%10) mTOR yolağı ilişkili grupta, 9 hasta (%7) DNA tamir genleri ilişkili grupta sınıflandırıldı. Bu grupların dışında kalan 33 olgunun (%25); 13’ü immün yetmezlik ile ilişkili, 6’sı cilt fenotipleri ile ilişkili, 4’ü overgrowth sendromları, bu gruplara dahil edilemeyen kalan 10 olgu ise diğer olarak değerlendirildi. Çalışma süresince RASopati grubundan 1 hasta, DNA tamir genleri ilişkili gruptan 1 hasta bu grupların dışında kalan 1 hasta olmak üzere 3 hastanın ex olduğu belirlendi. Takip sürecinde, RASopati grubuna dahil olan NF-1 hastalarının 9’ unda optik gliom, 2’sinde juvenil miyelomonositik lösemi, 3 hastada serebellar kitle ve 1 hastada meme kanseri gelişti. mTOR yolak ilişkili grupta 1 hastada disgerminom, 2 hastada renal hücreli karsinom, 1 hastada renal kitle izlendi. DNA tamir genleri ilişkili grupta 1 hastada B-hücreli akut lenfoblastik lösemi, 1 hastada T-hücreli lenfoma görüldü. Bu grupların dışında kalan olguların 1’inde B-hücreli akut lenfoblastik lösemi, 1’inde skuamöz hücreli karsinom gelişti. Tartışma: Nadir hastalık tanısı alan bireylerde, hastalığın fenotipik özelliklerine bağlı olarak bazı malignitelerin gelişme riski artabilmektedir. Bu nedenle, ilgili literatür verileri doğrultusunda, kanser gelişimi açısından riskli olguların belirlenmesi, erken tanı ve önleyici yaklaşımlar açısından önem taşımaktadır. Genetik danışmanlık, hem hasta hem de aile bireyleri için bu risklerin anlaşılması ve uygun izlem stratejilerinin planlanmasında temel bir unsurdur. Çalışmamız, nadir hastalık pratiğinde fenotipe bağlı malignite riskinin değerlendirilmesinin ve yapılandırılmış danışmanlık sürecinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalık, kanser yatkınlığı, Rasopati, mTOR yolağı, DNA tamir genleri, NF-1, genetik danışmanlık

S-053 Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastalarda Klinik ve Genetik Özelliklerin Retrospektif Analizi: Erzurum Şehir Hastanesi Deneyimi

Ozge Beyza Gündoğdu Oğutlu¹, Oğuzhan Yaralı¹

¹ Erzurum Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Giriş Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), otozomal dominant kalıtım gösteren, nörokutanöz spektrumda yer alan çok sistemli bir genetik hastalıktır. Klinik olarak café-au-lait makülleri, Lisch nodülleri, kutanöz ve pleksiform nörofibromlar, öğrenme güçlüğü ve çeşitli nörolojik komplikasyonlarla karakterizedir. NF1 geninde meydana gelen patojenik varyantlar, hastalığın temel moleküler nedenini oluşturmaktadır. Klinik tablo bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterebilmekte olup fenotipik çeşitlilik oldukça geniştir. Bu çalışma, Erzurum Şehir Hastanesi’nde NF1 ön tanısı ile değerlendirilen olguların klinik ve genetik özelliklerini tanımlayarak mevcut literatüre bölgesel katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Yöntem 2023–2024 yılları arasında Erzurum Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’ne café-au-lait lekeleri nedeniyle başvuran toplam 46 hastanın NF1 genine yönelik dizi analizi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik veriler hasta dosyalarından elde edilmiş, moleküler analizler ise NF1 genine özgü dizileme ile delesyon/duplikasyon test yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgular Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 16.5 ± 17.9 yıl olup, cinsiyet dağılımı kadınlarda %52.1, erkeklerde %47.9 olarak saptanmıştır. Klinik bulgular arasında Lisch nodülü oranı %13.0, epilepsi öyküsü %4.3 olarak belirlenmiştir. Nörolojik bulgular %43.5, kardiyak tutulum %10.9 ve renal bulgular %28.3 oranında gözlenmiştir. Moleküler analizde NF1 geninde patojenik veya olası patojenik varyant saptanma oranı %41.3 olup, saptanan varyantlar 14 missense, 2 nonsense, 2 frameshift ve 2 splicing şeklindedir. Tartışma ve Sonuç Elde edilen bulgular, NF1’in klinik ve genetik açıdan yüksek derecede heterojen bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Lisch nodülü ve nörolojik bulguların oranlarının literatürde bildirilen oranlardan düşük olması, yaş dağılımı ve örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Genetik pozitiflik oranının görece düşük bulunması ise mozaik formlar veya mevcut moleküler yöntemlerin duyarlılığı ile açıklanabilir. Bu çalışma, Erzurum Şehir Hastanesi’nde değerlendirilen NF1 olgularına ait klinik ve moleküler verileri ortaya koyarak, tanısal süreçlerde genetik testlerin ve multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis Tip 1 NF1 Genetik analiz Klinik bulgular Café-au-lait makülleri Lisch nodülü Retrospektif çalışma Genotip-fenotip korelasyonu

S-054 CHEK2’nin Herediter Kanserlerde Klinik Önemi: Tek Merkez Deneyimi

Lamiya Mardan Hacızade¹, **Ece Keskin**¹

¹ İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş İnsan genomunda 22. kromozomun uzun kolu (22q12.1) üzerinde yer almakta olan, CHEK2 (Checkpoint Kinase 2; OMIM #604373) geni, 14 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen, serin-treonin kinaz aktivitesine sahip tümör baskılayıcı CHEK2 proteinini kodlar. Toplam 543 amino asitten oluşan bu protein, DNA hasarı meydana geldiğinde hücre döngüsünü durdurarak onarım süreçlerine olanak sağlamak veya gerektiğinde apoptozu tetikleyerek genetik bütünlüğün korunmasına katkıda bulunmaktadır. CHEK2 varyantları, bu düzenleyici mekanizmaların bozulmasına yol açarak herediter kanser yatkınlığını artırmakta ve farklı kanser fenotiplerinin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Özellikle meme, prostat, tiroid ve kolon kanseri başta olmak üzere çeşitli herediter kanser sendromları ile ilişkilendirilen CHEK2, bu nedenle herediter kanser panellerinde sık değerlendirilen genlerden biridir. Farklı varyant tiplerinin değişken penetrans ve ekspresivite göstermesi, klinik yansımaların çeşitliliğine neden olmakta ve genotip-fenotip korelasyonunun daha iyi anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır. Gereç ve Yöntem Bu retrospektif çalışmaya, 2022–2025 yılları arasında merkezimizde herediter kanser paneli çalışılmış ve klinik/histopatolojik olarak kanser tanısı almış 860 olgu dahil edilmiştir. Dizileme reaksiyonları Illumina NextSeq® sistemi ile uyumlu reaktifler kullanılarak gerçekleştirilmiş, analizler Sophia Genetics DDM V4 platformunda yapılmıştır. ACMG kriterlerine göre patojenik, muhtemel patojenik veya VUS olarak değerlendirilen CHEK2 varyantı taşıyan olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Bulgular 860 olgunun 58’inde (%6,7) CHEK2 geninde varyant saptanmıştır. Bu olguların 31’i (%53,4) patojenik/muhtemel patojenik, 27’si (%46,6) VUS olarak değerlendirilmiştir. Tüm kohort içinde bakıldığında patojenik/muhtemel patojenik varyantların oranı %3,6, VUS oranı ise %3,1 olarak hesaplanmıştır. CHEK2 mutasyonu taşıyan olgular arasında özellikle meme, kolon, prostat ve tiroid kanseri gibi farklı klinik fenotiplerin yer aldığı görülmüştür. Sonuç ve Tartışma Bu çalışma, CHEK2 genindeki patojenik varyantların farklı kanser türleriyle ilişkisini destekleyen önemli bulgular sunmaktadır. Sonuçlarımız, CHEK2 mutasyonlarının herediter kanserlerde anlamlı bir genetik risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Elde edilen veriler, genetik testlerin kanser riski belirlemede, aile taramasında ve erken tanı yaklaşımlarında önemini vurgulamaktadır. Literatürde CHEK2 varyantlarının sıklığı genellikle %1–3 arasında bildirilirken, çalışmamızda elde edilen %6,7’lik oran, özellikle yüksek riskli hasta grubunun değerlendirilmiş olması ve etnik/popülasyon farklılıkları ile açıklanabilir niteliktedir. Bu yönüyle, çalışmamız ülkemizde CHEK2 varyant dağılımı ve genotip-fenotip korelasyonuna katkı sağlayan özgün bir tek merkez deneyimi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CHEK2, Herediter Kanser

S-055 Yineleyen Tromboz Atakları İle Seyreden Homozigot SERPINC1 Mutasyonu: Nadir Bir Olgu

Esra Çelik¹, Mehmet Kocabey¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

GİRİŞ: Antitrombin-III (AT), kan koagülasyon kaskadını regüle eden plazmadaki en önemli serin proteaz inhibitörü olup SERPINC1 geni tarafından kodlanmaktadır. Kalıtsal AT eksikliği olan bireyler, venöz tromboemboli (VTE) açısından yüksek risk altındadırlar. Heterozigot AT eksikliğinin görülme sıklığı yaklaşık 1:500 olarak tahmin edilmekteyken homozigot AT eksikliği son derece nadirdir. Burada, sık tekrarlayan tromboz ataklarıyla seyreden ve homozigot SERPINC1 mutasyonu saptanan bir hasta sunulmuştur. **OLGU:** 46 yaşında erkek hasta sık arteriyel ve venöz tromboz öyküsü nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde, ilk kez 34 yaşında olan serebrovasküler olay (SVO) ve sonrasında bilateral derin ven trombozu (DVT) geçirdiği öğrenildi. Son 12 yılda toplam 9 kez SVO, 2 kez PTE ve 3 kez DVT atağı öyküsü mevcuttu. Olgu bu bulgular ile Moyamoya klinik ön tanısı ile izlenmekte idi. Olgunun beyin MR’ında kronik iskemik ve atrofik değişiklikler, sistemik değerlendirmede ise sol renal agenezi, sağ adrenal anjiomyolipom, kronik böbrek hastalığı ve inferior vena cava trombozu saptandı. Aile öyküsünde herhangi bir anomali saptanmadı ve ebeveynler arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Olgunun Moyamoya tanı kriterlerini tam karşılamaması nedeniyle tüm ekzom dizileme analizi yapılması planlandı. Genetik incelemede, SERPINC1 geninde homozigot, patojenik, c.391C>T (p.Leu131Phe) varyantı tespit edildi. Aile taramasında sağlıklı olan her iki ebeveyn aynı değişim için heterozigot olarak saptandı ve herhangi bir tromboz öyküleri bulunmamaktaydı. **TARTIŞMA:** Hastada saptanan homozigot SERPINC1 c.391C>T tip II heparin-bağlanma bölgesi (HBS) mutasyonu literatürde genellikle erken çocukluk çağında başlayan venöz veya arteriyel tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Benzer olguların daha erken yaşta trombozla ilişkisi olması ama bizim olgumuzda ilk olarak 34 yaşta trombozun ortaya çıkması, varyantın geç başlangıçlı ve atipik seyirli bir fenotipe yol açabileceğini düşündürmektedir. **SONUÇ:** Bu vaka ile AT eksikliği klinik spektrumu genişletilmiştir. Erişkin başlangıçlı ciddi arteriyel ve venöz tromboz öykülerinde de, renal agenezi ve anjiomyolipom eşlik etmesi halinde homozigot antitrombin eksikliğinin düşünülmesinin önemi vurgulanmıştır. Genetik test tanı gecikmelerini önleyecek, uygun tedavi planlanmasını ve aile taramalarının yapılmasını sağlayacaktır. **Anahtar Kelimeler:** Tromboz, Antitrombin, SVO, Renal agenezi, Anjiomyolipom

Anahtar Kelimeler: Tromboz, Antitrombin, SVO, Renal agenezi, Anjiomyolipom

**S-056 Yeni Nesil Dizileme Tabanlı Kalıtsal Kanser Panelinde Kopya Sayısı Değişikliklerinin Tespiti:
Tek Merkez Deneyimi**

Simge Tuana Ay Öner¹, Tuna Eren Esen ¹, Alper Gezdirici¹

¹ İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Amaç: Kanserlerin %5–10’unun kalıtsal nedenlere bağlı gelişir. Bu grupta başta BRCA1/2 olmak üzere DNA tamirinde görevli genlerdeki kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) patogeneze belirgin rol oynadığı literatürde gösterilmiştir. Bu çalışmada, kalıtsal kanser şüphesiyle değerlendirilen olgularda çoklu gen panellerine entegre edilen CNV analizinin tanısal sürece ve klinik yönetime katkısını değerlendirilmiştir. **Gereç-Yöntem:** NCCN kılavuzları doğrultusunda tarama önerilen yaklaşık 700 hastaya merkezimizde CNV analizli germline kanser paneli çalışılmıştır. Periferik kandan izole edilen genomik DNA, Twist Cancer paneli kullanılarak MGI DNBSEQ-T7 platformunda dizilendi. Dizileme verisinden CNV’ler okuma derinliği temelli GATK (Genome Analysis Toolkit) kullanılarak çağrıldı. Sınıflandırma ACMG/AMP ilkelerine ve konsey kararlarına dayandırıldı. **Bulgular:** Toplam 13 olguda 14 CNV saptandı (12 del, 2 dup). **Dağılım:** BRCA1 (n=6; 5 del, 1 dup), PMS2 (n=3; 3 del, 1’i homozigot), EPCAM–MSH2 (n=1; del), BRCA2 (n=1; del), PALB2 (n=1; dup), RB1 (n=1; del), DICER1 (n=1; del). Güncel veritabanı ve literatür değerlendirmesine göre CNV’lerin ~%72’si (10/14) Patojenik/Olası Patojenik, ~%28’i (4/14) Klinik Önemi Belirsiz (VUS) olarak değerlendirilmiştir. Patojenik/Olası Patojenik CNV’ler arasında EPCAM–MSH2, PALB2 ve RB1 genlerindeki değişiklikler yer almıştır. VUS olarak değerlendirilen CNV’ler ise DICER1 ve PMS2’de saptandı. BRCA1 ve BRCA2 genlerinde tespit edilen CNV’ler MLPA ile konfirme edildi. Diğer genlerde MLPA gerçekleştirilemedi. Serimizde BRCA1 kaynaklı CNV’lerin diğer genlere göre daha sık saptanması, hereditör meme–over kanseri kohortlarında bildirilen literatür verileriyle uyumludur. BRCA1’de çok ekzonlu delesyon/duplikasyonların BRCA2’ye göre daha sık raporlandığı ve tanıya anlamlı katkı sağladığı bildirilmiştir. PMS2 CNV çağrılarında, PMS2CL psödogon bölgesinin yüksek dizilim homolojisi nedeniyle yalancı pozitiflik ihtimali öne çıkmakta olup, doğrulama ve raporlama süreçlerinde bu durum kritik bir parametre olarak değerlendirilmelidir. Saptanan EPCAM–MSH2 delesyonu, kişisel endometrium kanseri tanısı ve aile öyküsündeki endometrium/kolon kanseri kümelenmesiyle yüksek klinik uyum göstermiştir. **Sonuç:** Kısa okumalı NGS verisinden CNV çağırımı, SNV ve küçük indel analizlerini tamamlayarak klinik açıdan anlamlı varyantların saptanmasına katkı sağlar. Özellikle BRCA1’de LGR (large genomic rearrangement) sıklığı, rutin analizlerde CNV değerlendirmesinin tanısal değerini artırır. Aynı çalışmada SNV/indel ve CNV’nin eşzamanlı incelenmesi, tek platformda kapsamı genişletip raporlama süresini kısaltır; onkoloji pratiğinde tedavi protokollerine zamanında başlanması ve klinik yönetim kararlarının hızlanması açısından belirgin avantaj sağlar. Gelecekte uzun okuma teknolojilerinin entegrasyonu ile kırık noktalar ve kompleks yeniden düzenlenmeler daha ayrıntılı haritalanacak, böylece tanısal kapsam genişleyecektir.

Anahtar Kelimeler: CNV, YND, kalıtsal kanser, MLPA

S-057 PTEN Varyantlarının Genotip–Fenotip Korelasyonu ve Klinik Spektrumu: 16 Olguluk Vaka Serisi

Muhammed Burak Bereketoğlu¹, Aslı Ece Solmaz¹, Ayça Aykut¹, Burcu Çakar², Erhan Gökmen², Haluk Akın¹, Asude Durmaz¹

¹ Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: PTEN geni hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücrel fonksiyonu düzenleyen tümör baskılayıcı bir genidir. PTEN geninde meydana gelen germline fonksiyon kaybettirici mutasyonlar Cowden Sendromu, Makrosefali-otizm sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve ailesel geçişli meme, kolon, endometrium kanserine neden olmaktadır. Çalışmamız 15 farklı aileden 16 olguyla PTEN genindeki varyantların genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır. **Metod:** Tıbbi genetik polikliniğimize başvuran 16 hastanın 8'i PTEN tüm gen analizi olarak ve 8'i ise hereditör kanser paneline alınarak yeni nesil dizileme analizi yapılmıştır. Güncel ACMG kılavuzu doğrultusunda varyantlar değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Başvuran hastalar 7 aylık ile 64 yaş arasında olup, en sık başvuru nedeni 10 hastada saptanan malignite öyküsü idi. Fizik muayenede en sık bulgu 7 hastada makrosefali olup, 2 hastada yüz bölgesinde çoklu epidermoid lezyon izlendi. 5 hastada mide ve kolonda multipl hiperplastik polipler mevcuttu. Malignite dağılımı: 3 hastada meme kanseri (3'ü invaziv duktal karsinom), 3 hastada endometrium kanseri (1 karsinosarkom, 2 endometrioid karsinom) ve 2 hastada papiller tiroid kanseri. Dört hastada iki ayrı malignite bir arada görüldü. Nörogelişimsel ve immünolojik bulgular arasında 4 hastada entelektüel yetersizlik, 1 hastada hipogammaglobulinemi ve sık enfeksiyon öyküsü saptandı; ayrıca 1 hastada Joubert sendromu eşlik etmekteydi. Bir hasta asemptomatik olarak izlendi. Genetik analizler sonucunda 16 hastada 11 farklı varyant tespit edilmiş olup en sık saptanan patojenik varyant 3 hastada tespit edilen c.1003C>T (p.Arg335*) idi. 2 hastada c.381_385del (p.K128Tfs*50) varyantı ve 1 hastada c.302del (p.I101Tfs*12) varyantı tespit edilmiş olup bu varyantlar literatürde daha önce bildirilmemiştir. 1 hastada exon 1 delesyonu tespit olup çoklu malignitesi ve polipozis kollisi mevcuttu. **Sonuç:** Bu çalışma, 15 aileden 16 olguluk seçilmiş bir kohortta PTEN genotip–fenotip spektrumunu ortaya koymaktadır. Tespit edilen varyantı c.1003C>T meme, tiroid ve endometrium kanseriyle ilişkiliyken makrosefali bulguları gözlenmemiştir. Ekzon 1 delesyonu literatürle uyumlu olarak çoklu maligniteyle ilişkili göstermektedir. Çalışmamızda literatürde tanımlanmamış c.381_385del (p.K128Tfs*50) ve c.302del (p.I101Tfs*12) varyantları saptanmış olup, PTEN varyant spektrumunu genişletmektedir. 16 olguluk serimiz, PTEN varyantlarının popülasyondaki etkisini ve varyant düzeyinde genotip–fenotip ilişkileriyle klinik spektrumu ortaya koymaktadır. Çalışmamız, PTEN klinik spektrumun risk sınıflaması ile kanser tarama ve izlem protokollerinin popülasyona özel biçimde optimize edilmesine ve aile temelli taramalarına planlanmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Cowden Sendromu, Kanser, Makrosefali

S-058 Klinik NGS Panellerinde İkincil Bulguların Değerlendirilmesi: ACMG SF v3.3 ve Listelenmemiş Kanser Genlerine İlişkin Görüşler

Murat Öztürk¹, Esra Habiloğlu¹

¹ Batman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Klinik NGS Panellerinde İkincil Bulguların Değerlendirilmesi: ACMG SF v3.3 ve Listelenmemiş Kanser Genlerine İlişkin Görüşler Murat Öztürk¹, Esra Habiloğlu¹ 1Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Batman, Türkiye Yeni nesil dizileme (NGS), ikincil veya tesadüfi bulgular olarak bilinen beklenmedik genetik varyantları ortaya çıkarabilir. American Collage of Medical Genetics (ACMG), bu bulguların raporlanması için bir gen listesi sunmaktadır (SF v3.3). Genler, yüksek hastalık riski taşıdıklarında ve hastalara fayda sağlayabilecek açık müdahaleler olduğunda raporlamaya dahil edilir. Çeşitli klinik endikasyonlar için MGI-G50 platformunda yaklaşık 4901 geni kapsayan geniş bir NGS paneli (TWIST Custom Panel) kullanıldı. 2229 hasta, sekonder kanser yatkınlık genleri açısından değerlendirildi ve analiz SEQ platform version 8.16.0 (Genomize Inc., İstanbul, Türkiye; <https://seq.genomize.com>) kullanılarak yapıldı. Tespit edilen her varyantın patojenitesinin değerlendirilmesi ACMG kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Popülasyon veri tabanları, in silico tahmin araçları, HGMD® Professional release 2020.2 ve ClinVar (date: June 2024) değerlendirildi. Patojenik varyantlar daha sonra, hangi bulguların raporlanması gerektiğini belirlemek için ACMG SF v3.3 listesiyle karşılaştırıldı. 125 hastada (%5,60) kanserle ilişkili genlerde patojenik varyant tespit edildi. RBBP8, BRIP1, RAD51D, MSH2, ATM, CHEK2, MSH3, RET, RAD51C, BRCA2, MUTYH, KRAS, BRCA1, PRF1 ve SEC23B gibi 30 farklı gende varyant izlendi. 28 hastamızda (%1,25) tespit edilen varyantlar, BRCA1, BRCA2, MSH2 ve RET gibi ACMG SF listesinde yer alan genlerdi ve genetik danışmanlık verildi. Diğer varyantlar ise SF listesinde yer almayan genlerde izlendi. ATM ve CHEK2 kanser riskini artırmaktadırlar ancak riskleri orta düzeyde olduğu ve yönetimleri net olmadığı için listeye dahil edilmediler. KRAS varyantları çoğunlukla somatiktir ve germline değişiklikleri nadirdir ve çoğunlukla gelişimsel sendromlara neden olmaktadır. MUTYH geni heterozigot varyantları, MSH3, PRF1 ve RAD51C de liste dışındaydı çünkü ilgili gen varyantları henüz hasta bakımını değiştirmemektedir. Bir genin raporlanıp raporlanmayacağı, ilişkili hastalığın penetransı ve şiddeti, bireye getirdiği riskin düzeyi ve bu riski azaltmaya yönelik kanıta dayalı, uygulanabilir tarama, takip veya tedavi yöntemlerinin bulunup bulunmadığına bağlıdır. NGS panelleri daha fazla geni test ettikçe, hastaların gereksiz endişeler yaşamadan faydalı bilgiler alabilmeleri için kılavuzların güncellenmesi gerekecektir; rapor içerikleri de güncellemeleri takip etmelidir.

Anahtar Kelimeler: İkincil bulgular, ACMG SF v3.3, yeni nesil dizileme, kanser yatkınlığı genleri, klinik uygulanabilirlik

S-060 Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında DNA Tabanlı Çoklu Gen Panelleri ile ABL1 Geninde Varyant Tespiti

Zeynep Diler¹, Özge Özer Kaya¹, Altuğ Koç¹, Zehra Narlı Özdemir², Mehmet Berkay Akcan¹, Özgür Kırbıyık¹, Feyza Altunbaş Yalabık¹, Selcan Keşan¹, Kadri Murat Erdoğan¹, Cengiz Ceylan², Oktay Bilgir², Taha Reşid Özdemir¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Kronik Myeloid Lösemi (KML), erişkin lösemilerinin yaklaşık %15’ini oluşturan, hematopoietik kök hücrelerde meydana gelen klonal bir myeloproliferatif hastalıktır. KML’nin genetik temelinde, 9. ve 22. kromozomlar arasında oluşan t(9;22)(q34;q11.2) translokasyonu sonucu meydana gelen BCR-ABL1 füzyon geni yer almaktadır. Bu kimerik gen, anormal tirozin kinaz aktivitesiyle hücre proliferasyonunu artırarak KML fenotipine yol açar. Kırık noktalarındaki farklılıklar ve transkript tipleri, hastalığın seyri, tedaviye yanıt ve direnç gelişimi açısından klinik öneme sahiptir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), özellikle imatinibin klinik kullanıma girmesiyle KML tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Ancak tedavi sürecinde ABL1 geninde gelişen mutasyonlar, TKİ’lere karşı direnç gelişiminin en sık nedenlerinden biridir. Bu nedenle tedaviye yanıtsız veya yanıtı azalmış olgularda ABL1 mutasyon analizinin yapılması klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen 42 KML tanılı hastanın DNA tabanlı çoklu gen paneli ile yapılan analiz sonuçları değerlendirildi. Dört hastada ABL1 geninde varyant saptandı. Belirlenen değişiklikler arasında ABL1 p.T315I, p.V299L, p.F317L, p.M244V ve p.E459K varyantları yer almaktaydı. Bir olguda iki farklı varyant birlikte saptandı ve Sanger sekans yöntemiyle doğrulandı. DNA tabanlı yeni nesil dizileme (NGS) yaklaşımları, yalnızca füzyon genlerinin değil, aynı zamanda tek nükleotit değişiklikleri gibi tedaviye yanıt veya prognozla ilişkili olabilecek diğer genetik değişimlerin de saptanmasına olanak sağlamaktadır. Bu tür analizlerle, duyarlılığı düşük ve kapsamı sınırlı Sanger sekans analizine kıyasla, KML’nin karmaşık genetik profilini daha ayrıntılı biçimde değerlendirmenin mümkün olacağını öngörmekteyiz. Elde edilen bulgular, DNA tabanlı çoklu gen panellerinin yalnızca direnç mutasyonlarının değil, hastalığın seyri ve tedavi yanıtıyla ilişkili diğer genetik değişimlerin de tanımlanmasında giderek daha önemli bir rol üstleneceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: KML, tirozin kinaz inhibitör direnci, ABL1, DNA tabanlı NGS analizi

S-061 Rasopati Sendromlarında Jüvenil Miyelomonositik Lösemi Gelişimi

Delil Serhat Yigit¹, Büşranur Çavdarlı², Esra Kılıç³, Özlem Arman Bilir⁴, Turan Bayhan⁵, Cavidan Nur Semerci Gündüz⁶

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

⁵ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

⁶ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: RAS/MAPK sinyal yolunu etkileyen germline patojenik varyantlar, Noonan sendromu, Costello sendromu ve Kardiyofasiyokutanöz sendrom gibi RASopati sendromlarına(RS) sebep olabilmektedir. Bu sendromlarda dismorfik bulgular, kalp anomalileri, büyüme geriliği ve hematolojik maligniteler dahil olmak üzere çeşitli neoplazmlara yatkınlık görülmektedir. RS’lerde en sık saptanan maligniteler arasında olan ve erken çocukluk çağında görülen Jüvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)’de, RAS/MAPK yolağındaki genlerde somatik veya germline patojenik varyantlar saptanmaktadır. Bu çalışmada, RS tanılı hastalarda JMML gelişim sıklığı ve klinik özellikleri incelenmiştir. **METOD:** 2019–2025 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi’nde yeni nesil dizileme yöntemi ile çalışılan multigen RASopati/Noonan paneli ile patojenik varyant saptanıp genetik tanı alan 82 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik veriler, genetik sonuçlar ve hematolojik bulgular incelendi. **SONUÇ:** İncelenen 82 hastanın [PTPN11(42), SOS1(9), NF1(7), BRAF(4), RAF1(4), RIT1(4), CBL(3), KRAS(2), HRAS(2), LZTR1(2), KAT6B(1), MAP2K1(1), NRAS(1)] dördünde (%4.8) JMML tanısı mevcuttu. Bu hastaların ikisinde CBL, birinde NRAS ve birinde NF1 genlerinde patojenik varyant saptandı ve ortalama JMML tanı yaşı 2 yıl 5 aydı. CBL geninde varyantı saptanan hastalarda(H1,H2) kemik iliği transplantasyonu(KİT) yapılmamış olup hastalar klinik olarak takip edilmektedir. NF1 geninde varyant saptanan hastada(H3) 2 yaşında KİT yapılmış olup sonrasında relaps olması sebebiyle iki kez daha (4 ve 5 yaşlarında) KİT yapılmasına rağmen 5 yaş 8 aylıkken hayatını kaybetmiştir. NRAS varyantı saptanan hastaya(H4) ise 2 yaşında tanı konulmuş, 3 yaşındayken yapılan KİT sonrası gelişen komplikasyonlar sebebiyle hasta hayatını kaybetmiştir. H1, H2 ve H3’te kemik iliği örneğinden çalışılan kromozom analizi ve FISH testlerinde anomali saptanmamıştır. **TARTIŞMA:** RASopatilerde JMML görülme oranı literatürde %1–5 arasında bildirilmiştir ve bu çalışmada saptanan oranın literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir. JMML hastalarının önemli bir kısmının prognozu kötü olup yaygın olarak tedavide KİT tercih edilmekte birlikte özellikle CBL ilişkili JMML’de olduğu gibi RS tanısı olan bazı hastalarda KİT yapılmaksızın tedavi veya gözlem seçilebilmektedir. Prognoz açısından gen-spesifik önerilerin olması ve varyantın germline/somatik olmasına bağlı olarak hastaya yaklaşımın değişmesi, JMML tanısı alan hastaların RS açısından değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada nadir saptanan bir hematolojik malignite olan JMML vakalarının bildirilmesiyle literatüre katkı amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: JMML, RAS/MAPK, RASopati

S-063 Mozaik NF1 Delesyonu ve LZTR1 Varyantı Eşlik Eden Nadir Bir Olguda Disgerminom Gelişimi: Oligogenik RAS Disregülasyonu

İrem Hartuç Cevik¹, Okan Kurtçu², Zeynep Şıklar³, Nurdan Taçyıldız⁴, Halil Gürhan Karabulut¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

² Ankara Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad, İstanbul 1 Nolu Halk Sağlığı Laboratuvarı

³ Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Endokrinolojisi Bd

⁴ Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Onkolojisi Bd

Giriş Nörofibromatozis tip 1 (NF1), otozomal dominant geçişli bir nörokutanöz sendromdur. Klinik olarak café-au-lait makülleri, kutanoz nörofibromlar, Lisch nodülleri ve optik gliom gibi bulgularla karakterizedir. NF1 geni, aynı zamanda RAS/MAPK sinyal yolunun düzenlenmesinde görevli bir tümör baskılayıcı gen olup, bazı santral sinir sistemi ve mezenkimal tümörlere yatkınlıkla seyrederek. Mozaik NF1 olgularında ise mutasyon yalnızca belirli hücre dizilerinde bulunduğu için, klinik tablo hafif seyredebilir ve tanı koymak güçleşebilir. Ayrıca, rutin NGS analizlerinde düşük oranda mozaiklik tespitinin zor olması nedeniyle özel moleküler yaklaşımlar gerekebilir. Bu bildiride, RAS regülasyon basamağında iki farklı gende mutasyon saptanan nadir bir olgu sunulmaktadır. Olgu On iki yaşındaki erkek hasta, beyin tümörü nedeniyle opere edilmiş ve patolojik inceleme sonucu disgerminom olarak raporlanmıştır. Klinik incelemede yaygın café-au-lait makülleri, hafif Noonan benzeri yüz özellikleri, santral hipotiroidi ve hipogonadotropik hipogonadizm belirlenmiştir. Genetik analizlerde, ilk aşamada NGS panelinde NF1 geninde patojenik değişiklik saptanmamış, ancak klinik şüphe üzerine yapılan FISH analizinde %48 oranında delesyon gösterilerek mozaik NF1 tanısı konulmuştur. Ayrıca panel kapsamında yer alan LZTR1 geninde olası patojenik heterozigot c.2063G>A p.R688H varyantı saptanmış (NM_006767.4), aile segregasyon çalışmaları negatif sonuçlanmıştır. Tartışma Disgerminom gelişimi NF1’de beklenen bir tümör tipi olmamakla birlikte, RAS/MAPK yolağındaki iki ayrı genetik bozukluğun (NF1 delesyonu ve LZTR1 varyantı) birlikte bulunmasının bu tabloya neden olduğu düşünülmüştür. Literatürde özellikle NF1, PTPN11, SOS1, KRAS ve LZTR1 genleri, RAS/MAPK düzenleyici yolağının ana üyeleri olarak tanımlanmıştır. Bu genlerdeki birden çok germline değişikliklerin, fenotipik şiddeti artıran oligogenik etkiler oluşturabileceği giderek daha çok bildirilmektedir. Sonuç NF1 geninde mozaiklik dokuya özgü değişiklik gösterebilir; bu nedenle negatif NGS sonucu tanıyı dışlamaz. Bu olguda delesyonun FISH ile gösterilmesi, mozaik NF1 tanısında hedefe yönelik testlerin önemini vurgulamaktadır. Güncel literatür, mozaik NF1 olgularında tümör gelişim riskinin düşük fakat sıfır olmadığını belirtmektedir; bu nedenle bireyler yaş ve fenotipe uygun NF1 izlem protokollerine dahil edilmelidir. Ayrıca germline mozaiklik olasılığı nedeniyle üreme danışmanlığı verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: NF1, mozaikizm, RAS/MAPK, oligogenik etki

S-064 SDH Genleriyle İlişkili Kanserlerde Spektrum: Olgu Serisi

Elif Kubar¹, Haluk Akın¹, Aslı Ece Solmaz¹

¹ Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş Süksinat dehidrogenaz, sitrik asit döngüsünde süksinatın fumarata dönüşümünde ve elektron taşıma zincirinde görev alan bir mitokondriyal enzimdir. Bu enzimin protein yapısı 4 alt ünitelerden oluşmaktadır ve nükleer genom tarafından kodlanmaktadır (SDHx; SDHA, SDHB, SDHC, SDHD). SDHx genlerinden herhangi birinde mutasyon olduğunda mitokondriyal disfonksiyon gelişir ve çeşitli onkojenik faktörler artış göstererek anjiyogenez ve tümör gelişiminin indüklendiği bildirilmiştir. Paraganglioma, feokromasitoma, gastrointestinal stromal tümör (GIST), renal hücreli karsinom, hipofiz adenomları, tiroid tümörleri ve nöroblastom ile ilişkisi bilinmektedir. Materyal ve Metot 2016-2025 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik AD'na herediter kanser genetik analizi için yönlendirilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 13 hastada SDHx ile ilişkili olası patojenik ve patojenik varyant tespit edilmiştir. Bu hastalar başvuru anındaki klinik tanılarına göre kategorize edilmiştir. Sonuç SDHA geninde 6 farklı genetik varyant tespit edildi. Bu varyantlara sahip hastalarda GIST, hemanjioblastom, meme kanseri, over kanseri ve rabdomyosarkom görüldü. SDHB geninde 5 farklı genetik varyant saptandı; iki hastada aynı varyant bulundu ve bu hastalarda glomus tümörü ile paraganglioma izlendi. Diğer SDHB varyantlarına sahip hastalarda feokromositoma, rabdoid tümör, paraganglioma ve over kanseri mevcuttu. SDHC geninde genetik varyant yoktu. SDHD geninde ise paraganglioma ile ilişkili tek bir genetik varyant tespit edildi. Tartışma SDH ilişkili kanserlerin spektrumu oldukça geniştir. Bu olgu serisinde, SDH ilişkili kanser vakalarının ilişkili oldukları kliniklerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmamızda yer alan hastaların kliniklerinin çoğuyla SDHx genleri ilişkilendirilmiş olsa da meme ve over kanserindeki önemi günümüzde henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: paraganglioma, sdh, süksinat dehidrogenaz

S-065 Osteokondromların Nadir Bir Nedeni Olarak Herediter Multipl Osteokondrom: EXT1 ve EXT2 İlişkili İki Ailenin Klinik ve Moleküler Değerlendirmesi

Ekin Aydın¹, Batuhan Ergin¹, Yusuf Kahya², Büşra Gözde Ürkmez³, Melahat Kul³, Şule Altınır¹, Timur Tuncalı¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Herediter multipl osteokondromlar (HMO), çocukluk çağında başlayan ve multipl osteokondromlar, kemik deformiteleri, eklem hareket kısıtlılığı ve boy kısalığı ile karakterize, otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren bir iskelet displazisidir. Hastalığın patogeneğinde EXT (exostosin) genlerinde meydana gelen sıklıkla fonksiyon kaybı mutasyonları rol oynamaktadır. EXT genleri, kemik ve kıkırdak dokusunun gelişiminde önemli işlevlere sahip olan, β -Catenin/Wnt sinyal yolunda aktif rol alan ve heparan sülfat sentezi için gerekli glikozil transferazları kodlamaktadır. Bu genler aynı zamanda tümör süpresör işlev özellikleriyle osteokondrom oluşumunda temel bir biyolojik rol üstlenir. Bildiride, bölümümüzde genetik analizlerle yapılmış iki ayrı HMO ailesine ait klinik ve moleküler bulgular paylaşılacaktır. Olgu: İlk olgu, sağ hemitoraksta multipl osteokondromları bulunan 41 yaşında bir erkek hastaydı. İkinci olgu ise osteoporoz, ekstremitelerde kısalık ve multipl osteokondromlar nedeniyle değerlendirilen 34 yaşında bir erkek hastaydı. İlk olguya multipl osteokondrom tanısı kısa bir süre önce konmuşken, ikinci olgunun çocukluk çağında osteokondromlar nedeniyle opere edildiği öğrenildi. Her iki olgunun ailesinde OD kalıtım paterni ile uyumlu benzer fenotipten etkilenmiş bireyler bulunmaktaydı. İlk olgunun fizik muayenesi normal iken ikinci olguda sol ayak parmaklarında üst üste binme deformitesi, bilateral radial ve ulnar kısalık mevcuttu. İki hastadan da HMO ön tanısı ile periferik kan örneğinden elde edilen yeni nesil dizileme analizi yapıldı. İlk olguda EXT2 (NM_000401.3) c.722del p.(Asp241AlafsTer62) olası patojenik varyantı heterozigot olarak tespit edildi. İkinci olguda EXT1 (NM_000127.3) c.247dup p.(R83Pfs*106) patojenik varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Her iki olguya genetik danışmanlık verilerek segregasyon analizi planlandı. Tartışma: Herediter multipl osteokondromlar, osteokondromların nadir bir nedeni olup insidansı 1:50.000–1:100.000 arasında bildirilmektedir. Hastalığın genetik temelinde, %60 oranında EXT1, %30 oranında ise EXT2 patojenik varyantların rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle EXT1 patojenik varyantların daha ağır fenotiplere yol açtığı gösterilmiştir. Literatürde erkek hastalarda osteokondrom sıklığının daha fazla olduğu ve hastalığın kadınlarda ise inkomplet penetrans gösterdiği bildirilmiştir. Hastalığın en ciddi komplikasyonu yaşla artan sarkomatöz dejenerasyon olmakla birlikte bu riski %5-10 olarak belirtilmiştir. HMO uzun dönemler asemptomatik kalabilmesi sebebiyle bazı hastalarda tanı gecikebilmektedir ve bu durum malign dejenerasyon riskini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Herediter Multipl Osteokondrom, Osteokondrosarkom

S-066 BRCA1/2 Germline Mutasyonlarının Atipik Tümör Prezantasyonları: Genişleyen Fenotip Spektrumuna Yeni Bulgular

Efe Deniz Sengün¹, Nesibe Bulut¹, Naz Güleray Lafcı¹, Ceren Damla Durmaz Özdiñç¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyonla onarımında görev alan başlıca tümör baskılayıcı genlerdir. Germline patojenik varyantları klasik olarak meme, over, prostat ve pankreas kanserleriyle ilişkilendirilmekte, ancak son yıllarda yapılan geniş panel analizleri bu genlerin daha heterojen bir tümör spektrumunda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, Sanger, NGS ve MLPA yöntemleriyle BRCA1/2 genlerinde germline varyant saptanan ve atipik tümörlerle prezante olan 7 aileden 8 bireyin moleküler ve klinik bulguları değerlendirilmektedir. Olguların beşinde BRCA2, üçünde ise BRCA1 patojenik varyantı saptandı. Varyant spektrumu altı frameshift, intragenik duplikasyon ve bir nonsense değişiklikten oluşmaktaydı. Altı probandin aile öyküsü klasik BRCA ilişkili tümörler açısından pozitifken, bir probandin aile öyküsü negatifti. Kohortta santral sinir sistemi lenfoması bulunan iki kardeş, menenjiomlu bir hasta, testis tümörlü bir hasta, bilateral glomus tümörlü bir hasta ve endometrium kanseri tanılı üç hasta yer almaktaydı. Endometrium kanserli iki olguda tümör dokusunda MLH1 ve PMS2 ekspresyon kaybı izlendi, ancak germline düzeyde MMR gen varyantı izlenmedi. Ekspresyon kaybının olası MLH1 promoter hipermetilasyonu ile ilintili olabileceği değerlendirildi. İki kardeşte gözlenen primer santral sinir sistemi lenfomasında BRCA1 c.5035del frameshift varyantı saptanırken, germ hücreli testis tümörlü bir olgu ile bilateral glomus tümörlü bir olguda BRCA2 geninde patojenik varyantlar tespit edildi. Bu bulgular, BRCA1/2 ilişkili fenotipin klasik tanımın ötesine geçtiğini ve genotip–fenotip ilişkisinin beklenenden daha geniş bir yelpazeye sahip olduğunu göstermektedir. BRCA varyantlarının farklı doku tiplerinde heterojen tümör fenotipleriyle ilişkili olduğu görülmekte; bu ilişkinin altında yatan mekanizmaların gelecekte yapılacak moleküler çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir. Bu çalışma, daha önce BRCA genleriyle ilişkilendirilmemiş tümör tipleri olan santral sinir sistemi lenfoması, menenjiom ve glomus tümörü olgularını; nadiren ilişkilendirilen testis tümörü ve endometrium kanseri olgularını bildirerek BRCA ilişkili tümör spektrumunun genişleyebileceğini göstermekte ve literatüre katkı sağlamaktadır. Atipik fenotipli BRCA mutasyonu saptanan bireylerin sistematik olarak izlenmesi ve genetik veri tabanlarında kaydedilmesi, gelecekteki klinik rehberlerin bu genişleyen spektrum doğrultusunda yeniden şekillenmesine ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, BRCA2, Herediter Kanser Sendromları, Atipik Tümör Prezantasyonları

S-067 Prostat Kanseri Kalıtsal Varyantlar: NGS-Temelli Panelden Tek Merkez Bulguları

Emine Bölükbaşı Karapınar¹, Zeynep Esener¹, Yakup İriağaç², Hilmi Bolat¹

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç Küresel Kanser İstatistikleri’ne göre prostat kanseri, erkeklerde ikinci en sık tanı alan kanser olup kansere bağlı ölümler içinde beşinci sıradadır. Olguların yaklaşık %85’i sporadik, %10–15’i ise kalıtsal özellik göstermektedir. Germline varyant sıklıkları evreye göre değişmekte; özellikle metastatik olgularda bu oran artmaktadır. Tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde BRCA2 için ~%3–5, BRCA1 için ~%0,7–1,2 (BRCA1/2 toplam ~%4–6), ATM için ~%1–2 ve CHEK2 için ~%1–3 oranları bildirilmektedir. Metastatik olgularda toplam DNA onarım genlerindeki mutasyon sıklığı ~%8–12 olup, en sık BRCA2 (~%5), ardından ATM (~%1,6), CHEK2 (~%1,9) ve BRCA1 (~%0,9) görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, prostat kanseri tanısıyla başvuran hastalarda kalıtsal kanser paneli ile genetik varyantların saptanmasıdır. Yöntem 04.12.2023–21.05.2025 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’ne başvuran 8 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda yeni nesil dizileme (NGS) temelli kalıtsal kanser paneli uygulandı. Bulgular Sekiz olgunun beşinde (%62,5) toplam 7 varyant saptandı; bunların ikisi (%28,5) patojenik/olası patojenik (P/LP), beşi (%71,5) ise klinik önemi belirsiz varyant (VUS) idi. Sekiz olgunun üçünde (%37,5) prostat kanseri ile ilişkili olabilecek varyant saptanmadı. BRCA2 patojenik varyant sıklığı %12,5 (1/8), CHEK2 P/LP varyant sıklığı %12,5(1/8) saptandı. VUS varyant dağılımları CHEK2 %12,5(1/8), ATM %25(2/8) ve KIT %12,5(1/8) şeklindeydi. Tartışma Çalışmamızda patojenik BRCA2 varyantı taşıyan olgunun, literatürle uyumlu biçimde ileri evre metastatik ve yüksek agresivite gösteren bir prostat kanseri fenotipi ile başvurduğu ve hızlı seyir izlediği gözlenmiştir. BRCA2 ilişkili tümörler yüksek tümör yükü ve erken sistemik yayılım eğilimi ile karakterize olduğu bilinmekte olup, bulgularımız bu olgu özelinde söz konusu klinik tabloyla örtüşmektedir. ATM ve CHEK2 varyantlarına ilişkin veriler literatürde BRCA2 kadar güçlü ve tutarlı değildir; bununla birlikte, özellikle ATM varyantlarında agresif hastalıkla ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda CHEK2 için P/LP varyant saptanan olgunun tanı anında ileri evre metastatik hastalık göstermesi ve agresif gidiş izlenmesi, bu genin belirli alt varyantlarının klinik açıdan anlamlı olabileceğine işaret etmektedir. CHEK2 ve ATM VUS varyant saptanan olgu ADT+ARPI tedavisine iyi yanıt verirken; KIT VUS varyantlı olgu da ADT+ARPI’ye iyi yanıt vermiştir. Kemik metastazı bulunan diğer ATM VUS varyantlı olguda ADT+ARPI’ye parsiyel yanıt gözlenmiştir. Bu heterojenite, VUS kategorisindeki bulguların klinik anlamının sınırlı ve bağlam bağımlı olduğunu, tedavi yanıtını tek başına öngörmekte kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, NGS, Kanser paneli

S-068 Alfa Talasemide Kompleks Delesyonel Genotip: Homozigot ve Heterozigot Delesyonların Birlikte Görüldüğü Nadir Bir Olgu

Huriye Sel Özdemir¹, Emine Göktaş¹, Atakan Tekinalp², Mahmut Selman Yıldırım¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ Alfa talasemi; alfa-globin zincir sentezinde azalma ile karakterize, otozomal resesif geçişli ve dünyada en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatidir. Hemoglobinin sentezi, 16. kromozomdaki alfa-globin ve 11. kromozomdaki beta-globin gen kümeleri tarafından düzenlenir. Normal erişkinde hemoglobinin %97'sini HbA ($\alpha_2\beta_2$), geri kalan kısmını ise HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve HbF ($\alpha_2\gamma_2$) oluşturur. Fizyolojik α -globin üretimi için dört fonksiyonel gen ($\alpha_2\alpha_1/\alpha_2\alpha_1$) gereklidir. HBA1 veya HBA2 genlerindeki delesyonel (–) ya da delesyonel olmayan (αT) mutasyonlar, klinik olarak asemptomatik hafif anemiden transfüzyon bağımlı ağır talasemiye kadar değişen fenotiplere yol açar. Ortaya çıkan fenotip; mutasyonun bulunduğu genin (HBA1 veya HBA2), mutasyon tipinin ve etkilenen α -globin genlerinin sayısının birlikte belirleyici etkisine bağlıdır. VAKA Baş dönmesi ve halsizlik şikâyetleri ile hematoloji kliniğine başvuran 41 yaşındaki kadın hasta, talasemi ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Dış merkezde yapılan hemogramda hemoglobin düzeyi 8,5 g/dL olup hematokrit, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin düşük olduğu saptandı. Hemoglobinin elektroforezinde HbA oranı %99,3 ile normal sınırlarda bulunurken, HBA2 düzeyi %0,7 olarak ölçüldü. Hastanın erkek kardeşi ve iki kız kardeşinde de anemi öyküsü mevcuttu. Alfa talasemi tanısı amacıyla gerçekleştirilen MLPA (MRC-Holland P140) analizinde, HBA1 ve HBA2 genlerini hedefleyen problemlerin bir kısmında heterozigot delesyon gözlenirken, bir kısmında ise homozigot delesyon tespit edilmiştir. Hasta [–MED2/ –Dutch1aa] / (–a3.7) genotipi ile raporlandı. Ayrıca yeni nesil dizileme (KAPA HyperCap Hereditary) ile yapılan analizde HBA1 ve HBA2 genlerinde patojenik varyant saptanmadı. **TARTIŞMA-SONUÇ** Hastamızda hem α^0 hem de α^+ komponentlerin birlikte bulunması, genotipik olarak Hemoglobin H hastalığı ile uyumludur. Ancak yapılan hemoglobinin elektroforezinde HbH fraksiyonu saptanmamıştır. Literatürde, [–MED2/ –Dutch1aa] / (–a3.7) genotipi saptanan yetişkin bir olguda hemoglobinin elektroforezinde %4 HbH tespit edilmiştir. HbH komponenti gözlenmeksizin Hemoglobin H hastalığının bildirildiği vakalar nadirdir; bu olgular çoğunlukla β -globin mutasyonları ile ilişkili olup, literatürde tartışmalı bir konu olarak yer almaktadır. Bu durum, Hemoglobin H hastalığında fenotipik heterojenitenin önemini ve klasik elektroforez bulgularının her zaman tanısal olmayabileceğini ortaya koymakta, genetik analizlerin ve aile çalışmasının tanı ve genetik danışmanlık süreçlerinde kritik bir rol üstlendiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemoglobin H hastalığı, Alfa talasemi

S-069 Klinik Ekzom Dizileme Yapılan 3489 Hastada Sekonder Bulgu Olarak Saptanan Kansere Yatkınlık Genlerindeki Varyantlar

Ayşe Sena Demiroğlu¹, Betül Hacer Öztürk¹, Fatih Ahmet Yürekli¹, Tuna Apuhan¹, Oğuzhan Demir¹, Mustafa Yılmaz¹, Kübra Adanur Sağlam², Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

Giriş: Patojen/Muhtemel patojen olarak sınıflandırılan ve klinik açıdan önemli olan ancak hastaların birincil tanısıyla doğrudan ilişkili olmayan varyantlar, sekonder bulgular (SB) olarak tanımlanır. Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) sekonder bulgu kılavuzları, Klinik Ekzom Sekanslama analizinde, yüksek penetranslı ve tespitinin prognoza anlamlı etkisi olabilecek bazı genlerde saptanan patojen varyantların bildirilmesini önermiştir. Bu çalışmada kanserle ilişkili SB'nin varyant spektrumunun incelenmesi ve genetik danışmanlık açısından risk altındaki aile bireylerinde kanserle ilişkili SB varlığının önemini tartışılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda klinik ekzom dizileme ile tetkik edilen, bilgilendirilmiş onam alınmış, 3489 hasta, ACMG Sekonder Bulgular v3.2'de listelenen ve kansere bağlı fenotiplerle ilişkilendirilen 28 gen (APC, RET, BRCA1, BRCA2, PALB2, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, MAX, TMEM127, BMPR1A, SMAD4, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MEN1, MUTYH, NF2, STK11, PTEN, RB1, TSC1, TSC2, VHL, WT1) açısından değerlendirilmiştir. **Bulgular:** ACMG v3.2 listesinde yer alan kanser fenotipi ile ilişkili genlerde sekonder bulgular 41 (%1,20) hastada tespit edilmiştir (MUTYH geninde biallelik varyasyonlara sahip hastalar da dahil edilmiştir). Birincil test endikasyonları ;21 (%51,2) hastada nörolojik, 8 (%19,5) hastada endokrinolojik, 5 (%12,1) hastada renal, 3 (%7,3) hastada immünolojik, 1 (%2,4) hastada hematolojik, 1 (%2,4) hastada gastroenterolojik nedenler ve 2 (%4,8) hasta için göz bulguları olarak belirlenmiştir. Toplamda 30 farklı varyant tespit edilmiş, bunların 4'ü (BRCA2 geninde c.9919_9932del ve c.3653del, MSH2 geninde c.2002A>G, TMEM127 geninde c.26_29del) yeni varyantlar olarak belirlenmiştir. En sık BRCA2 (12 hasta) ve MLH1 (6 hasta) genlerindeki varyantlar gözlenmiştir. 30 varyantın 23'ü yalnızca bir kez gözlenirken, kalan 7 varyantın BRCA2, MLH1, BRCA1 ve SDHD genlerinde tekrar ettiği görülmüştür. **Sonuç:** Kanserle ilişkili SB'nin sıklığı araştırılmış ve varyant spektrumu genişletilmesine katkı sağlanmıştır. SB bulunan hastalara ve ailelerine genetik danışmanlık verilmiş aynı varyant açısından aile taraması önerilmiş, riskler anlatılmış kanser tarama programlarının önemi anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: sekonder bulgular, kansere yatkınlık

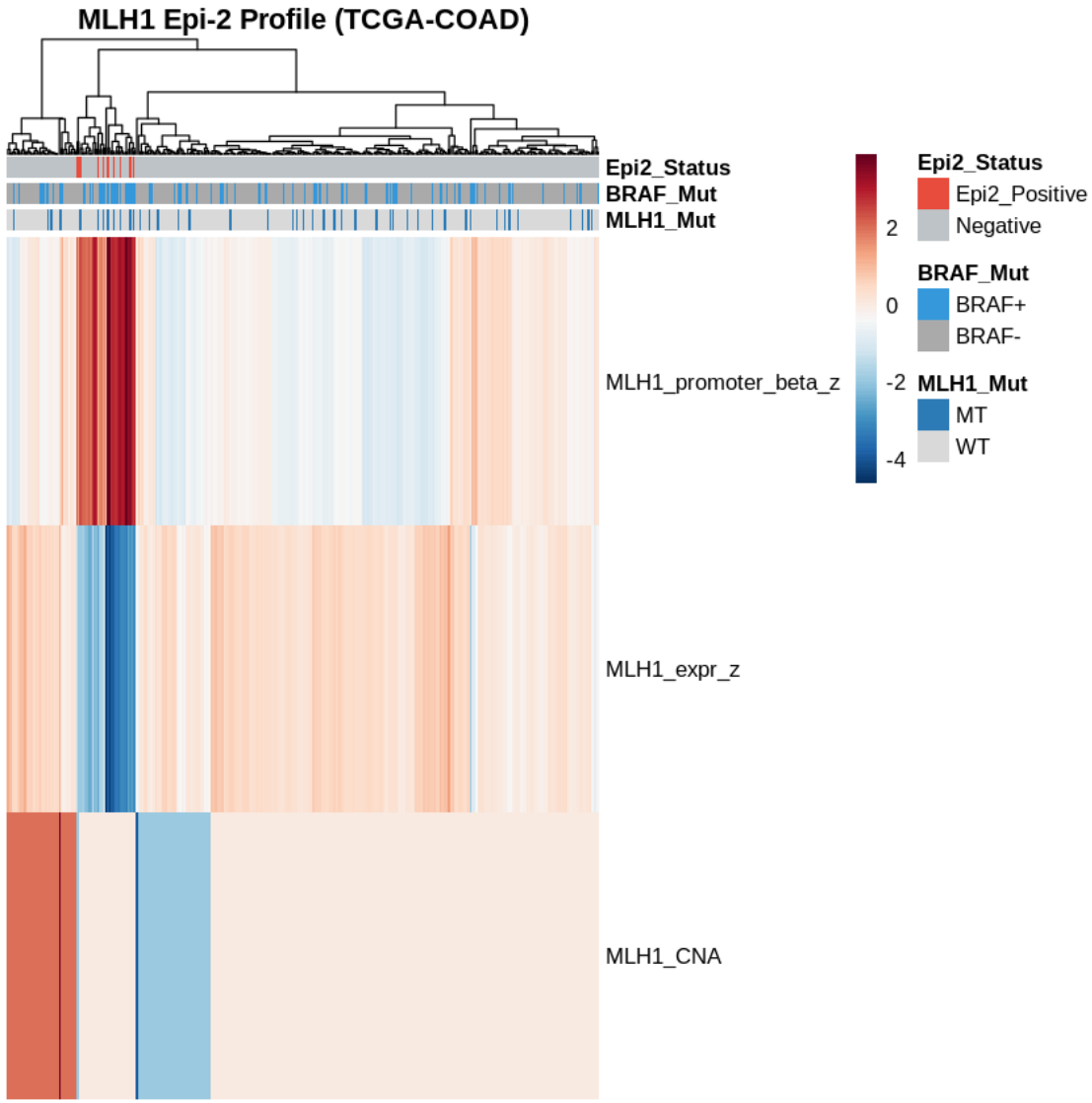
S-070 TCGA Çoklu-Omik Verilerinden Tümör Baskılayıcı Genlerdeki Epigenetik İkinci Vuruşların Nicel Analizi

Zeynal Sütürk¹, Nadir Koçak¹

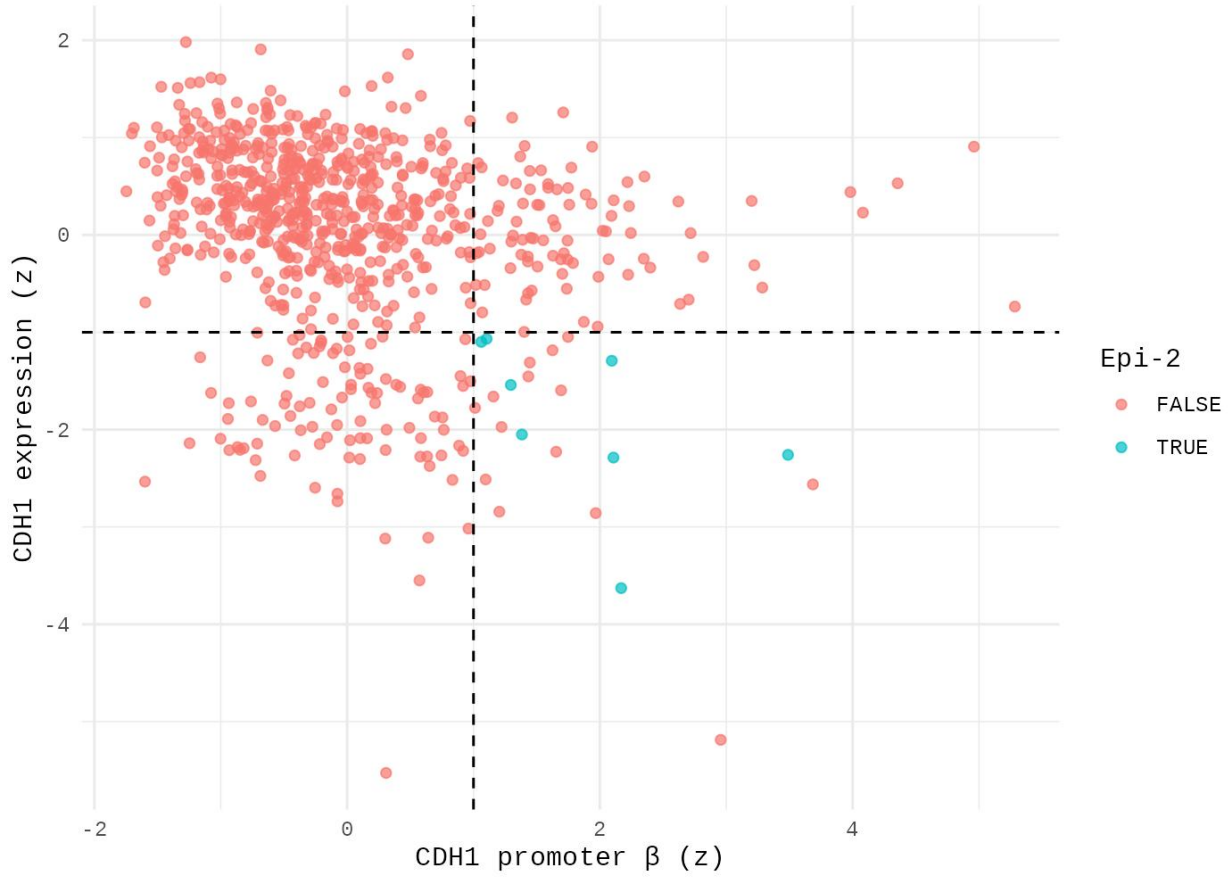
¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş: İki vuruş hipotezinde tümör baskılayıcı gen (TSG) inaktivasyonu bir allelde genetik, diğerinde genetik veya epigenetik mekanizmalarla oluşabilir. Büyük ölçekli verilerde genetik çift vuruşlar kolay yakalanırken, epigenetik ikinci vuruş (epi-2) olayları çoğu zaman atlanır. Bu çalışmada TCGA veri setlerinde örnek-bazlı çok katmanlı entegrasyonla epi-2 olaylarını saptadık. **Gereç-Yöntem:** TCGA kohortlarından CNA (GISTIC), MAF, Illumina 450k metilasyon ve RNA-seq verileri birleştirildi. Promotör β , gen-yakın prob ortalamasıyla hesaplandı; tüm katmanlar kohort- χ^2 z-skor'a dönüştürüldü. Epi-2 tanımı: (i) Aynı gende heterozigot ilk vuruş (patojenik/muhtemel patojenik MT veya CNA), ve (ii) promotör hipermetilasyonu ($z \geq +1$) + ekspresyon düşüklüğü ($z \leq -1$) birlikteliği ile epigenetik ikinci vuruş. **Dışlama:** derin delesyon; MT/CNA+LOH (bialelik genetik inaktivasyon); homozigot/compound-het CNA ve MT; tek başına patojenik MT/CNA. **Analizler** R (v4.x) kullanılarak yürütüldü; veri işleme için data.table, istatistikler için matrixStats, görselleştirme için pheatmap paketleri kullanıldı. **Bulgular:** Literatürde epigenetik değişimi iyi tanımlanmış genleri referans amacıyla dahil ettik. Farklı TCGA kanser kohortlarında: COAD: MLH1 8/251 (%3,2) epi-2(+), BRAF V600E zenginleşmesi gözlemlendi (Şekil 1); PTEN 6/251 (%2,4); APC 11/251 (%4,4). STAD: CDH1 12/327 (%3,7). KIRC: VHL 2/250 (%0,8). MGMT ekseni: GBM 4/42 (%9,5), LGG 8/510 (%1,6). CDKN2A ekseni: HNSC 20/497 (%4,0), LUAD 13/424 (%3,1), LUSC 8/73 (%11,0). BRCA: RASSF1 13/770 (%1,7), BRCA1 9/770 (%1,2), CDH1 8/770 (%1,0) (Şekil 2). Genel olarak epi-2 örneklerinde promotör hipermetilasyonu ile ifade arasında negatif korelasyon gözlemlendi (ör. BRCA/CDH1: $\rho \approx -0.31$). **Sonuç-Tartışma:** Dört katmanı bütünleştiren bu çağrı şemamız, genetik çift vuruşları sistematik biçimde dışlayıp, heterozigot ilk vuruşa eşlik eden hipermetilasyon+ekspresyon baskılanması kombinasyonunu yakaladı. COAD/MLH1 bulguları CIMP/MSI literatürüyle uyumlu olup MLH1 hipermetilasyonunu epigenetik ikinci vuruş olarak destekler; MGMT (GBM/LGG) ve CDKN2A (HNSC/LUAD/LUSC) sonuçları doku-özel epigenetik susturulmayı nicel olarak ortaya koyabilir. Bu çerçeve, doğrulanmış kontrol genleri üzerinde çalıştığı için, farklı TSG-kohort çiftlerinde yeni epi-2 aday genlerini taramak için uygundur. Bulgularımız, kanser analizlerinde nedensel değişimi araştırırken genetik katmanların yanı sıra epigenetik (özellikle promotör hipermetilasyonu + ekspresyon düşüşü) değerlendirmesinin sistematik olarak eklenmesinin, bialelik inaktivasyonun gözden kaçan epigenetik ikinci vuruşlarını ortaya çıkararak tanısal ve biyolojik yorum gücünü arttıracakını gösterebilir. **Sınırlılıklar:** Analiz CNV/MAF-RNA-metilasyon katmanlarıyla sınırlıdır; proteomik/fosfoproteomik ve allel-spesifik kopya sayısı gibi ek katmanların entegrasyonu, epi-2 çağrılarının duyarlılık ve özgüllüğünü artırabilir. Klinik sonuç ve ek katmanlı analizler (proteom, fosfoproteom) ile genişletilmiş doğrulama planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: epigenetik ikinci vuruş (epi-2), TCGA, çoklu-omik yaklaşım, promotör hipermetilasyonu



Şekil-1



Şekil-2

S-071 A Germline ATRX Exon 4–5 Hemizygous Deletion Detected By Array-CGH: Limitations of Clinical Exome Sequencing in X-Linked Cnv Analysis

Halil Ibrahim Yılmaz¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan², Haydar Tümkaya¹, Tuna Eren Esen¹, Serdar Bozlak³, Beyhan Tüysüz⁴

¹ Department Of Medical Genetics, Basaksehir Cam And Sakura City Hospital, Istanbul, Turkey.

² Gelişim Tıp Laboratuvarı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

³ Department Of Pediatric Genetics, Basaksehir Cam And Sakura City Hospital, Istanbul, Turkey.

⁴ Department Of Pediatric Genetics, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty, İstanbul, Turkey

Background: Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome (ATR-X Syndrome) is a disorder characterized by facial dysmorphism, hypotonia, skeletal, genitourinary, and hematopoietic abnormalities, inherited in an X-linked pattern. Approximately 5% of its pathogenesis is attributed to intragenic deletions or duplications. Method: Genomic DNA was isolated from a peripheral blood sample, and clinical exome sequencing (CES) was performed using the MGI DNBSEQ-G400 "Twist CES Kit" system. In the CES analysis, a lack of coverage/read depth was observed in exons 4–5 of the ATRX gene. High-resolution array-CGH (GeneTitan) analysis revealed a hemizygous deletion with the result arr[GRCh38] Xq21.1(77696119_77698049)x0. Case Report: An 11-year-old male patient is followed by pediatric hematology and pediatric neurology clinics due to neuromotor delay, microcephaly, drooling, hypotonia, and anemia (HGB 9.4 g/dl, MCV 66.4 fl, HCT %31.2). Clinical exome sequencing performed with a preliminary diagnosis of ATRX syndrome did not reveal any pathogenic/likely pathogenic variants in the ATRX gene. Although the CNV analysis was reported as normal, lack of coverage in exons 4 and 5 of the ATRX gene led to the decision to perform high-resolution array-CGH, which identified a hemizygous deletion affecting exons 4–5 of the ATRX gene. Conclusion: In male patients, such changes X-chromosomal CNV (X-CNV) can explain phenotypes involving neuromotor developmental delays. Determining of pathogenicity X-CNV is an ongoing area of research. Although advancements in exome sequencing have improved detection rates of structural CNVs, the detection success for gonosomal alterations is still lower compared to autosomal regions. Therefore, in cases with a strong clinical suspicion, as in our case, meticulous attention to coverage levels in gonosomal genes is crucial for accurate genotype-phenotype correlation. While somatic copy number variations in the ATRX gene have been reported particularly in tumors such as osteosarcoma and neuroblastoma, our patient represents a rare example of a germline multiple exon deletion, contributing a novel case to the literature.

Keywords: ATRX, CNV, X-CNV, HIGH RESOLUTION ARRAY-CGH, EXON DELETION

S-072 Kolorektal Kanserlerde MSI Analizi: 100 Olguluk NGS Çalışması ve Klinik Önemi

Metin Eser¹, Murat Hakkı Yazar¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanserli (CRC) hastalarda mikrosatellit instabilitesi (MSI) sıklığını belirlemek ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** MSI, DNA uyumsuzluk onarım (MMR) sistemindeki defektlerin göstergesi olan bir moleküler belirteçtir ve immünoterapilere yanıtın öngörülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmaya histopatolojik olarak CRC tanısı doğrulanmış 100 hasta dahil edilmiştir. Formalinle fikse, parafine gömülmüş (FFPE) doku örneklerinden DNA ekstraksiyonu yapılmış ve MSI durumu yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı bir algoritma kullanılarak değerlendirilmiştir. Analizde 114 mikrosatellit lokusu incelenmiş, kalite kontrol kriterleri olarak lokus başına en az 25x dizileme derinliği ve toplamda 35.000 mikrosatellit okuması esas alınmıştır. Instabil lokus oranına göre örnekler MSS (<%20), MSI-Orta (%20–30) ve MSI-Yüksek (MSI-H, >%30) olarak sınıflandırılmıştır. MSI testi sonrası sadece MSI-H yüksek bulduğumuz olgularda MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 protein ekspresyonu ile PD-L1 düzeyi immünohistokimya (IHC) yöntemiyle incelenmiştir. **Bulgular:** MSI analizi sonucunda literatürdeki MSI-H oranı ile uyumlu olarak 100 CRC olgusunun %7’sinde MSI-H tespit edilmiştir. MSI-H olgularında MLH1 ve PMS2 ekspresyonu kaybolmuş (100%, 7/7), MSH2 ekspresyonu korunmuş, 4 olguda tam, 3’ünde ise kısmi MSH6 ekspresyon kaybı gözlenmiştir. Ayrıca MSI-H tümörlerde PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır. Ek olarak, MSI-H hastalarının %29’unda (2/7) karaciğer metastazı belirlenmiştir. **Sonuç:** MSI-H oranı %7 olarak bulunmuş ve bu olgularda MLH1/PMS2 kaybı ile uyumlu IHC profili saptanmıştır. Bulgular, MSI-H fenotipinde MLH1 promotör metilasyonunun baskın rolünü desteklemektedir. PD-L1 negatifliği, yüksek mutasyon yüküne rağmen immün mikroçevre farklılıklarından kaynaklanabilir. Ayrıca MSI-H hastalarda saptanan metastaz varlığı, MSI’nın her zaman iyi prognozla sınırlı olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak, MSI testi CRC’nin moleküler sınıflandırmasında ve immünoterapiye aday hasta seçiminde değerli bir biyobelirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, MSI, MMR, immünoterapi, NGS

S-073 Expanding the Phenotypic Spectrum of APC Variants: A Case Series Involving Extracolonic Tumors

Saliha Esra Olgun¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹, Ahmet İlter Güney¹

¹ Marmara Üniversitesi Pendik E.a.h

Background: The APC gene functions as a major tumor suppressor regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. Germline pathogenic variants are classically linked to familial adenomatous polyposis (FAP), yet increasing evidence points toward broader and more heterogeneous tumor associations. In our cohort, we observed diverse oncologic presentations among carriers, highlighting genotype–phenotype variability and extracolonic involvement. **Methods:** Peripheral blood DNA samples were analyzed using the Sophia Genetics Custom Solution CHCS_C_V2 hereditary cancer panel on the NovaSeq® platform. Variants were interpreted through Sophia DDM software according to ACMG/AMP guidelines. Detailed clinical data, tumor types, and family histories were reviewed to assess correlations between variant type, location, and phenotype. **Results:** Among 20 APC variant carriers, truncating mutations (p.Ser367CysfsTer10, p.Glu1309Ter, p.Leu912Ter) were associated with classic or attenuated FAP phenotypes, while the recurrent p.Ile1307Lys variant—located in the distal 3’ region—showed striking phenotypic diversity. In this group, patients presented not only with colorectal neoplasia but also with extracolonic tumors such as gastric, pancreatic, thyroid, endometrial, renal cell, basal cell, and breast carcinomas. The 3’-terminal variant p.Thr1556AsnfsTer3 was observed in patients presenting with lipomatous and dermatologic lesions, while p.Leu912Ter was found in a case showing desmoid and hepatic adenoma formation. Several VUSs (p.Lys1768Glu, p.Val1605Met, p.Ser171Gly) were also observed among patients with both colorectal and extracolonic malignancies, suggesting that these variants may have a broader biological impact than currently appreciated. Over 70% of cases showed a positive family history of FAP or colorectal cancer. **Conclusion:** This series demonstrates that APC-related tumorigenesis extends beyond the colon. Variants in the distal 3’ region—especially p.Ile1307Lys—exhibit a wide phenotypic spectrum, encompassing both classical FAP and extracolonic malignancies. Considering variant location together with clinical context may aid in reclassifying uncertain variants and refining personalized surveillance strategies.

Keywords: APC, NGS, Familial Adenomatous Polyposis, Extracolonic Tumors

S-074 Beyond Somatic Phenotypes: A Biallelic Germline SH2B3 Frameshift Variant Causing Multisystemic Immune Dysregulation, Autoimmunity and Neurological Involvement

Nurana Mammadova¹, Hüseyin Per², Alper Özcan³, Munis Dündar¹

¹ Department Of Medical Genetics, Erciyes University, Kayseri, Turkey

² Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Neurology, Kayseri, Turkey

³ Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Hematology, Kayseri, Turkey

Background: The SH2B3 (LNK) gene, located at 12q24.12, encodes a negative regulator of the JAK/STAT signaling pathway and plays a critical role in controlling hematopoietic proliferation, immune cell differentiation, and inflammatory responses. In the literature, somatic SH2B3 variants have been primarily associated with erythrocytosis, thrombocythemia, and myelofibrosis. However, recent reports indicate that biallelic germline loss-of-function variants can lead to a distinct childhood-onset phenotype characterized by immune dysregulation, autoimmunity, and neurological involvement. Case Presentation: A 12-year-old girl, born to consanguineous parents, presented with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease), vitiligo, primary immunodeficiency, bronchiectasis, malnutrition, and neurological manifestations, including gait disturbance and severe axonal neuropathy on EMG, accompanied by absence-type seizures. Clinical exome sequencing revealed a biallelic SH2B3 / NM_005475.2 / c.685_691del p.(Gly229Metfs*47) variant with an 84% allele fraction. Sanger sequencing confirmed homozygosity in the proband, heterozygosity in the mother and 16-year-old brother, and a wild-type genotype in the father and younger sister. The variant was classified as likely pathogenic according to ACMG guidelines. Discussion: Loss of SH2B3 function results in hyperactivation of the JAK/STAT signaling cascade, cytokine signaling dysregulation, and impaired immune tolerance. Previously reported biallelic germline SH2B3 variants have been associated with neonatal JMML-like myeloproliferation, subsequent thrombocytosis, autoimmune thyroiditis, and autoimmune hepatitis. In contrast, our patient exhibited no hematologic proliferative findings, but rather a combination of primary immunodeficiency, autoimmune endocrinopathy, vitiligo, and prominent neurological features. This constellation broadens the recognized phenotypic spectrum of SH2B3 deficiency beyond the hematopoietic domain. Conclusion: This case demonstrates that biallelic germline SH2B3 frameshift variants may underlie not only myeloproliferative or somatic hematologic phenotypes but also multisystemic immune dysregulation syndromes. The described phenotype highlights SH2B3's essential role in maintaining immune homeostasis and neural integrity. Germline SH2B3 variants should therefore be considered in the differential diagnosis of pediatric patients presenting with unexplained immune deficiency, autoimmunity, and neurological involvement. This report adds to the limited literature by defining one of the few pediatric examples expanding the clinical spectrum of SH2B3-associated disease beyond hematologic manifestations. Keywords: SH2B3, germline, somatic, biallelic

Anahtar Kelimeler: SH2B3, germline, somatic, biallelic

S-075 Tanısal Bir Belirteç Olarak İntravitreal MYD88 Varyantı: Olgu Sunumu

Ayşe Ceren Sağdıç¹, Meltem Kılıç², Kübra Serbest Ceylanoğlu², Ferda Can³, Büşranur Çavdarlı⁴

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç Primer vitreoretinal lenfoma(PVRL), primer santral sinir sistemi lenfomasının nadir bir alt grubudur ve sıklıkla diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL) histolojisi ile seyreder. Klinik olarak çoğunlukla kronik veya intermittan üveiti taklit edebilmektedir. Sitopatolojik incelemelerde yetersiz hücre sayısı, lenfoma hücrelerinin kırılabilirliği ve önceden uygulanan kortikosteroid tedavileri tanısal duyarlılığı sınırlamaktadır. Son yıllarda moleküler analizler, PVRL'nin tanısında önemli bir katkı sağlamıştır. En sık MYD88 L265P varyantı tespit edilmiş olup vitreus örneklerinde %69–87 oranında saptandığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra CD79B, CDKN2A, PIM1, IGLL5, BTG1, BTG2, TBL1XR1 ve PTEN genlerinde de varyantlar bildirilmiştir. Bu çalışma ile intravitreal sıvıda MYD88 varyantlarının araştırılmasıyla, PVRL tanısına olası katkısının ortaya konulması amaçlanmıştır. Olgu Altmış üç yaşındaki kadın hasta, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma şikâyeti ile dış merkeze başvurmuş, kronik/intermittan üveit ön tanısıyla kortikosteroid tedavisi almış; ancak tedavi yanıtı alınamayınca merkezimize yönlendirilmiştir. Fundus muayenesinde retina üzerinde sarı-beyaz, bulanık sınırlı infiltratlar; optik koherens tomografide ise hiper-reflektif lezyonlar izlenmiş ve PVRL ön tanısı ile intravitreal aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Sitopatolojik inceleme malignite açısından kuvvetle şüpheli bulunmuş ve DBBHL ile uyumlu atipik lenfoid infiltrasyon olarak değerlendirilmiştir. Yeni nesil dizileme analizde MYD88 geninde %20 allel fraksiyonu ile L252P varyantı saptanmıştır. Sistemik tutulum açısından yapılan kemik iliği biyopsisinde bu varyanta rastlanmamış, ayrıca PET-CT incelemesinde patolojik tutulum izlenmemiştir. Tartışma ve Sonuç MYD88 L252P varyantının(literatürde L265P olarak da tanımlanmaktadır), NF-κB ve STAT3 yollarını aktive ederek hücrel proliferasyonu desteklediği ve bu yolla onkojenik etki gösterdiği düşünülmektedir. Gain-of-function özelliğe sahip bu varyant, lenfoplazmositik lenfoma için level 2 tanısal, level 3 prognostik; DBBHL için ise level 3 tanısal değer taşımaktadır. Olgumuzda intravitreal sıvıdan MYD88 L252P varyantının gösterilmiş olması, PVRL tanısında kritik bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, PVRL ön tanısında MYD88 varyantlarının potansiyel bir tanısal biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir. Ayrıca, lenfomaların dokuya özgü tutulum özellikleri göz önünde bulundurularak, ilgili dokudan elde edilen örneklerde yüksek tanısal değer taşıyan biyobelirteçlerin kullanılmasının önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: MYD88, PVRL, intravitreal sıvı, intravitreal lenfoma

S-076 Herediter Kanserlerde Klinik Önemi Bilinmeyen Varyantlar: Klinik Yansımalar ve Takip Süreci

Tuna Apuhan¹, Oğuzhan Demir¹, Ayşe Sena Demiroğlu¹, Betül Hacer Öztürk¹, Mustafa Yılmaz¹, Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ Ailesel kanser yatkınlık sendromları, bireylerde çeşitli organlarda yaşam boyu artmış kanser riski ile karakterizedir. Yeni nesil dizileme teknolojisinin yaygın kullanımı kalıtsal kanserlerle ilişkili germline patojenik varyantların tespitini arttırmış ve kişiselleştirilmiş hasta yönetimi ve koruyucu yaklaşımları mümkün kılmıştır. Bununla beraber çoklu gen panellerinin kullanımı klinik önemi bilinmeyen varyantların (VUS) tespit sıklığında belirgin artışa yol açmıştır. Kılavuzların, VUS varyantlara dayanarak tıbbi karar verilmemesi gerektiğini vurgulamasıyla beraber, bu varyantların sayısındaki artış klinik açıdan sınıflandırma stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada 922 olguda klinik önemi bilinmeyen varyantların (VUS) dağılımı ve ilişkili genler incelenmiştir. **YÖNTEM** Bu çalışmaya, 2021–2025 yılları arasında ailesel kanser ön tanısı ile genetik değerlendirmeye alınan toplam 922 olgu dahil edilmiştir. Olguların klinik verileri, patoloji sonuçları ve detaylı soyağacı analizleri birlikte değerlendirildi. Genetik analizler, herediter kanser predispozisyonu ile ilişkili 61 geni içeren çoklu gen paneli kullanılarak gerçekleştirildi. Saptanan varyantlar, ACMG kılavuzuna göre sınıflandırıldı. **BULGULAR** Toplam 922 olgunun genetik analizinde 127 hastada (%13,7) patojenik/muhtemel patojenik (P/LP), 148 hastada (%16,0) klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) saptandı. En sık VUS saptanan genler BRCA1/2(n=20), ATM(n=19), ATR(n=10), MSH6(n=10), CHEK2(n=9), RAD50(n=8), BRIP1(n=8), BARD1(n=7), PALB2(n=7), RAD51B(n=7) ve RAD51C(n=7) olarak belirlendi. VUS saptanan 77 olgunun (%52,0) ailelerinde kanser öyküleri mevcuttu. İzlem sürecinde gerçekleştirilen son kontrollerinde dört varyant muhtemel patojenik (LP), üç varyant ise muhtemel benign (LB) olarak değerlendirildi. **TARTIŞMA** Çalışmamızda herediter kanser ön tanılı 922 olgunun %16’sında klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) saptanmış olup, bazı varyantların izlem sürecinde yeniden sınıflandırıldığı görülmüştür. Bu durum, genetik test sonuçlarının dinamik yapısını ve düzenli yeniden değerlendirme gerekliliğini göstermektedir. Kılavuzlar, yeniden sınıflandırma sonrası bilgilendirmenin laboratuvar, klinisyen ve hasta arasında paylaşılan bir sorumluluk olduğunu belirtmektedir. Ancak literatürde, hastaların çoğunun VUS sonuçlarını hatırlamadığı ve takip süreçlerine aktif katılım göstermediği bildirilmektedir. Bu da etkin bir yeniden bilgilendirme mekanizmasının önemini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, VUS’ların düzenli takibi, yeniden sınıflandırma süreçlerinin standardizasyonu ve hastalarla sürdürülebilir iletişim, herediter kanser tanısında klinik doğruluk ve genetik danışmanlık kalitesini artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Herediter Kanser Paneli; Klinik Önemi Bilinmeyen Varyasyon; Yeniden sınıflandırma; NGS

S-077 Epidermodisplazi Verrusiformis’te Genişletilmiş Mutasyonel Spektrum: Kompleks Yapısal Varyantlara Optik Genom Haritalama Yaklaşımı

Nesibe Bulut¹, Dilsu Dicle Erkan¹, Ömer Çağrı Akcin¹, Fatih Kuş², Ömer Dizdar², Deniz Ateş Özdemir³, Paul Dremsek⁴, Naz Güleray Lafcı¹, Ceren Damla Durmaz¹

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

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Institute Of Medical Genetics, Centre For Pathobiochemistry And Genetics, Medical University Of Vienna

Epidermodisplazi verrusiformis (EV; OMIM: 226400, 618231, 618267), TMC6, TMC8 ve CIB1 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir genodermatozudur. Verrüköz lezyonlarla seyreden bu hastalık, β -papillomavirüs enfeksiyonlarına duyarlılık ve UV maruziyetiyle ilişkili kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SCC) gelişimine yatkınlık ile karakterizedir. Bu çalışmada, erken yaşta tanı almış ve yüksek tümör yüküne sahip altı EV olgusu sunulmakta; ayrıca bir olguda Sanger dizilemeden optik genom haritalamaya (OGM) uzanan kapsamlı genetik tanı süreci detaylandırılmaktadır. Kalıtsal EV tanısı alan, akraba olmayan beş aileye mensup altı olgu klinik, histopatolojik ve moleküler olarak değerlendirildi. İlk aşamada TMC6, TMC8 ve CIB1 genlerinin tüm kodlayan bölgeleri ve ekzon-intron bileşke yerleri Sanger dizileme ile analiz edildi. Çözümeyen bir olguda (P6), ikinci patojenik alleli tanımlamak amacıyla Klinik Ekzom Dizileme (CES) uygulandı. Kompleks yeniden düzenlemeleri saptamak için OGM kullanıldı; kırık noktaları long-range PCR ve Sanger dizileme ile doğrulandı. Altı hastanın tamamında güneşe maruz kalan bölgelerde kutanöz SCC gelişmiş olup, lezyonlar genellikle multifokal ve tekrarlayıcı özellikteydi. Median başlangıç yaşı 20 (6–39) idi. Göz tutulumu nedeniyle iki hastada enükleasyon uygulanmış, bir hasta ise 74 yaşında intrakranial apse nedeniyle kaybedilmiştir. Moleküler analizde, dördü novel olmak üzere toplam beş farklı germline varyant (TMC6 ve TMC8’de) tespit edildi. Metastatik SCC tanılı bir olguda Sanger dizileme ile TMC8 geninde heterozigot splice-site varyantı (c.1127+1G>C) tespit edilmiş, karşı allelde mutasyon gösterilememiştir. CES ile bu varyantı doğrulanmış ve tekrarlı Sanger dizilemeleriyle gösterilemeyen, allel drop-out şüphesi uyandıran ek bir sinonim varyant (c.1833G>T) tanımlamıştır. CES verilerinin kopya sayısı değişikliği analizi, TMC6 geninin 14–18. ekzonlarını kapsayan heterozigot bir delesyonu göstermiştir. Bu bulgu her iki geni içeren bir yeniden düzenleme olasılığına işaret etmiş, bu doğrultuda uygulanan OGM; bu yeniden düzenlemenin TMC6 ve TMC8’i kapsayan, delesyonların eşlik ettiği kompleks bir del–inv–del olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, hastanın bilinen splice-site varyantı ile kompleks yapısal varyant için bileşik heterozigotluk taşıdığını kanıtlayarak kesin moleküler tanıyı sağlamıştır. Bu çalışma, kalıtsal EV’in mutasyonel spektrumunu genişletmekte ve otozomal resesif hastalıklarda yalnızca tek patojenik varyant saptandığında, karşı alleli etkileyebilecek kriptik yeniden düzenlemelerin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, ileri genomik yaklaşımların nadir kalıtsal kanser sendromlarının genetik temelini çözmede ve doğru klinik yönlendirmede sağladığı önemli katkıyı ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: TMC6, TMC8, SCC, yapısal varyantlar, optik genom haritalama, OGM

S-079 Variant Detection in Non-Medullary Thyroid Cancer: A Single-Center Study

Vedat Yüce¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹

¹ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

The incidence of thyroid cancer has increased significantly, making it the most common endocrine malignancy. In terms of histopathology, thyroid cancer is divided into three main groups: differentiated, poorly differentiated, and medullary. Differentiated thyroid carcinoma (DTC) accounts for approximately 90% of cases and usually occurs sporadically; however, recent studies have shown that familial cases account for 5-15% of diagnoses. We evaluated 30 patients diagnosed with non-medullary thyroid cancer at our center through detailed medical history, pedigree analysis, physical examination, and laboratory tests. Following clinical evaluation DNA was isolated from the patients' peripheral blood, exons and exon-intron boundary regions were analyzed using next-generation sequencing (NGS). The identified variants were classified according to the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). In this study, clinically significant genetic variants were identified in 19 patients. Seven of these were classified as pathogenic (P) or likely pathogenic (LP), and 12 as variants of uncertain significance (VUS). We identified four variants in the CHEK2 gene and two in the BRCA2 gene, and found that the remaining 13 variants were distributed across various genes. We identified several genetic variants that have not been previously associated with thyroid cancer. These findings point to the need for further studies to better understand their potential role in the disease. In addition to these less well-known variants, we also detected established thyroid cancer-related mutations, particularly in genes such as CHEK2, which are consistent with previous research. These findings support the genetic heterogeneity of non-medullary thyroid cancer. Elucidating the genetic basis of thyroid cancer is vital to improving risk assessment, facilitating early diagnosis, developing personalized treatment strategies, and improving the quality of genetic counseling.

Keywords: Thyroid Cancer, Non-medullary Thyroid Cancer, Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC), CHEK2, NGS

S-080 Miyelodisplastik Sendromlarda Moleküler Profilin Yeni Nesil Dizileme ile Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Eyyüp Üçtepe¹, Sait Tümer¹, **Vehap Topcu**¹, Selin Ekiz¹, Emine Büşra Öndeş¹, Ahmet Yeşilyurt²

¹ Acıbadem Labgen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² Acıbadem Labgen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Acıbadem Maslak Hastanesi

Miyelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik kök hücrelerdeki klonal bir bozukluk sonucu gelişen, kemik iliğinde ve hematopoez sürecinde displazi ile karakterize, heterojen bir hematolojik neoplazmlar grubudur. Bu hastalık grubu, genellikle değişen derecelerde periferik kan sitopenileri ile seyretmekte olup, olguların bir kısmında akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme potansiyeli göstermektedir. Çalışmamız, merkezimize Ocak 2023 – Temmuz 2025 tarihleri arasında başvuran 64’ü erkek ve 61’i kadın olmak üzere toplam 125 hastaya ait 132 Miyeloid NGS panelinin değerlendirilmesini kapsamaktadır. Analizler, Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemiyle Comprehensive Myeloid and Lymphoid Panel by NGS (SNVs, InDels, CNVs & Fusions) (MedGenome, Hindistan), Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen, Almanya) ve Myeloid Leukemia Kit (Celemics, Kore) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların %50.4’ünde en az bir varyant saptanmıştır. Laboratuvarımızda varyant raporlaması için minimum allelik fraksiyon eşiği %2 olarak belirlenmiştir. Saptanan varyantların allelik frekansları %2 ile %90 arasında değişmekte olup, ortalama olarak %30–50 aralığında seyretmektedir. Literatürle uyumlu olarak, en sık saptanan varyantlar sırasıyla ASXL1 (%12.6), TET2 (%11.7), DNMT3A (%8.1), SF3B1 (%8.1), SRSF2 (%5.4) ve TP53 (%5.4) genlerinde belirlenmiştir. ASXL1 ve TET2, çeşitli miyeloid neoplazmalarda en sık mutasyona uğrayan genler arasında yer almaktadır. Takip altındaki hastalarımızda, saptanan varyantların allelik frekanslarında histopatolojik ve klinik bulgularla uyumlu değişimler gözlenmiş ve bu değişimler süreç içerisinde izlenmiştir. MDS’nin klinik sonuçlarındaki heterojenite, kısmen hastalık fenotipini ve ilerlemesini etkileyen rekürren somatik mutasyonların hastalar arasındaki değişkenliği ile ilişkilidir. Klinik risk sınıflandırma sistemleri, MDS’li hastalarda prognozun belirlenmesinde etkili olmakla birlikte, spesifik tedavilere yanıtı ve klinik faydayı öngörme kapasiteleri sınırlıdır. Moleküler testler, MDS hastalarında tanıya katkı sağlama, risk sınıflandırmasını güçlendirme ve tedaviye yönelik bireyselleştirilmiş yararlanımın öngörülmesi açısından umut vadetmektedir. Ayrıca, moleküler düzeydeki mutasyon ve genetik değişikliklerin değerlendirilmesi, klinik araştırmaların yönlendirilmesine de rehberlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik sendrom (MDS); yeni nesil dizileme (NGS); moleküler profil; somatik mutasyonlar; miyeloid neoplazmlar

S-081 CALR Mutant Miyeloproliferatif Neoplazi Olgularının Genetik ve Demografik Verilerinin Retrospektif İncelemesi: Tek Merkez Deneyimi

Mustafa Altan¹, Merve Ecem Erdoğan Yön²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Hematoloji Kliniği

Amaç/Arkaplan Kalretikulin (CALR) gen mutasyonları, JAK2 ve MPL negatif miyeloproliferatif neoplazilerin (MPN) yaklaşık %70-80’inde görülür ve özellikle esansiyel trombositoz (ET) ile primer miyelofibroza (PMF) karakteristik bir moleküler belirteçtir. CALR mutasyonları, endoplazmik retikulumda kalsiyum bağlayan bir proteini etkileyerek aberrant trombopoietin reseptör (MPL) aktivasyonu ve JAK-STAT yolunun konstitütif uyarımı ile sonuçlanır. Klinik olarak, CALR-mutant MPN olguları genellikle daha genç yaşta, erkek ağırlıklı, daha düşük tromboz riski ve daha iyi sağkalım profili ile ilişkilidir. CALR mutasyonları arasında Tip 1 ve Tip 2 en sık görülen alt tipler olup, Tip 1 genellikle PMF fenotipiyle, Tip 2 ise ET ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada CALR mutasyonu saptanan hastaların tanısının, sitogenetik anomali oranının ve mutasyon alt tipinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem 2019–2025 yılları arasında Bilkent Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı ve Değerlendirme Merkezi’nde CALR varyantı pozitif saptanan 136 MPN hastası retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların tanı, yaş, cinsiyet, CALR varyant tipi (Tip 1, Tip 2, atipik) ve kromozom analizi sonuçları değerlendirilmiştir. Bulgular tanı gruplarına göre karşılaştırılmış ve literatür verileriyle ilişkilendirilmiştir. Bulgular Olguların %85.2’si esansiyel trombositoz (ET), %11.1’i primer miyelofibroza (PMF), %3.7’si diğer MPN tanısı almıştır. Genel ortalama yaş 58.6 yıl, erkek/kadın oranı 1.57 olup, bu değerler literatürde bildirilen “daha genç ve erkek ağırlıklı CALR-mutant profil” ile uyumludur. Mutasyon alt tiplerine göre dağılım: Tip 1 %54.7 (n=75), Tip 2 %34.3 (n=47), atipik %10.2 (n=14). Tip 1 mutasyon olan hastaların %10.5’inde PMF saptanırken hastaların %89’unda ET tanısı mevcuttu. Tip 2 mutasyonlu olgularda PMF %14.8, ET %78 oranında gözlemlendi. Karyotip analizi 70 olguda yapılmış olup 5 hastada (%7) anormallik izlenmiştir. Anormal karyotip sıklığı PMF grubunda (%27.3), ET grubuna (%3.6) göre belirgin yüksektir. Saptanan anormallikler çoğunlukla izole kromozom değişiklikleri olup kompleks karyotip gözlenmemiştir; bu bulgu literatürde CALR-mutant MPN’lerde bildirilen düşük sitogenetik komplekslik eğilimiyle uyumludur. Sonuç Literatürde ET olgularında anormal karyotip oranı genellikle %3–6 arasında bildirilmiş olup PMF hastalarında ise %30–40 düzeyinde olduğu bildirilmiştir ve çalışmamızdaki oranlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız, CALR mutasyon tipinin MPN fenotipiyle ilişkisini ve CALR-mutant olgularda stabil genetik profili desteklemektedir. Bu bulguların daha geniş serilerde doğrulanması, MPN hastalarında sitogenetik test endikasyonlarının detaylandırılmasında ve moleküler alt tiplere dayalı prognostik sınıflandırmanın oluşturulmasında katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: CALR, MPN, trombositoz, miyelofibroza, hematogenetik

S-082 Kalıtsal Trombositopenilerde NGS Panelinin Tanısal Verimliliği: Varyant Spektrumu ve Trombosit Sayısı ile İlişkisi

Sümevve Öztürk Eren¹, Abdulgani Tatar¹, Büşra Saruhan²

¹ Atatürk Üniversitesi

² Atatürk Üniversitesi

Giriş: Kalıtsal trombositopeniler, megakaryopoez ve trombosit fonksiyonunu düzenleyen genlerdeki germline varyantlara bağlı, fenotipik olarak heterojen nadir bozukluklardır. Klinik değerlendirmede trombosit sayısı temel parametredir ve erişkinlerde çoğunlukla $150\text{--}400 \times 10^9/\text{L}$ aralığı normal olarak kabul edilir. Son yıllarda yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri, kalıtsal trombositopenilerin moleküler tanısında önemli ölçüde ilerleme sağlamış, panel tabanlı yaklaşımlar rutin tanıya girmiştir. **Amaç:** Bu çalışma, kalıtsal trombositopeni olgularında NGS temelli panel analiziyle tanı verimliliğini ve VUS/patojenik varyant dağılımının hematolojik parametrelerle (platelet sayısı) ilişkisini incelemeyi hedeflemektedir. Bu yönüyle, bu çalışma ülkemizde bu nadir hastalık grubuna ilişkin moleküler spektrumun güncellenmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. **Materyal-Method:** EDTA’lı periferik kandan DNA izole edilerek kalıtsal trombositopeni/platelet bozukluğu odaklı bir NGS paneli çalışıldı. Panel; RUNX1, MPL, ANKRD26, GATA1, WAS, ETV6, ITGB3, SRC, ADAMTS13, CYCS, ITGA2B, MYH9, MASTL, GBA1, LYST, MECOM, FLI1, NBEAL2, FYB1, HOXA11, SLFN14, PRKACG, SMPD1, TBXAS1, WIPF1, TUBB1, AP3B1, RBM8A genlerini içeriyordu ve bu genler kalıtsal trombositopeni/platelet bozukluğu spektrumunda yer almaları nedeniyle seçildi. Varyantlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı (patojenik/olası patojenik, VUS, varyant tespit edilmeyen). Tanımlayıcı istatistikler raporlandı ve gruplar trombosit medianlarıyla betimlendi. **Bulgular:** Toplam 24 olgunun 11’inde (%45,8) patojenik, olası patojenik varyant veya klinik önemi belirsiz varyant saptanırken 13’ünde (%54,2) mutasyon saptanmadı. Kohortun büyük kısmı kadınlardan oluşuyordu (17/24, %70,8). Mutasyon sıklığı cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,659$). Mutasyon pozitif olguların ortanca trombosit sayısı $205 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR:149,5; aralık:67–334), negatif olguların ise $261 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR:219,0; aralık:41–387) olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,602$). En sık mutasyona uğrayan genler ITGA2B ve TUBB1 idi; her biri iki olguda (%18,2) etkilenmişti. Diğer genlerde (GATA1, ANKRD26, SLFN14, MYH9, ITGB3, ADAMTS13) yalnızca birer olguda mutasyon saptandı. Yaş dağılımı açısından da anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,560$). **Sonuç:** Bulgularımız, NGS tabanlı yaklaşımların kalıtsal trombositopenilerde tanısal spektrumu görünür kıldığını ve klinik yönetimi desteklediğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, VUS ve varyant tespit edilmeyen vakaların oranları, herediter trombositopeni ile ilişkili olabilecek yeni genlerin ve genişletilmiş/derinleştirilmiş genomik stratejilerin (güncellenmiş panel, ekzom, CNV odaklı analiz) önemini sürdürdüğünü göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: kalıtsal trombositopeni; yeni nesil dizileme; trombosit sayısı

S-083 B-ALL’de Kötü Prognostik Moleküler Belirteçlerin MLPA Yöntemi ile İncelenmesi ve Risk Sınıflandırmasındaki Önemi

Feyza Altunbaş Yalabık¹, Özge Özer Kaya¹, Altuğ Koç¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Merve Saka Güvenç¹, Selcan Keşan¹, Sultan Okur Acar², Salih Gözmen³

¹ İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

³ İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

Amaç-Yöntem: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin kemik iliği, periferik kan ve diğer organlarda birikimiyle karakterize, heterojen bir hematolojik malignitedir. Özellikle B-hücre kökenli formlarında, genetik belirteçlere dayalı risk sınıflandırması tedavi yanıtı ve prognoz üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu çalışmada, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) yöntemi kullanılarak B-ALL’de kötü prognoz risk sınıflandırmasında yer alan IKZF1, CDKN2A, CDKN2B ve iAMP21 gen bölgelerindeki değişiklikler incelenmiştir. Çalışmada yeni tanı almış 16 B-ALL hastasının örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular: 16 hastanın üçünde CDKN2A ve CDKN2B genlerini içeren delesyonlar, iki hastada ise bu genlerde biallelik delesyon saptanmıştır. Ek olarak, bir hastada IKZF1 delesyonu, bir diğerinde ise IKZF1-plus profili (ERG delesyonu olmaksızın CDKN2A, CDKN2B, PAX5 veya PAR1 delesyonlarının eşlik ettiği IKZF1 delesyonu) belirlenmiştir. Ayrıca bir olguda iAMP21 pozitifliği tespit edilmiştir. Kalan sekiz olguda anlamlı delesyon veya duplikasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak, toplam sekiz olguda (%50) kötü prognostik moleküler belirteç varlığı gösterilmiştir. Bu hastalar, literatürde tanımlanan yüksek risk grubuna dahil edilen alt tiplerle uyumluluk göstermektedir. Tartışma: IKZF1 delesyonu tek başına yüksek nüks riskiyle, IKZF1-plus profili ise tedaviye direnç ve düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilidir. iAMP21 pozitifliği de olumsuz prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. CDKN2A ve CDKN2B gen delesyonları da benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, 16 hastanın 8’inde bu kötü prognostik belirteçlerden en az biri saptanmış olup, bu bulgular literatürde tanımlanan yüksek riskli B-ALL alt tipleriyle uyumludur. MLPA yöntemi, ALL olgularında bu tür klinik olarak anlamlı genetik değişiklikleri saptamada hızlı, duyarlı ve güvenilir bir analiz tekniği sunmaktadır. Bulgularımız, MLPA’nın rutin tanısal süreçte dahil edilmesinin risk sınıflandırmasının doğruluğunu artırarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, analiz sonuçlarının doğruluğunun örneklerin tümör hücre oranı ve olası subklonal aberasyonlardan etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ALL, MLPA, Kötü Prognostik Belirteçler

S-084 JAK2 V617F Pozitif Miyeloproliferatif Neoplazilerde Sitogenetik Anomaliler; 4 Farklı Vaka

Taha Safa Gökçe¹, Mustafa Altan¹, Burcu Sağlam Ada¹, Emin Emre Kurt², Büşra Çavdarlı²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş; BCR-ABL1 negatif miyeloproliferatif neoplazilerde(MPN) JAK2, CALR ve MPL gen mutasyonları, bu hastalıkların temel sürücü değişiklikleri olarak tanımlanmıştır. JAK2 V617F pozitifliği tüm MPN’lerde görülebilmekle birlikte esansiyel trombositoz(ET)ve primer miyelofibrosis(PMF) için daha yüksek komplikasyon oranıyla ilişkilidir. Bununla birlikte kromozomal anomaliler de hastalığın klonal yapısını destekleyen ve prognostik açıdan değer taşıyan bulgulardır. Özellikle del(13q), del(20q), trizomi 8, trizomi 9 ve 1. kromozom anomalileri gibi tekrarlayan anomaliler, hastalığın farklı evrelerinde veya alt tiplerinde gözlenebilir. Görülen kromozomal anomaliler literatürde az sayıda bildirildiğinden anomalisi saptanmış hastaların bildirilmesi önemlidir. Bu çalışmada merkezimizde kemik iliği örneğinde kromozomal anomalisi saptanan 4 JAK2 V617F pozitif MPN hastası sunulmuştur. Bulgular; Hasta 1 (H1) ET, PMF ve miyelodisplastik sendrom ayırıcı tanısı ile takip edilmekte olup kemik iliği patolojik incelemesinde megakaryositer seride hiperplazi, displastik değişiklikler, fibrozis ve blast artışı (~%10) izlenmişti. Kemik iliğinden yapılan kromozom analizinde 47,XY,+der(1)del(1q)(:q10-qter)[1]/46,XY,der(1)t(1;15)(qter-q10::q10-qter)[2]/46,XY,+der(1)t(1;18)(qter-q10::q10-qter)[6]/46,XY[2] karyotip saptandı. Hasta 2 (H2) PV ile takip edilmekte olup kemik iliği patolojik incelemesinde miyeloid ve eritrositer seride maturasyon duraklaması, megaloblastik değişiklikler, megakaryositer seride artış izlenmişti, kromozom analizinde inv(3)(q21q26) taşıyan klonal hücreler saptandı. Hasta 3 (H3) PMF ile takip edilirken yapılan kemik iliğin patolojik incelemesinde retiküler fibrozis, megakaryositer seride artış ve atipi izlenmişti, kromozom analizinde 46,XY,del(9q)(q?22;q?33)[2]/47,XY,del(9q)(q?22;q?33),+del(9q)(q?22;q?33)[14] karyotip saptandı. Hasta 4 (H4) PV ile takip edilmekteydi ve kemik iliği patolojik incelemesinde miyeloid, eritroid ve megakaryositer seriyi içeren hiperselüler kemik iliği izlenmişti. Kromozom analizinde 8 ve 9. kromozomların trizomisi saptandı. Sonuç; MPN’lerde çok çeşitli kromozomal anomaliler izlenebilmekte ve bu değişikliklerin doğru tayini hastalığın ayırıcı tanısı ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlayabilmektedir. H1’de görüldüğü gibi hastalıkları birbirlerinden ve diğer hematolojik neoplazilerden ayırtırmak zor olabilmekte, mevcut tablo birden fazla hastalıktan bulgular taşıyabilmektedir. PMF için geliştirilen prognostik skorlama sistemlerinden biri olan DIPPSPlus’ta karyotip anomalilerini skorlamaya dahil edilmiştir ancak diğer MPN’ler için kromozom analizi çoğu zaman düşük spesifitesi nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır. Bu çalışmada bildirilen H2 ve H4 PV tanısıyla takip edilmekte olup saptanan kromozom anomalilerinin PMF, MDS ve AML gibi hematolojik neoplazilerde prognostik önemi bulunmaktadır. PV açısından klinik değerinin saptanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: JAK2 V617F, Sitogenetik, Miyeloproliferatif Neoplazi

S-085 AML Hastalarının FLT3 Geni ITD ve TKD Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Oğuzhan Demir¹, Mustafa Yılmaz¹, Tuna Apuhan¹, Ayşe Sena Demiroğlu¹, Mehmet Sönmez², Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹

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

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid öncü hücrelerinin kemik iliğinde kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize agresif bir malignite grubudur. FLT3 geni, hematopoezin düzenlenmesinde önemli bir reseptör tirozin kinazını kodlar. AML hastalarının yaklaşık %30'u, FLT3 mutasyonları taşımaktadır. FLT3 mutasyonlarından iki grup öne çıkmaktadır: ITD (Internal Tandem Duplikasyon) ve TKD (Tirozin kinaz bölgesi). FLT3 mutasyonları; artmış beyaz küre, blast yüzdesi, nüks ile ilişkilidir. Düşük remisyon ve sağ kalımın bağımsız prognostik faktörleri olarak tanımlanmışlardır. Bu çalışmada, 2013-2025 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapılmış FLT3 TKD ve ITD mutasyonu analizlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Toplamda 376 hastadan alınan 509 kemik iliği numunesi incelenmiştir. Fragman analizi ile TKD bölgesinde D835 ve I836 varyantları ile ITD incelenmiştir. Numunelerin 183'ü yalnızca dizi analizi, 57'si dizi analizi ve ITD fragman analizi, 268'i ise hem ITD hem TKD mutasyonları için fragman analizi ile araştırılmıştır. Dizi analizi yapılan 240 hastanın 22'sinde (%9,1); 15 D835 varyantı, 7 diğer varyant (R845G, N841K, N676K, T432M, S415F, D839E, I836del) saptanmıştır. TKD fragman analizi, 7 hastada D835 varyantları saptamıştır, pozitiflik oranı 7/178'dir(%3,9). Toplamda 22 hasta D835 varyantları, 7 hasta diğer varyantlar olmak üzere 29 hasta ITD dışı varyantlar açısından pozitifdir. Dizi analizinde pozitiflik oranı D835/I836 için toplam 16/240'tır(%6,6). ITD mutasyonları, fragman analiziyle araştırılan 216 hastanın 33'ünde saptanmıştır (%15,2). Dizi analizinde ancak 211 hastanın 5'inde, 21-45 nükleotid arasında değişen boyutlarda ITD saptanabilmiştir (%2,3). Belirtilen 211 hastadan dizi ve ITD fragman analizi yapılan 49 hastada fragman analiziyle saptanan 4 ITD mutasyonu dizi analizi tarafından saptanamamıştır. Saptadığımız ITD pozitifliği, literatürde %17-26 arasında değişen erişkin AML ITD pozitiflik oranlarına nispeten düşüktür. Fragman analizinde dizi analizine göre belirgin yüksek ITD pozitifliği saptanmıştır. Saptanan D835 dışı varyantların 4'ü tanımlı olup 3'ü noveldir. Tanımlı varyantların 3'ü patojenik, 1'i ITD ilaç direnci açısından tanımlanmıştır. TKD bölgesi varyantlarında literatürele benzer pozitiflik saptanmıştır. Eyleme geçilebilir durumların tespiti, hedefe yönelik tedavilerin başlanması, hastalık takibi açısından FLT3 mutasyonlarının incelenmesi önemlidir. Dizi analizi, direnç mutasyonları ve TKD dışı mutasyonların saptanmasında avantajlıyken ITD varyantlarında yetersiz kalmaktadır. Fragman analizi, hedefe yönelik tedavilerin endikasyonları ve tedavi takibi için uygulanabilir, sensitif ve spesifik bir seçenek oluşturmakta; ancak nadir varyantlar açısından yetersiz kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: aml, flt3, tkd, itd, fragman analizi

S-086 Multiple Myelom Olgularında Kompleks Karyotipin Klinik ve Prognostik Önemi: FISH ve Karyotip Sonuçlarıyla Birlikte Değerlendirme

Öykü Özbek¹, Haluk Akın¹, Burak Durmaz¹, Ajda Güneş², Fahri Şahin², Güray Saydam², Emin Karaca¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Multiple Myelom Olgularında Kompleks Karyotipin Klinik ve Prognostik Önemi: FISH ve Karyotip Sonuçlarıyla Birlikte Değerlendirme Yazarlar: Öykü Özbek¹, Haluk Akın¹, Burak Durmaz¹, Ajda Güneş², Fahri Şahin², Güray Saydam², Emin Karaca¹ ¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir ² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, İzmir Giriş: Multiple Myelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu gelişen, monoklonal paraprotein artışı ve özgün uç organ hasarları ile seyreden bir malignitedir. Klinik olarak hiperkalsemi, renal disfonksiyon, anemi ve litik kemik lezyonları tipik bulgulardır. MM'nin etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da özellikle 14. kromozomdaki IGH lokusu translokasyonları ve çeşitli kromozomal yeniden düzenlenmelerin hastalığın biyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca NRAS, KRAS ve BRAF gibi onkogenlerin aktivasyonu da plazma hücre proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır. Amaç: Bu çalışmada, merkezimizde FISH analizlerinde kompleks karyotip saptanan Multiple Myelom olgularının karyotip ve FISH sonuçlarıyla birlikte klinik seyir ve prognostik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle kompleks karyotip varlığının klinik sonuçlara etkisi, hangi kromozomal yeniden düzenlenmelerin daha kötü veya daha iyi prognozla ilişkili olduğu ve bu bulguların literatürle uyumu araştırılacaktır. Yöntem: Son 1 yıl içinde hematoloji ve onkoloji bölümlerinden yönlendirilen toplam 9 MM olgusuna ait kemik iliği örneklerinde yapılan FISH analizleri ve karyotip incelemeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: Altı hastada IGH genini içeren yeniden düzenlenmeler, altı hastada 1q21 amplifikasyonu, üç hastada 1q21 trizomisi saptanmıştır. Dört hastada 13q delesyonu, dört hastada 13q monozomisi, üç hastada 17p13 lokusunda TP53 delesyonu, bir hastada ise aynı lokusta trizomi belirlenmiştir. Ayrıca bir hastada t(8;14)(q24;q32) ile ilişkili cMYC translokasyonu, bir hastada 8q24.1 trizomisi, bir diğerinde 4p16.3 ve 14q32.3 trizomisi/terozomisi, bir hastada da FGFR3 delesyonu saptanmıştır. Sonuç ve Tartışma: Kompleks karyotip varlığı, hematolojik malignitelerde genellikle olumsuz prognostik bir faktör olarak kabul edilmekle birlikte, Multiple Myelom özelinde bu ilişkinin ayrıntıları tam olarak net değildir. Çalışmamızda, kompleks karyotipin varlığı ve türünün klinik seyirle korelasyonu, ayrıca IGH translokasyonları, 1q21 amplifikasyonu ve TP53 delesyonu gibi spesifik yeniden düzenlenmelerin prognoza etkisi değerlendirilecektir. Bu verilerin, MM'de sitogenetik risk sınıflandırmasına ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, kompleks karyotip, FISH, prognoz

S-087 Philadelphia Pozitif Lösemilerde Imatinib Direnci: ABL1 Kinaz Domain Mutasyonlarının Klinik ve Moleküler Değerlendirmesi

Tilbe Hakçıl Öz¹, Büşranur Çavdarlı², Simten Dağdaş³, İmdat Dilek⁴

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

⁴ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoetik kök hücrelerdeki edinsel genetik değişiklik sonucu gelişen klonal bir hastalıktır. Hastalığın temel moleküler mekanizması, t(9;22)(q34;q11) ile oluşan Philadelphia kromozomundaki (Ph) BCR::ABL1 füzyon genidir. Bu füzyon sonucu ortaya çıkan tirozin kinaz aktivitesi hücre proliferasyonunu artırır, apoptozu baskılar ve genetik instabiliteye yol açar. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) bu mekanizmaya yönelik tedavinin temelini oluşturur. Birinci nesil TKİ olan imatinib, BCR-ABL1 tirozin kinazının ATP bağlanma bölgesini inhibe ederek lösemik hücre proliferasyonunu baskılar. Ancak uzun süreli tedavi sonrasında bazı hastalarda tedavi yanıtında azalma veya direnç gelişimi gözlenebilir. Bu direncin en sık nedeni, ABL1 kinaz domaininde meydana gelen nokta mutasyonlarıdır. Bu domaindeki mutasyonların analizi, tedavi yanıtı yetersiz veya direnç şüphesi bulunan KML ve Ph+ ALL olgularında rutin inceleme haline gelmiştir. Çalışmaya imatinib tedavisi altında direnç şüphesi bulunan 122 hasta (100 KML, 22 ALL) alındı. Toplam 172 örnek incelendi (144 KML, 28 ALL); 143’ü periferik kan, 29’u kemik iliği örneğiydi. İzole edilen RNA’dan cDNA elde edildi. BCR::ABL1 füzyon gen ürününden ABL1 kinaz domainini kodlayan ekzonlar Sanger dizi analiziyle değerlendirildi. Toplam 10 hastada (8 periferik kan, 2 kemik iliği örneği) ABL1 kinaz domain mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar arasında T315I (4 KML, 1 ALL), E255K (1 KML, 1 ALL), F359I (1 KML), E459K (1 ALL) ve G250E (1 KML) yer almıştır. F359I mutasyonu hastanın periferik kan örneğinde negatifken kısa süre sonra alınan kemik iliği örneğinde pozitif saptandı. Bulgular, imatinib direncinde ABL1 kinaz domain mutasyonlarının rolünü desteklemektedir. Kinaz domainindeki nokta mutasyonları TKİ’lerin hedefe bağlanmasını engelleyerek tedavi etkinliğini azaltır; bu nedenle yalnızca sık görülen bölgeler değil, tüm domainin taranması önemlidir. F359I mutasyonuna ait örnek, periferik kanda negatif sonuç alınan olgularda kemik iliği örneğinden analizin tanısal katkısını göstermektedir. Sanger dizi analizi yöntemi, direnç mutasyonlarının saptanmasında yaygın olarak kullanılmakla birlikte, düşük oranda klonları tespit etmede sınırlıdır. Bu nedenle NGS temelli analizlerin kullanımı, tedavi direncinin erken saptanmasında klinik fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Philadelphia kromozomu, ABL1 mutasyonları, imatinib direnci, tirozin kinaz inhibitörleri

S-088 T-LBL’de CNV Kırılma Noktalarının Retrotranspozon Analizi: LINE Ailesinin Belirgin Varlığı

Ali Cicekli¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Retrotranspozonlar, RNA aracılı kopyala-yapıştır mekanizmasıyla hareket edebilen genomun yaklaşık yarısını oluşturan mobil genetik elementlerdir. Epigenetik baskılanmanın bozulması, retrotranspozonların aberran aktivasyonuna yol açarak genomik instabiliteye ve yapısal yeniden düzenlemelere neden olabilir. Özellikle Alu ve LINE-1 elementlerinin kromozomal yeniden düzenlemelerde substrat görevi gördüğü bilinmektedir. Örneğin, T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi’de MYB geninde duplikasyon, Alu elementleri arasındaki non-allelik homolog rekombinasyon(NAHR) ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, T-Hücreli Lenfoblastik Lenfomalı(T-LBL) hasta kohortunda tespit edilen CNV’lerin kırılma noktalarındaki retrotranspozon profillerini araştırmayı amaçlamaktadır. NCBI veri tabanındaki GEO veri setlerinden seçilen 36 hastanın SNP-mikroarray verileri kalite kontrolden geçirilmiştir. Kriterlere uygun 27 hastanın analizi yapılmış ve bu analizlerde tespit edilen 51 CNV, UCSC Genom Tarayıcısı’ndaki RepeatMasker track kullanılarak retrotranspozon varlığı açısından analiz edilmiştir. Kırılma noktalarının retrotranspozon profillerinin analizinde, 51 CNV’nin 16’sının (%31,4) her iki kırılma noktasında da aynı tip retrotranspozon içerdiği gözlemlenmiştir. Bu 16 CNV’nin tamamının LINE ailesi ile ilişkili olduğu (LINE-LINE) tespit edilmiştir. Literatürde CNV oluşumunda sıklıkla Alu–Alu rekombinasyonu (özellikle NAHR yoluyla) vurgulanmaktadır. Ancak çalışmamızda LINE elementlerinin baskın olarak gözlenmesi, T-LBL’de CNV oluşumunda LINE aracılı NAHR’nin veya LINE elementlerinin kodladığı endonükleaz aktivitesinin tetiklediği çift zincir kırık onarımının önemli mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir. LINE elementleri, translokasyon, delesyon ve duplikasyonlara yol açabilen güçlü genomik instabilite kaynaklarıdır. Solid tümörlerde yeni insersiyon olayları (somatik retrotranspozisyon) LINE-1 kaynaklı olarak daha sık bildirilirken, akut lösemiler genellikle çok düşük düzeyde insersiyon aktivitesi sergilemektedir. Bu nedenle, hematolojik malignitelerde CNV’lerin daha çok mevcut LINE ve Alu dizileri arasındaki rekombinasyonlara bağlı geliştiği bildirilmektedir. Kullandığımız SNP array yöntemi yeni insersiyonları doğrudan tespit etmeye uygun olmamakla birlikte, bulgularımız mevcut LINE dizileri arasındaki rekombinasyonel olayların T-LBL’de CNV oluşumunda temel yapısal mekanizma olabileceği yönündeki görüşü desteklemektedir. Sonuç olarak, bulgularımız T-LBL’de CNV oluşumunda LINE elementlerinin kritik rolünü işaret etmektedir. Bu rolün daha iyi anlaşılabilmesi için ileri teknolojilerin kullanılması gereklidir. Özellikle uzun okuma tüm genom dizileme ile kırılma noktalarının yüksek çözünürlüklü haritalanması ve lokus-spesifik fonksiyonel çalışmaların (ör. CRISPR-tabanlı genetik/epigenetik düzenlemeler) uygulanması, LINE aracılı NAHR, endonükleaz aktivitesi ve hatalı DNA onarım yollarının katkısını doğrudan test etme imkanı sunacaktır. CNV kırılma noktalarındaki LINE elementlerinin tanımlanması, T-LBL’nin patogenezinde yeni hassas noktalar ortaya koyarak bu malignitenin moleküler mekanizmalarına dair önemli bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: CNV, T-Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, Retrotransposon, LINE

S-089 Homozigot $G\gamma(A\gamma\delta\beta)^0$ Talasemi Saptanan Nadir Bir Olgu

Alperen Fettahhoğlu¹, Hatice Saraç¹, Cemal Ekici¹

¹ İnönü Üniversitesi

Giriş Talasemiler, hemoglobin zincirlerinin sentezindeki bozukluklardan kaynaklanan kalıtsal kan hastalıklarıdır. Delta-beta ($\delta\beta$)-talasemi, β -globin gen kümesinde δ ve β genlerini içeren geniş delesyonlarla karakterizedir. Bu durum, fetal hemoglobinin (HbF) yaşam boyu yüksek kalmasına yol açar. Klasik yöntemler bu nadir genotipleri kesin olarak ayırt edemeyebilir. Bu bildiride, klinik ve hematolojik bulgularla $\delta\beta$ -talasemi düşünülen bir olguda moleküler analiz ve aile segregasyonu ile doğrulanan homozigot $G\gamma(A\gamma\delta\beta)^0$ -talasemi sunulmaktadır. Materyal-Metod-Olgu On yaşında kız olgu, boy kısalığı, halsizlik, çabuk yorulma ve sabahları göz altlarında morluk-şişlik yakınmalarıyla değerlendirildi. İki yıl önce saptanan splenomegali devam etmekteydi. Abdominal ultrasonografide dalak uzunluğu 13,5 cm olarak ölçüldü. Hemogramda hemoglobin 10,6 g/dL, hematokrit %33,6, MCH 20,2 pg, MCHC %31,5 saptandı; eritrosit fragilite testi artmıştı. Hemoglobin elektroforezinde HbA ve HbA₂ düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük, HbF oranı %97 olarak bulundu. Klinik ekzom sekanslama (CNV analizli CES) incelemesinde HBB geninde ekzon düzeyinde delesyon şüphesi saptandı, nokta mutasyonu belirlenmedi. MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analiziyle HBB, HBD ve HBG1 bölgelerini kapsayan homozigot delesyon gösterildi. Bulgular Aile segregasyon çalışmasında her iki ebeveynde de aynı bölgeyi kapsayan heterozigot delesyon tespit edilerek homozigotite doğrulandı. Bu patern, literatürde tanımlanan $G\gamma(A\gamma\delta\beta)^0$ -talasemi genotipi ile uyumluydu. Klinik tablo hafif-orta dereceli anemi, splenomegali ve mikrositoz ile seyretti. Sonuç Sunulan olgu, homozigot $G\gamma(A\gamma\delta\beta)^0$ -talaseminin ülkemizde bildirilen nadir örneklerinden biridir. CES ve MLPA yöntemlerinin birlikte uygulanması, büyük globin gen delesyonlarının tanısında yüksek duyarlılık sağlar. Aile segregasyonunun değerlendirilmesi ise kalıtım paterninin netleştirilmesine ve doğru genetik danışmanlık verilmesine olanak tanır.

Anahtar Kelimeler: beta talasemi,delta talasemi,delesyon,CNV,MLPA

S-090 Genetic Diagnostic Approaches in Fanconi Anemia: Insights and Challenges from Four Distinct Cases

Samet Dilce¹, İremnur Kansu¹, Cemal Onur Onaran¹, Durmuş Durmaz¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹

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

Abstract Background: Fanconi anemia (FA) is a rare inherited bone marrow failure syndrome characterized by chromosomal instability and defective DNA repair mechanisms. Its clinical presentation is highly variable, encompassing congenital malformations, progressive pancytopenia, and increased malignancy risk. Chromosomal breakage assays using diepoxybutane (DEB) or mitomycin C (MMC) serve as the diagnostic gold standard. Nevertheless, molecular confirmation is vital for precise diagnosis, carrier detection, and therapeutic decision-making. This study examines four FA cases to demonstrate how next-generation sequencing (NGS) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) together enhance diagnostic accuracy. **Methods:** Four patients with clinical and hematological features suggestive of FA were evaluated. Genetic analyses included a targeted Fanconi anemia panel on the NovaSeq® platform and MLPA analysis of the FANCA gene. Variants were classified according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. Clinical data, DEB assay results, and family segregation studies were systematically reviewed. **Results:** Case 1: A 15-year-old female with pancytopenia tested DEB-positive. Post-hematopoietic stem cell transplantation buccal DNA analysis revealed compound heterozygosity for FANCA variants: c.187_188insC (p.Glu63Alafs*8) from her father and an exon 1–2 deletion from her mother. Case 2: An 11-year-old male with thrombocytopenia and epistaxis showed a negative DEB assay. NGS identified a likely pathogenic FANCA c.523-2A>G and a c.3414_3416del variant of uncertain significance. Case 3: A 6-year-old female with aplastic anemia had unremarkable NGS and whole-exome sequencing, yet MLPA revealed a homozygous FANCA exon 1–3 deletion. Case 4: A 22-year-old male with pancytopenia and portal hypertension had a negative DEB test but was homozygous for FANCA c.3586G>C (p.Glu1196Gln), a variant of uncertain significance. **Conclusion:** This case series underscores the importance of integrating NGS and MLPA analyses for a comprehensive molecular diagnosis of FA. Although DEB testing is diagnostic, negative or borderline results do not exclude FA. Early and precise molecular diagnosis is essential for targeted therapy, family counseling, carrier detection, and hematopoietic stem cell donor selection. These findings support a multilayered and integrated genetic testing strategy within the diagnostic workflow for FA.

Keywords: FA, FAA, Fanconi aplastic anemia, FANCA, DEB

S-091 Akut Myeloid Lösemide Yeni Nesil Dizileme (NGS) ile Moleküler Profillemeye: Tek Merkez Deneyimi

Emine Merve Aydın¹, Mukaddes Feyza Baltacı¹, Filiz Özen ²

¹ İstanbul Göztepe Prof.dr.süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi Genetik

² İstanbul Göztepe Prof.dr.süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

Giriş Akut myeloid lösemi (AML), genetik ve moleküler düzeyde belirgin heterojenite gösteren bir hematolojik malignitedir. Güncel kılavuzlarda tanı ve prognostik sınıflamada sitogenetik ve moleküler bulgular temel alınmaktadır. Yeni nesil dizileme(NGS) teknolojilerinin kullanıma girmesiyle birlikte, AML’de risk sınıflaması ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları klinik pratiğe entegre hale gelmiştir. Amaç Bu çalışmada, merkezimize başvuran AML hastalarında NGS tabanlı myeloid panel kullanılarak elde edilen mutasyon spektrumunu ve mutasyonların dağılım sıklıklarını belirlemeyi amaçladık. Yöntem 2023–2025 yılları arasında kliniğimize başvuran 62 yetişkin AML hastasının örneklerinden DNA izolasyonu sonrası, hematolojik malignitelerle ilişkili 75 geni kapsayan Archer® VariantPlex® Myeloid kiti kullanılmıştır. Hedef gen bölgeleri Anchored Multiplex PCR(AMP™) yöntemiyle çoğaltılmış, dizileme Illumina NextSeq platformunda gerçekleştirilmiştir. Analizler Archer Analysis yazılımı ile yapılmış, varyantlar ACMG/AMP kılavuzları doğrultusunda sınıflandırılmıştır. Hastaların sitogenetik ve klinik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular Toplam 62 AML hastası (medyan yaş:56 yıl; kadın/erkek oranı:33/29) çalışmaya dahil edildi. Sitogenetik analizde 28 hastada(%45,2) normal karyotip, 25 hastada(%40,3) kompleks karyotip, 9 hastada(%14,5) ise metafaz elde edilemedi. Normal karyotipli 28 olgunun 24’ünde(%85,7) NGS analizinde en az bir patojen mutasyon saptandı. NGS analizinde 27 farklı gende değişen sayıda mutasyon tespit edildi. Hastaların 52’sinde (%83,8) en az bir anlamlı mutasyon bulunurken, olgu başına ortalama 2,1(0–6 arası) mutasyon izlendi. En sık mutasyona uğrayan genler sırasıyla FLT3-ITD(%32,2), NPM1(%25,8), TET2(%21,0), ASXL1(%17,7), DNMT3A(%16,1), IDH2(%14,5) ve NRAS(%12,9) olarak belirlendi. NPM1 ve FLT3-ITD mutasyonları çoğunlukla normal karyotipli olgularda birlikte gözlenirken (n=8), TP53, DNMT3A ve IDH2 mutasyonları daha çok kompleks karyotipli olgularda saptandı. Sonuç Klasik sitogenetik olarak normal değerlendirilen olguların büyük kısmında anlamlı moleküler değişikliklerin bulunması, NGS analizinin tanısal ve prognostik değerini vurgulamaktadır. Çalışmamızda en sık rastlanan mutasyonlar FLT3-ITD, NPM1, TET2 ve DNMT3A olup, dağılım uluslararası AML kohortlarıyla genel olarak uyumludur. Mevcut literatürde, aktive edici sinyal yollarında saptanan genetik mutasyonların yaklaşık %50 oranında görüldüğü bildirilmektedir ve bizim serimizde de benzer bir dağılım gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin tek başına lökomogenez için yeterli olmadığı; epigenetik düzenleyici genlerdeki (DNMT3A, TET2, IDH1/2) ek mutasyonların da patogeneizde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu bulgular, AML’nin genomik heterojenitesinin çoklu driver mutasyonlarla şekillendiğini desteklemektedir. Hasta sayısının ve yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte, özellikle mutasyon kombinasyonlarının klinik seyir ve tedavi yanıtı ile ilişkilerinin daha güçlü biçimde değerlendirilebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, yeni nesil dizileme, moleküler mutasyon, myeloid panel

S-092 Masada Yeni Bir Oyuncu: Vexas Sendromu Vaka Serisi

Esra Hilal Ceylan¹, Meral Uluköylü Mengüç², Tayfur Toptaş², Pınar Ata¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Vexas sendromu (VS,#301054), deri, akciğer, kan damarları, kıkırdağı tutan sistemik inflamasyon ve makrositik anemi, trombositopeni, myeloid ve eritroid öncül hücrelerde dejeneratif vakuolizasyon, myelodisplastik sendrom gibi hematolojik bulgularla karakterize olan erişkin başlangıçlı nadir bir otoinflamatuvar hastalıktır. Son yıllarda tanımlanan ve sıklığı henüz bilinmeyen VS’u, hematopoietik öncül hücrelerinde UBA1 geni somatik heterozigot patojenik varyantlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmaya tıbbi genetik polikliniğinde Vexas Sendromu ön tanısıyla değerlendirilen olgular dahil edilmiştir. DNA izolasyonu sonrası UBA1 geni, Sanger dizileme yöntemi ile analiz edilmiş ve patojenik varyasyon saptanan üç olgunun, klinik ve genetik özellikleriyle sunulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen üç olgunun tamamı erkekti ve yaşları 66-76 arasında değişmekteydi. Klinik değerlendirmede; birinci olguda tekrarlayan üveit, polikondrit, ateş atakları, döküntülü cilt lezyonları, anemi, MCV yüksekliği, geçirilmiş derin ven tromboz atağı, aortit öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, bronşektazi, bazal hücreli karsinom,kemik iliği biyopsisinde granüler ve eritroid seri öncüllerinde sitoplazmik vakuoller ve displazi; ikinci olguda polikondrit, tekrarlayan kutanöz bulgular, anemi, MCV yüksekliği, derin ven trombozu öyküsü, kemik iliği biyopsisinde myeloid ve eritroid seride vacuolize hücreler; üçüncü olguda ise artrit, rekürren ateş, makrositik anemi ve inflamatuvar deri lezyonları ve kemik iliği biyopsisinde vakuolize hücreler saptanmıştır.Bu çalışmada saptanan varyasyonların tamamı literatürde en sık bildirilen ve miyelodisplastik sendroma yatkınlıkla da ilişkilendirilen UBA1 c.121A>C (p.Met41Leu) missense varyantıdır.Klinik takipte hastaların birinde mDS gelişmiştir. VS, geniş fenotipik heterojenite gösteren bir hematolojik maligniteye yatkınlık yaratan nadir bir sendromudur. Klinik ve laboratuvar bulgularının birçok hastalıkla örtüşmesi nedeniyle VEXAS sendromunun tanısı genellikle zordur ve moleküler doğrulama gerektirmektedir. VS’da en sık görülen inflamatuvar bulgular sırasıyla; deri lezyonları, tekrarlayan ateş ve pulmoner bulgular iken en sık hematolojik bulguları sırasıyla makrositik anemi, trombositopeni ve myelodisplastik sendromdur. Olgularımızın tamamında deri lezyonları ve makrositik anemi tespit edilmiş ve moleküler tanı sonrası diğer bulgular açısından tartışılması amaçlanmıştır. Nadir bir hematolojik malignite yatkınlık sendromu olan VS olgularında klinik seyir oldukça değişken olabilmektedir. Moleküler genetik tanı hastanın uygun genetik danışma alması ve klinik yönetimi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışma fenotipik yelpazeyi genişletmesinin yanısıra, genotip-fenotip ilişkisi açısından literatüre katkı sağlaması nedeniyle sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vexas,UBA1,MDS

S-093 Myeloid Malignite Olgularında NGS Tabanlı Somatik Varyant Profili ve Klinik Önemi: Tek Merkezli Retrospektif Analiz

Ömer Faruk Karaçorlu¹, Büşra Nur Darendeli Kiraz¹, Oktai Vosoughi¹, Sinem Darwish¹, Fatma Seca Giriş¹, Elçin Yütsel¹, Barış Ethem Süzek², Akif Ayaz³, Muhsin Elmas¹

¹ Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

³ İsu Liv Hospital

Amaç: Myeloid neoplaziler, tanı, prognoz ve tedavi kararlarında kritik rol oynayan genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Bu çalışmanın amacı, genişletilmiş 141 genlik myeloid panel ve 25 genlik myeloid kanserler somatik panel kullanılarak yapılan yeni nesil dizi analizi (NGS) ile myeloid malignite tanısı almış hastalardaki somatik varyant spektrumunu tanımlamak, alt tipler bazında mutasyon imzalarını incelemek ve bu bulguların klinik ve prognostik önemini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde 2022 – 2025 yılları arasındaki 286 hastaya ait NGS örnekleri Qiagen Clinical Insights, Sophia Data-Driven Medicine ve Medisom platformu kullanılarak analiz edildi ve raporları retrospektif olarak incelendi. Klinik ve laboratuvar verileri temel alınarak somatik varyantı saptanan 93 hasta değerlendirmeye alındı ve Akut Myeloid Lösemi (AML, n=61), Myelodisplastik Sendrom (MDS, n=22) ve Myeloproliferatif Neoplazi (MPN, n=9) alt tiplerine ayrıldı. Analizler kemik iliği ve periferik kan örnekleri üzerinde gerçekleştirildi. Değerlendirmelerde myeloid malignitelerle ilişkili hedef paneller kullanıldı. Varyantlar AMP/ASCO/CAP kılavuzlarına göre sınıflandırıldı ve her hastaya özgü benzersiz varyant sıklıkları raporlandı. “Normal” veya varyant saptanmayan olgular dışlandı. **Bulgular:** Medyan yaş 55 (E/K: 53/40) olan myeloid olguların büyük çoğunluğunda en az bir somatik varyant saptandı. Klinik anlamlılık düzeyine göre dağılım: Tier 1: 74 (%79.6), Tier 2: 46 (%49.5), Tier 3 (VUS): 5 (%5.4) olarak bulundu. Kohort genelinde en sık etkilenen genler: ASXL1 (n=22), FLT3 (n=13), DNMT3A (n=12), JAK2 (n=11), NPM1 (n=10), TET2 (n=9), NRAS (n=9), SF3B1 (n=8), RUNX1 (n=8) ve U2AF1 (n=7) idi. Alt tiplere göre öne çıkan mutasyonlar AML: FLT3 (n=13), NPM1 (n=10), DNMT3A (n=9), NRAS (8), TET2 (6), TP53 (n=5), MDS: ASXL1 (n=6), U2AF1 (4), PTPN11 (3), SF3B1 (n=3), RUNX1 (n=3), ZRSR2 (3), MPN: JAK2 (n=4), ASXL1 (2), MPL (2) şeklindedir. Protein düzeyindeki etkilerin analizinde en sık missense/silent değişiklikler, ardından frameshift ve nonsense varyantlar saptandı. NGS verilerinin tanısal kategorilerle bütünleştirilmesi, belirli gen mutasyonlarının alt tiplere özgü dağılım gösterdiğini ve prognostik sınıflamalarda anlamlı katkı sağladığını ortaya koydu. **Sonuç:** Bu tek merkezli retrospektif çalışma, genişletilmiş myeloid panelin yüksek oranda klinik anlamlı (Tier 1–2) bulgu sağladığını ve alt tiplere özgü mutasyon imzalarının (AML: FLT3/NPM1/DNMT3A; MDS: ASXL1/SF3B1/RUNX1; MPN: JAK2) belirgin şekilde ortaya çıktığını göstermektedir. Bulgular, myeloid malignitelerde tanısal sınıflama ve risk tabakalandırmada NGS tabanlı panel yaklaşımlarının değerini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Myeloid maligniteler, Somatik varyant spektrumu, Yeni nesil dizileme (NGS)

S-094 Myelodisplastik Sendromlarda IPSS-M ile Yeniden Sınıflandırma: Moleküler Verilerin Klinik Katkısı

Cekdar Kapazan¹, Pınar Ata Usta¹

¹ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Myelodisplastik sendromlar (MDS), hematopoetik kök hücrelerin klonal bozuklukları sonucu gelişen, sitopenilerle seyreden ve akut miyeloid lösemiye dönüşme riski taşıyan heterojen bir hastalık grubudur. Hastalığın prognozu, sitogenetik değişiklikler ve somatik gen mutasyonlarının varlığı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle risk sınıflandırma sistemleri zaman içinde moleküler verileri de içerecek şekilde güncellenmiştir. Klasik olarak kullanılan IPSS-R, yalnızca sitogenetik ve hematolojik parametrelere dayanırken, yakın dönemde geliştirilen IPSS-M modeli, ek olarak Yeni Nesil Dizileme (NGS) ile belirlenen genetik değişiklikleri de değerlendirmeye dahil etmiştir. Ancak klinik pratikte bu iki skorlamanın uyumluluğu, farklı risk gruplarında hastaların yeniden sınıflandırılma oranı ve prognostik etkileri halen araştırılmaktadır. Bu çalışmada, MDS nedeniyle Tıbbi Genetik Anabilim Dalımıza başvuran 40 hastanın G-bantlama tekniği ve FISH problemleriyle elde edilen sitogenetik bulguları ile hematolojik prognostik faktörlerine ek olarak, DNA temelli Archer® VariantPlex Myeloid kiti ile gerçekleştirilen NGS analizi sonuçları birlikte değerlendirilmiş; bu verilerle elde edilen yeni IPSS skorları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 21 erkek (%52) ve 19 kadın (%48) hasta dahil edilmiştir. NGS analizi sonucu oluşturulan IPSS-M skoruna göre, 16 hastanın (%40) IPSS-R skoruna kıyasla daha yüksek risk grubuna sınıflandığı saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen oranlarla (%40–50) uyumludur. Daha yüksek risk grubuna yeniden sınıflandırılan 16 hastanın 3’ünde (%19) sitogenetik anomali tespit edilmiştir. Bu hastaların sitogenetik ve NGS analizi sonuçları sırasıyla şu şekildedir: Hasta 1: 46,XX, del(11)(q14–22)[15]; ASXL1 p.(Gly658*) Alel Fraksiyonu (AF): %45.12, SRSF2 p.(Pro95Arg) AF: %45.12 Hasta 2: 46,XY, del(3)(q22–24)[19]/46,XY[1]; ASXL1 p.(Gly646Trpfs12*) AF: %38, STAG2 p.(p.Arg110*) AF: %33.9 Hasta 3: 47,XX,+8[10]/46,XX[5]; ASXL1 p.(Gly646Trpfs12*) AF: %30, SRSF2 p.(Pro59Arg) AF: %37, STAG2 p.(Ser1068Glnfs*37) AF:%57.3, STAG2 p.(Glu902*) AF:%12.2 Sitogenetik anomali saptanan bu üç hastanın tekrarlayan kemik iliği biyopsilerinde, çalışmamızdaki diğer hastalara kıyasla belirgin fibrozis artışı saptanmıştır. Bu bulgu, IPSS-M prognostik skorlama sisteminin klinik önemini desteklemektedir. Özellikle belli sitogenetik anomaliler tespit edilen ve daha yüksek risk grubuna yeniden sınıflandırılan hastaların takip algoritmalarının yeniden değerlendirilmesi, klinik yönetimi iyileştirebilir. Çalışmanın sınırlılıkları arasında tek merkezli ve sınırlı hasta sayısı ile Archer® VariantPlex Myeloid panelinin 75 genlik sınırlı gen kapsama alanı sayılabilir. Bu nedenle, elde edilen sonuçların daha geniş hasta kohortlarında ve çok merkezli çalışmalarda doğrulanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: MDS, Sitogenetik, NGS, Prognoz, IPSS

S-095 Multipl Miyelomda Somatik Mutasyon Spektrumu: Myeloid Panel ile Retrospektif Bir Değerlendirme

M. Feyza Baltacı¹, Emine Merve Aydın¹, Filiz Özen²

¹ İstanbul Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul Medeniyet Üniversitesi

² İstanbul Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Amaç: Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize, heterojen klinik seyirli bir hastalıktır. Hastalık biyolojisinde rol oynayan somatik mutasyonların aydınlatılması, prognozun belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, MM hastalarına uygulanan myeloid NGS paneli sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. **Yöntem:** Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği’nde 2023–2025 yılları arasında kemik iliği veya periferik kan örneklerinden NGS myeloid panel çalışılmış olan multipl miyelom (MM) hastaları retrospektif olarak incelendi. Toplam 65 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hedef bölgeler, Archer® VariantPlex® Myeloid kiti kullanılarak çoğaltıldı ve Illumina NextSeq platformunda dizilendi. Bu kit, hematolojik malignitelerle ilişkili 75 gen içerisindeki nokta mutasyonlarını ve kopya sayısı değişimlerini tespit etmeye yöneliktir. Elde edilen varyantlar, AMP/ASCO/CAP 2017 kılavuzuna göre Tier 1–4 düzeylerinde sınıflandırıldı. **Bulgular:** Çalışmamızda farklı hastalarda çeşitli patojenik veya olası patojenik varyantlar saptandı. En sık gözlenen değişiklikler arasında TET2 (n=5), DNMT3A (n=4), KRAS (n=4) ve NRAS (n=3) mutasyonları yer aldı. Ayrıca TP53 (n=2), BRAF (n=1), DDX41 (n=1), ZRSR2 (n=1), IDH (n=1), ASXL1 (n=1), SF3B1 (n=1) ve ETV6 (n=1) varyantları da raporlandı. Bazı olgularda birden fazla varyant birlikte saptandı. Saptadığımız varyantların 3’ü Tier-1a, 13’ü Tier-1b ve 9’u Tier-2c sınıfındaydı. **Sonuç:** Çalışmamızda özellikle KRAS, NRAS ve TP53 mutasyonlarının birden fazla hastada tekrarladığı ve saptanan varyantların büyük çoğunluğunun Tier 1A ve 1B düzeyinde, yani klinik olarak anlamlı varyantlar olduğu görüldü. Bu mutasyonlar literatürde kötü prognoz, ilaç direnci ve agresif klinik seyir ile ilişkilendirilmektedir. Her ne kadar t(11;14) translokasyonu gibi bazı genetik alt tiplerde hedefe yönelik tedaviler (ör. venetoklaks) kullanılmakta olsa da, çalışmamızda saptanan mutasyonların büyük kısmı için henüz standart tedavi seçenekleri mevcut değildir. Bununla birlikte, RAS/RAF/MEK/ERK ve p53 yollarını hedefleyen ajanlara yönelik klinik çalışmalar umut verici gelişmelere işaret etmektedir. Bu sonuçlar, literatürde MM hastalarında NGS ile analiz edilen popülasyonlarda TP53, KRAS, NRAS, DNMT3A ve TET2 mutasyonlarının sık bulunduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur. Günlük pratikte ise NGS myeloid panel sonuçlarının klinik olarak nasıl yorumlanacağı ve tedavi kararlarına nasıl entegre edileceği halen net değildir. Bu durum, klinisyenler için yorumlama ve yönetim sürecinde belirsizliklere yol açmaktadır. Bulgularımız, MM’de NGS temelli genetik analizlerin hastalık biyolojisinin anlaşılmasına katkı sağladığını ve gelecekte mutasyon temelli kişiselleştirilmiş tedavilere zemin hazırlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, NGS

S-096 FLT3-ITD Mutasyonlarının Tespitinde Yeni Nesil Dizileme ve Kapiller Elektroforez Yöntemlerinin Karşılaştırmalı Analizi

Diğer Sayıt¹, Filiz Özen¹

¹ Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş FLT3 geni, akut miyeloid lösemi (AML) olgularında en sık değişime uğrayan genlerden biri olup, özellikle internal tandem duplication (ITD) tipi mutasyonlar prognostik açıdan belirleyicidir. FLT3-ITD pozitifliği, relaps riski artışı ve hedefe yönelik tedavi seçimiyle (ör. midostaurin, gilteritinib) ilişkilidir. Bu çalışmada, 2023–2025 yılları arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na başvuran ve FLT3-ITD pozitif saptanan 23 hastada Yeni Nesil Dizileme (NGS) ile Fragman Analizi yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yöntem Hematolojik malignitelerde tanısallık ve prognostik önemi bilinen gen bölgelerini içeren myeloid panel analizleri NGS teknolojisiyle gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonu AmoyDX DNA Kiti ile yapılmış, kütüphaneler Archer VariantPlex Myeloid Kiti kullanılarak hazırlanmıştır. Dizileme işlemi Illumina NextSeq (v1.9) Mid/High Output platformunda yürütülmüştür. Aynı örneklerde FLT3-ITD ve p.Asp835 mutasyonları Fragman Analizi (Kapiller Elektroforez) yöntemiyle (ABI 3500 Genetic Analyzer) doğrulanmıştır. Bulgular ITD uzunluğu (bp) ve alel yükü (%) üzerinden karşılaştırılmıştır. Bulgular Hastaların yaş ortalaması 50,6 (26–80) olup iki yöntem arasında güçlü korelasyon ($r = 0,916$; $R^2 = 0,84$) ve %91,6 benzerlik saptanmıştır. Ortalama fark $\pm 8,9$ % olup klinik olarak uyumludur. Çoklu ITD mutasyonu taşıyan (%17) olgularda fragman analizi toplam alel yükünü daha yüksek göstermiştir. NGS verileri, aynı zamanda NPM1, TET2, ASXL1 ve STAG2 gibi eşlik eden moleküler değişimleri de ortaya koymuştur. Sonuç FLT3-ITD mutasyonlarının saptanmasında NGS ve kapiller fragman analizi yüksek oranda uyumludur. Kapiller analiz, ITD yükünü daha hassas niceliksel olarak belirleyebilmesi sayesinde yüksek alel yükünün olası kötü prognozla ilişkisini değerlendirmede klinik katkı sağlamaktadır. NGS ise, eşlik eden genetik değişimleri tanımlayarak risk sınıflamasını zenginleştirir. Bulgular, AML hastalarında her iki yöntemin tamamlayıcı kullanımının, hem tanısallık doğruluk hem de tedavi yönlendirmesi açısından klinik değeri artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: FLT3 NGS Fragman Analizi

S-097 Kompleks Karyotipli İki AML Olgusunda CMA ile Değerlendirme

Nursedda Göksoy Yılmaz¹, Özge Özer Kaya¹, Merve Saka Güvenç¹, Taha Reşid Özdemir¹, Zehra Narlı Özdemir², Altuğ Koç¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Kompleks karyotip (≥ 3 kromozomal anomali), akut myeloid lösemide (AML) olumsuz prognostik göstergelerden biridir. Ancak konvansiyonel sitogenetik analiz, kromozomal yeniden düzenlenmeleri yalnızca mikroskobik düzeyde gösterebilmekte, submikroskobik genomik değişikliklerin tespitinde yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada, kompleks karyotipli iki AML olgusunda kromozomal mikroarray (CMA) analizi yapılarak bu yöntemin kompleks karyotiplerin tanımlanmasındaki katkısı değerlendirildi. İlk olgu, allojenik kök hücre nakli öyküsü olan 21 yaşındaki erkek hasta AML tanısı ile takipliydi. Nüks şüphesiyle yapılan kemik iliği incelemesinde 46,XY,del(4)(q?),del(9)(p?),-11,-15,-18,+3mar karyotipi tespit edildi. Mikroarray analizi sonucunda 4q24, 5q, 9q, 11p, 11q ve 12p bölgelerinde kayıplar belirlendi. İkinci olgu ise akciğer kanseri ve myelodisplastik sendrom öyküsü bulunan, AML'ye transformasyon gelişen 70 yaşındaki erkek hastaydı. Kromozom analizinde 48~52,XY,del(5)(q11.2),-7,+8,-18,del(20)(q11.2),+5mar şeklinde kompleks karyotip saptandı. Mikroarray analizinde 5q, 7q, 13q, 17p, 17q11.2, 18q ve 20q bölgelerinde kayıplar, 18p, 20p ve kromozom 8 bölgelerinde kazanımlar tespit edildi. Bu olgularda mikroarray analizi, konvansiyonel karyotiple saptanamayan submikroskobik değişiklikleri ortaya koyarak, kompleks karyotipli AML olgularında genomik heterojenitenin daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağladı. Bu yönüyle CMA, olguların genetik risk sınıflamasını destekleyen, prognostik öngörüğü güçlendiren ve hastalık biyolojisini aydınlatmaya yönelik yeni ipuçları sağlayan tamamlayıcı bir analiz yöntemi olarak klinik uygulamalarda önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: AML, kompleks karyotip, Akut Myeloid Lösemi, microarray, CMA

S-098 Nüks Pediatrik ALL’de Tanımlanan Germ Hattı Tp53 Varyantı: Li-Fraumeni Sendromu Ailesi

Dilara Aydemir¹, Abdulgani Tatar¹, Zafer Bıçakçı²

¹ Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

² Atatürk Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bd

TP53 geni genomun bekçisi olarak adlandırılan, hücre bölünmesini düzenleme ve tümör gelişimini engelleme görevini gören tümör supresör bir gendir. Genel popülasyonda germ hattı TP53 patojenik varyantlarının yaygınlığının 1/3.000 ile 1/10.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Li-Fraumeni sendromu (LFS), otozomal dominant kalıtım gösterir ve tümörlerin erken yaşta başlangıcı, bir bireyde birden fazla tümör ve birden fazla etkilenen aile üyesi ile karakterizedir. LFS, geniş bir kanser yelpazesi olan yüksek penetrans gösteren bir kanser yatkınlık sendromudur. LFS ile ilişkili kanserler arasında adrenokortikal karsinomlar, meme kanseri, merkezi sinir sistemi tümörleri, osteosarkomlar ve yumuşak doku sarkomları, lösemi, kolorektal kanser, mide kanseri, akciğer kanseri, melanom, pediatrik baş ve boyun kanserleri, pankreas kanseri ve prostat kanseri bulunur. LFS’li kadınlar ve erkekler için yaşam boyu kanser riski %70-90’dır ve kanserlerin %50’si 40 yaşından önce ortaya çıkar. LFS’li bireylerin %6-13’ünde çocukluk çağı kanseri gelişir. Pediatrik hematoloji bölümünde takipli 4.5 yaş nüks ALL olgumuzdan kemik iliği örneğinden NGS yöntemi ile myeloid neoplazm paneli çalışıldı, ALL için spesifik FISH-PCR panelleri ve karyotip analizi normal olarak raporlandı. Hastanın TP53 geninde allelik fraksiyonu %50 olan Clinvar veritabanında patojenik olarak bildirilmiş missense varyant (c.473G>A) saptandı. Allelik fraksiyonun yüksek olması ve ailede kanser öyküsü bulunması nedeniyle germline olabileceği düşünülüp, bukkal mukoza örneğinden DNA izolasyonu yapıp dizi analizi yapılarak varyant araştırıldı. Bukkal mukoza örneğinde de aynı sonucun elde edilmesi sonucu aile taramasına geçildi. Baba akciğer kanseri nedeniyle 3 yıl önce 41 yaşında hayatını kaybetmişti, babanın 3 kardeşinde daha kanser tanısı mevcuttu. Yapılan aile segregasyonunda annede mutasyon tespit edilmedi. Proband dışında 3 kardeş de daha aynı heterozigot varyant tespit edildi. Toplam 9 kardeşten oluşan ailede HLA uyumlu olup kemik iliği donorü olabilecek 4 kardeş mevcuttu, bunların ikisi patojenik varyantı taşımaktaydı. Varyantı taşıyan kardeşlere yakın klinik takip ve yıllık kontrastsız tüm vücut MR görüntülemesi yaptırılması planlandı. TP53 germ hattı mutasyonları, kanser gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve bu mutasyon taşıyıcılarının erken teşhis, sıkı takip ve genetik danışmanlıkla yönlendirilmesi hayati öneme sahiptir. Ayrıca, preimplantasyon genetik tanı (PGT-M) sayesinde, sonraki kuşaklara bu sendromun aktarılmasının önüne geçilebilir. Kansere yatkınlık sendromlarını tespit etmek, bu hastalara yönelik tedavi ve yönetim stratejilerini geliştirmek için kritik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal kanser, TP53 geni, LFS

S-099 Plazma Hücre Diskrazisi Olgularında Kemik İliği Örneklerinden CD138+ Hücre Zenginleştirilmesi Öncesi ve Sonrası Moleküler ve Sitogenetik Diagnostik Testlerin Karşılaştırmalı Analizi

Alp Peker¹, Bilgesu Ak¹, Mehmet Burak Durmaz¹, Ajda Güneş², Nur Akad Soyer², Haluk Akın¹, Emin Karaca¹

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

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Departmanı

Giriş: Multipl myelom (MM), kemik iliğinde sıklıkla fokal dağılım gösteren klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Bu fokal yerleşim, patoloji örneklerinde saptanan plazma hücresi oranı ile sitogenomik bulgular arasında uyumsuzluklara yol açabilmektedir. Kemik iliği biyopsileri, mevcut plazma hücre infiltrasyonunu her zaman net bir şekilde temsil edemediğinden, nükseden sitogenomik anomalilerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizlerinin veya histopatolojik incelemenin güvenilirliği de örnek heterojenliğinden etkilenebilmektedir. **Yöntem:** Plazma hücre diskrazisi şüphesi ile değerlendirilen 50 olgunun kemik iliği örnekleri incelendi. CD138⁺ plazma hücreleri manyetik seleksiyon temelli yöntem ile izole edildi. FISH analizleri hem direkt kemik iliği aspiratlarında (izolasyon öncesi) hem de CD138⁺ ile zenginleştirilmiş plazma hücrelerinde (izolasyon sonrası) gerçekleştirildi. Bulgular histopatolojik plazma hücresi oranları, laboratuvar parametreleri (M proteini düzeyleri, serum protein elektroforezi, immünoglobulin düzeyleri vb.) ve klinik veriler ile karşılaştırıldı. Bulgular: İzolasyon öncesi örneklerde elde edilen FISH bulguları, bazı olgularda patoloji raporlarındaki plazma hücresi oranları ile uyumsuz bulundu. İzolasyon sonrası örneklerde, izolasyon öncesine kıyasla sitogenomik anomalilerin yüzdesel oranlarının belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Toplam 50 olguda saptanan 90 FISH anomalisi, izolasyon öncesinde ortalama %6 oranında izlenirken, CD138⁺ hücre izolasyonu sonrasında bu oranın ortalama %60’a yükseldiği görüldü. En sık gözlenen anomali, 14 olguda tespit edilen 13q delesyonu olurken; bunu sırasıyla 11 olguda görülen 1q21 amplifikasyonu ve 10 olguda saptanan IGH delesyonu (14q32) takip etti. Ayrıca, izolasyon öncesi örneklerde tespit edilemeyen bazı sitogenomik varyantların yalnızca CD138⁺ ile zenginleştirilmiş örneklerde saptanabildiği belirlendi. Yapılan risk sınıflandırmasında, olguların yaklaşık %20’sinin post-izolasyon bulgular ile daha yüksek risk grubu kategorisine taşındığı saptandı. Bu durum, CD138⁺ zenginleştirilmiş FISH analizinin gerçek klonal plazma hücresi yükünü daha doğru yansıttığını ortaya koymakta ve olguların %20’si için tedavi planlamasını değiştirebilecek değerdedir. **Sonuç:** Çalışmamız, CD138⁺ ile zenginleştirilmiş plazma hücreleri üzerinde yapılan FISH analizlerinin multipl myelomda sitogenetik anomalilerin saptanmasında daha duyarlı ve klinik açıdan daha anlamlı bir yöntem olduğunu göstermektedir. İzolasyon sonrası elde edilen bulguların, hastalık aktivitesini ve tümör yükünü daha güvenilir şekilde yansıttığı, dolayısıyla remisyon ve nüks takibinde konvansiyonel direkt kemik iliği aspirat analizlerine kıyasla üstünlük sağladığı düşünülmektedir. Bu yaklaşımın özetle standart FISH analizine kıyasla klinik kararları doğrudan etkileyebilecek üstünlüğü olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, cd138, plazma, FISH, kemik iliği

**S-100 KLL Tanılı Hastalarda Ngs Sonuçları ve Genetik Testlerin Korelasyonu: IGHV
Hipermutasyon ve FISH Analizleri**

Atakan Deniz¹, Hanife Saat¹, Ahmet Kürşat Güneş¹, Haktan Bağış Erdem¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Genel Bilgi KLL klinik seyri değişken, düşük dereceli B-hücre neoplazmıdır. Bazı hastalar uzun yıllar progresyon olmadan stabil seyir gösterirken, bazıları daha agresif bir tabloyla başvurumaktadır. Klinik seyrin değişkenliği altta yatan klonal evölüsyonun yansımasıdır. Prognostik ve prediktif belirteçlerle yapılan risk sınıflandırmaları tedavi kararı ve hastalık takibinde kritik düzeyde önemlidir. Bu çalışmada, merkezimizde uygulanan KLL tanılı hastalara yönelik yeni nesil dizileme (NGS) panelinin sonuçlarıyla hastalara uygulanan tamamlayıcı genetik testlerin (IGHV hipermutasyon analizi ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH)) korelasyonunun tartışılması hedeflenmiştir. Materyal-Metot Merkezimize Aralık 2024- Ağustos 2025 tarihleri arasında başvuran KLL tanılı 62 hastanın periferik kan numunesinden elde edilen DNA örneğinden; Nextseq 2000 Platformu'nda (Illumina, USA) Custom Solution (CCLL_A_v3) Sophia DDM kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemiyle dizi analizi; aynı platformda Community CLL clonality Sophia DDM kiti kullanılarak IGHV hipermutasyon analizi yapılmıştır. Hastalardan izole edilen kemik iliği numunelerine ayrıca karyotip analizi ve Cytocell problemleri kullanılarak FISH analizi yapılmıştır. Bulgular IGHV bölgelerinde somatik hipermutasyon değerlendirmesi yapılan 58 KLL hastasının 26'sında “mutated”, 30'unda “unmutated”, üç hastada ise birden fazla klon (mutated ve unmutated birlikteliği) IGHV profili saptandı. NGS multi-gen panelinde, onkojenik/olası onkojenik varyantlar, “unmutated” IGHV saptanan hastalarda daha sık gözlemlendi. “Unmutated” hastaların 10'unda ATM geninde, 4'ünde KRAS geninde, 4'ünde TP53 geninde, 4'ünde SF3B1 geninde, kalanlarında çeşitli genlerde varyantlar gözlenirken 7'sinde herhangi bir varyant saptanmamıştır. Kompleks karyotip saptanan iki hastadan birisi “mutated” diğeri “unmutated” profildeydi. FISH analizi yapılan 37 hastanın 6'sında kromozom 12 trizomisi, 5'inde RB1 bölgesi, 4'ünde ATM bölgesi, 4'ünde TP53 bölgesi delesyonu (birisi kromozom 17 monozomisi şeklinde) saptanırken 19 hastada FISH değerlendirmesi normal raporlandı. FISH'te TP53 delesyonu görülen hastaların tümünde NGS'de TP53 geninde varyantlar gözlenirken; ATM delesyonu görülen 4 hastanın ikisinde NGS'de ATM varyantı gözlemlendi (%50). Sonuç Analiz sonucunda, literatürde kötü prognozla ilişkilendirilen “unmutated” IGHV profiline sahip hastaların NGS analizinde, klinik gidişatı olumlu veya olumsuz yönde etkileme potansiyeli bulunan daha çok sayıda onkojenik/olası onkojenik varyantın görülmesi hasta yönetimi açısından değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. Benzer şekilde FISH değerlendirmesinde pozitif bulgular saptanan hastalarda yüksek oranda NGS varyantı görülmesi değerlidir. Prognozla ilişkilendirilen bu değişimlerin, hakkında henüz moleküler biyobelirteçlere dayalı kapsamlı bir uluslararası rehber bulunmayan KLL'nin takip ve tedavisinde yol gösterici olacağını ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: KLL, NGS, IGHV, FISH

S-101 Rothmund–Thomson Sendromunda Genetik Spektrumu Genişleten Yeni Bir RECQL4 Varyantı

Ahmet Dursun¹, **Begüm Beril Yalçın**¹, Güneş Çakmak Genç¹, Sevim Karakaş Çelik¹, Emel Hazinedar¹, Merve Topuz¹

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi

Giriş: Rothmund–Thomson sendromu (RTS), erken çocukluk döneminde poikiloderma ile başlayan; kısa boy, seyrek saç/kaş/kirpik, iskelet anomalileri, juvenil katarakt ve malignite riskinde artış ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Şu ana kadar yaklaşık 500 vaka bildirilmiştir. RTS’nin iki alt tipi tanımlanmıştır: Kanser riski artışı olmayan, katarakt ve poikilodermik lezyonlarla seyreden Tip 1 olgular ANAPC1 mutasyonlarıyla; poikiloderma ile birlikte osteosarkom açısından yüksek risk taşıyan Tip 2 olgular ise RECQL4 mutasyonlarıyla ilişkilidir. Hastamızda saptanan ve Tip 2 RTS’den sorumlu tutulan RECQL4 geni, DNA replikasyonu ve onarımında kritik rol oynayan bir protein kodlamakta olup, fonksiyon kaybı genom instabilitesine ve hastalık fenotipinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Olgu Sunumu: Üç yaşında kız hasta, yaklaşık 1,5 yıldır yanak ve kulaklarda devam eden poikilodermik lezyonlar nedeniyle DNA hasarı sendromları şüphesiyle değerlendirilmek üzere tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede mikrodonti, seyrek kirpik ve kaş, yüzde poikiloderma, vücutta yaygın hiperpigmente maküler lezyonlar saptandı. Oftalmolojik ve nörolojik muayeneler normaldi. Anne ve baba arasında uzak akrabalık mevcuttu. Ortopedi konsültasyonunda kifoz ve koksa vara anomalisi nedeniyle yıllık takip önerildi. Genetik analizde RECQL4 geninde iki heterozigot varyant saptandı: intron 11’de splice acceptor bölgesinde yer alan ve literatürde daha önce bildirilmemiş c.2059-2A>G olası patojenik değişimi ile ekzon 17’de bulunan sessiz c.3054A>G (p.Thr1018=) klinik anlamı bilinmeyen (VUS) değişimi mevcuttu. Tartışma: Hastada gözlenen erken başlangıçlı poikiloderma, mikrodonti ve iskelet anomalileri Tip 2 RTS ile uyumludur. Hastada saptanan c.2059-2A>G varyantı in siliko analizlere göre splicing mekanizmasını bozarak fonksiyon kaybına yol açmıştır; literatürde de benzer splice-site değişikliklerinin patojenik olduğu bildirilmiştir. c.3054A>G varyantı sessiz görünmekle birlikte, literatürde homozigot olgularda hafif fenotiplerle seyreden RTS’e neden olabildiği bildirilmiş ve splicing mekanizması düzenlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Her iki varyantın birlikte bulunmasının fenotipe katkıda bulunduğu düşünülmüştür. RTS genotip-fenotip ilişkisinde heterojenlik gösterir ve bu olgu da çeşitliliği desteklemektedir. Bu olgu, RECQL4 geninde daha önce tanımlanmamış novel c.2059-2A>G splice-site varyantının RTS ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, RTS’deki genetik çeşitliliği ve fenotipik değişkenliği öne çıkarmakta olup, benzer olguların raporlanması ve fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesi, varyantın klinik öneminin daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Rothmund–Thomson sendromu RECQL4 Splice-site varyant Osteosarkom DNA onarım bozukluğu

S-102 BCR-ABL Negatif Myeloproliferatif Neoplazmlarda Moleküler ve Klinik Profiller: Tek Merkez Deneyimi

Mürsel Hazaloğlu¹, Savaş Barış¹

¹ Aydın Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

BCR-ABL negatif myeloproliferatif neoplazmlar (MPN), moleküler heterojenite ve klinik çeşitlilik gösteren bir hastalık grubudur. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen BCR-ABL negatif olgularda moleküler mutasyon dağılımı ve klinik alt tiplerle ilişkisi değerlendirildi. Toplam 269 hasta incelendi; bunların 43’ünde BCR-ABL pozitifliği saptanarak kronik myeloid lösemi (KML) tanısıyla çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 226 hasta BCR-ABL negatif olarak analize dahil edildi. BCR-ABL varlığı veya yokluğu Sanger sekanslama ve FISH yöntemleri ile araştırıldı. JAK2 V617F, CALR exon 9 ve MPL exon 10 mutasyonları RT-PCR ile incelendi. Klinik sınıflama Dünya Sağlık Örgütü’nün güncel kriterlerine göre yapıldı. BCR-ABL negatif 226 hastanın klinik dağılımı 67 polisitemia vera, 29 esansiyel trombositoz, 12 primer myelofibrozis, 3 kronik nötrofilik lösemi, 4 kronik eozinofilik lösemi (NOS), 6 juvenil myelomonositik lösemi, 17 atipik KML (aCML, BCR-ABL negatif) ve 31 MPN-U olgusu şeklindeydi. Mutasyon dağılımında en sık görülen değişiklik JAK2 V617F olup 68 olguda (%40,2) saptandı. Bunu CALR exon 9 mutasyonu (n=33; %19,5), JAK2 exon 11–17 mutasyonları (n=29; %17,2), MPL exon 10 mutasyonları (n=21; %12,4) ve CALR promotor mutasyonları (n=18; %10,7) izledi. Alt tip analizlerinde JAK2 V617F mutasyonu özellikle polisitemia vera (%58,2) ve esansiyel trombositoz (%31) olgularında ön plandaydı. CALR exon 9 mutasyonu en sık primer myelofibrozis (%41,6) ve esansiyel trombositoz (%24,1) olgularında saptandı. MPL exon 10 mutasyonları ise 21 hastada dağılım göstermiş olup özellikle MPN-U grubunda (%29) dikkat çekti. Sonuç olarak BCR-ABL negatif olguların klinik ve moleküler açıdan heterojen bir dağılım sergilediği görülmüştür. En sık mutasyon JAK2 V617F olup özellikle polisitemia vera ve esansiyel trombositoz alt tiplerinde öne çıkmaktadır. CALR exon 9 mutasyonları primer myelofibrozis ve esansiyel trombositoz hastalarında belirgin bulunmuştur. MPL ve nadir genlerdeki değişiklikler ise MPN’lerin moleküler karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Bulgular literatür ile uyumlu olup klinik uygulamada tanı ve prognoz açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: BCR-ABL negatif, Myeloproliferatif neoplazmlar, JAK2, CALR, MPL

S-103 FLT3 Fragman Analizi ve NGS Verilerinin Karşılaştırmalı Analizi: İzmir Şehir Hastanesi Deneyimi

Özge Özer Kaya¹, Zehra Narlı Özdemir², Altuğ Koç¹, Kadri Murat Erdoğan¹, Selcan Keşan¹, Özlem Anlaş¹, Taha Reşid Özdemir¹, Feyza Altunbaş¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Berk Özyılmaz¹, Özgür Kırbıyık¹, Merve Saka Güvenç¹, Tuba Sözen Türk¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Cengiz Ceylan², Oktay Bilgir²

¹ İzmir Şehir Hastanesi Ghdm

² İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji

FLT3 geni, akut myeloid lösemide (AML) prognozunu belirlemede ve hedefe yönelik tedavi kararlarında önemli bir genetik belirteçtir. FLT3-ITD ve TKD mutasyonları hastalığın gidişatıyla ve tedavi yanıtıyla yakından ilişkilidir. Bu çalışmada, merkezimizde FLT3 fragman analizi yapılan örneklerin sonuçları değerlendirilmiş; NGS verileriyle karşılaştırılarak iki yöntemin laboratuvar düzeyindeki performansı ve öne çıkan yönlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’nde Kasım 2023–Eylül 2025 tarihleri arasında FLT3 fragman analizi yapılan, tanı ve tedavi gibi farklı zaman noktalarında incelenmiş 784 örneğe ait sonuçlar geriye dönük olarak değerlendirildi. Analizler PCR tabanlı fragman analizi yöntemiyle kapiller elektroforez sisteminde gerçekleştirildi. Örneklerin 504’ünde eşzamanlı olarak yapılmış NGS tabanlı çoklu gen paneli analizleri mevcuttu. Çalışmada, yöntemlerin uyumu, mutasyon tipleri (ITD/TKD) ve NGS ile saptanan tanı ilişkili eşlik eden gen varyantlarının varlığı değerlendirildi. Fragman analizinde 784 örneğin 105’inde (%13,4) FLT3 pozitifliği saptandı; 676’sı negatif bulundu. NGS ile analiz edilen 504 örneğin 65’inde (%12,9) FLT3 varyantı tespit edildi. Fragman analizi pozitif olan ve NGS yapılan 69 olgunun sonuçları karşılaştırma amaçlı incelendi. Bunların 9’unda fragman analizi pozitif–NGS negatif, 5’inde ise NGS pozitif–fragman analizi negatif sonuç elde edildi. Ayrıca FLT3 fragman analizi negatif olan 238 örnekte tanı ilişkili diğer gen varyantları saptandı. FLT3 fragman analizi, AML olgularında kısa sürede güvenilir sonuç veren bir yöntem olup, tanısal sürecin ve tedavi yönetiminin önemli bir parçasıdır. NGS ise diğer gen varyantlarını ve PCR hedefi dışında kalan FLT3 varyantlarını belirlemede vazgeçilmez bir yöntemdir. Çalışmamız, iki yöntemin genel uyumunu, farklılık gösteren örnekleri ve FLT3 negatif olgularda saptanabilen ek genetik değişiklikleri ortaya koyarak, lösemi moleküler tanısında bu yöntemlerin birlikte kullanımının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: FLT3, Fragman analizi, NGS, AML

S-104 Hematolojik Malignitelerin Tanı ve Takibinde Kapsamlı Genetik Testlerin Derinlemesine İncelenmesi: Geniş Bir Hasta Kohortunda Karşılaştırmalı Farklı Analizler Bize Neler Öğretiyor?

Emre Akbaş¹, Oğuzhan Yılmaz¹, Sevgi Işık¹, Filiz Yavaşoğlu², Beyhan Durak Aras¹

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

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş–Amaç: Hematolojik malignitelerde güvenilir tanı, doğru risk sınıflaması ve uygun tedavi seçimi; moleküler testler ile kromozomal yöntemlerin birlikte değerlendirilmesiyle mümkündür. Bu çalışmada merkezimizde hematoonkoloji NGS paneli yapılan geniş bir hasta grubunda, NGS-FISH-karyotip-RT qPCR sonuçları karşılaştırarak tanı ve prognoza katkılarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: 2020-2025 arasında NGS paneli yapılan 140 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tanılar MDS (n=34), MPN (n=24), AML (n=14), ALL (n=11), diğer nadir malignite türleri ve benign(diğer) başlıklarında toplanmıştır. Karyotip 96, FISH 95, RT-qPCR 73 hastada uygulanmıştır. Pozitiflik NGS’de olası patojenik/patojenik varyant, karyotip/FISH’te anomali, RT-qPCR’da hedef mutasyon/füzyon varlığı olarak tanımlanmıştır. Bulgular: NGS paneliyle 140 hastanın 58’inde (%41,4) en az bir patojenik mutasyon saptandı. Bu oran MDS olgularında %59, AML’de %71 iken MPN grubunda mutasyon pozitifliği yaklaşık %29 idi. Buna karşılık, karyotip analizi 96 hastanın 33’ünde (%34,4), FISH analizi 95 hastanın 29’ünde (%30,5) anomali saptadı. RT-qPCR yapılan 73 hastanın 13’ünde (%17,8) hedef mutasyon (BCR ABL1, FLT3, NPM1, JAK2, PML RARA) tespit edildi. Karyotip kültürü başarısız olan 13 hastanın yarısından fazlasında (7/13) NGS, klinik açıdan anlamlı bilgi sağlayarak sitogenetik boşluğu doldurdu. NGS ile mutasyon saptanamayan olgularda karyotip ve FISH çoğu kez tanı ve risk sınıflandırmasını belirleyen bulgular verdi. Özellikle dengeli translokasyonlar ve geniş kopya sayısı değişiklikleri karyotip/FISH ile güvenle yakalandı. FISH sonuçları en çok +8 ve del(5q) gibi sayısal değişiklikler ile IGH ve KMT2A yeniden düzenlenmelerini tespit ederken karyotipte trizomi 8, monosomi 7, 1q kazancı ve kompleks karyotipler dikkat çekti. Bunun yanında sitogenetiği normal olan hastaların çok önemli bir kısmında NGS, tanı ve prognoza yön veren klonal mutasyonları (ASXL1, SF3B1, DNMT3A, SRSF2 vb.) ortaya çıkardı. AML’de NPM1, FLT3 ve RAS yolu mutasyonlarının; MDS’de ASXL1, SF3B1, TET2 ve SRSF2 mutasyonlarının; MPN’de ise JAK2 ve MPL mutasyonlarının ön planda olduğu görülmüştür. Sonuç: Farklı genetik analizlerin entegre kullanımı, özellikle MDS ve AML hastalarında tanısal verimliliği artırmakta ve hasta yönetiminde kritik rol oynamaktadır. Bu geniş kohort çalışması karyotip ve FISH yöntemlerinin translokasyon ve kopya sayısı değişikliklerini tespit etmedeki vazgeçilmez rolünü; NGS’nin ise özellikle sitogenetiği normal olgularda klonal mutasyonları yakalayarak tanı ve prognoza çok önemli katkılar sağladığını ortaya koymaktadır. Ayrıca bu sonuçlar, hematolojik malignite şüphelerinde test sıralaması ve önceliklendirmesine ilişkin istem algoritmalarının güncellenmesine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite; NGS, RT-qPCR, Karyotip, FISH

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

Tablo 1. Tanı Gruplarına Göre Sonuçların Ayrıntılı İncelenmesi

Grup	Toplam	Pediyatrik	Erişkin	NGS Pozitifliği	En Sık NGS Mutasyonları / Notlar	FISH (uygulan/pozitif)	Önemli FISH/Füzyon Bulguları	Karyotip (anomali / normal / PLAK -)	Sık Sitogenetik Anomaliler	RT-qPCR (pozitif hedefler)	Prognoz / Çıktılar
AML	14	8	6	10/14 (%71)	NRAS (3), NOTCH1 (2), ASXL1 (1), DNMT3A (1), IDH2 (1)	14/14 çalışıldı; 8 pozitif	RUNX1 (3), T(8;21) (2), MLL (2), T(11;19) (1)	9/14 anomali (%64); 2/14 normal/negatif (%14); 3/14 PLAK- (%21)	t(8;21) (2), +21 (2), +8 (1), inv(16) (1), t(6;9) (1)	FLT3 (2)	2/14 ex; Ex olanlarda sık gen(ler): ASXL1 (1), NRAS (1), IDH2 (1)
ALL	11	10	1	4/11 (%36)	FBXW7 (2), NRAS (1), RAD21 (1)	9/11 çalışıldı; 9 pozitif	RUNX1 (3), MLL (2), 1Q21 (1), IGH (1), IKZF1 (1)	6/11 anomali (%55); 3/11 normal/negatif (%27); 0/11 PLAK- (%0)	+21 (4), +14 (3), +17 (3), +4 (3), +6 (3)	-	0/11 ex
MDS	34	5	29	20/34 (%59)	SF3B1 (5), ASXL1 (4), TP53 (2), DNMT3A (2), IDH2 (1)	28/34 çalışıldı; 7 pozitif	T(15;17) (1)	10/34 anomali (%29); 13/34 normal/negatif (%38); 5/34 PLAK- (%15)	+8 (2), t(15;17) (1), -7 (1)	JAK2 (1)	7/34 ex; Ex olanlarda sık gen(ler): TP53 (2), STAT3 (1), DNMT3A (1)
MPN	24	4	20	7/24 (%29)	JAK2 (3), MPL (2), PTPN11 (1), DNMT3A (1), PDGFRA (1)	8/24 çalışıldı; 1 pozitif	-	2/24 anomali (%8); 6/24 normal/negatif (%25); 1/24 PLAK- (%4)	t(5;12) (1)	JAK2 (1)	1/24 ex
KML	1	0	1	0/1 (%0)	-	1/1 çalışıldı; 1 pozitif	-	0/1 anomali (%0); 1/1 normal/negatif (%100); 0/1 PLAK- (%0)	-	-	0/1 ex
KLL	3	0	3	2/3 (%67)	SF3B1 (2), ASXL1 (1)	3/3 çalışıldı; 0 pozitif	-	3/3 anomali (%100); 0/3 normal/negatif (%0); 0/3 PLAK- (%0)	-	-	0/3 ex
NHL	3	0	3	1/3 (%33)	DNMT3A (1), MYD88 (1)	2/3 çalışıldı; 0 pozitif	-	1/3 anomali (%33); 1/3 normal/negatif (%33); 0/3 PLAK- (%0)	-	-	1/3 ex

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

LBL (T-hücreli)	2	2	0	1/2 (%50)	ATM (1)	2/2 çalışıldı; 0 pozitif	-	0/2 anomali (%0); 1/2 normal/negatif (%50); 1/2 PLAK- (%50)	-	-	0/2 ex
LBL	1	1	0	0/1 (%0)		1/1 çalışıldı; 1 pozitif	IKZF1 (1)	1/1 anomali (%100); 0/1 normal/negatif (%0); 0/1 PLAK- (%0)	t(7;15) (1)	-	0/1 ex
KMML	2	0	2	1/2 (%50)	ASXL (1), RUNX1 (1), TET2 (1)	2/2 çalışıldı; 1 pozitif	-	1/2 anomali (%50); 1/2 normal/negatif (%50); 0/2 PLAK- (%0)	-	-	0/2 ex
JMML	2	2	0	1/2 (%50)	BRAF (1)	2/2 çalışıldı; 0 pozitif	-	0/2 anomali (%0); 2/2 normal/negatif (%100); 0/2 PLAK- (%0)	-	-	0/2 ex
Myeloid sarkom	1	1	0	1/1 (%100)	NPM1 (1)	1/1 çalışıldı; 0 pozitif	-	0/1 anomali (%0); 1/1 normal/negatif (%100); 0/1 PLAK- (%0)	-	-	0/1 ex
Multipl Miyelom	3	0	3	1/3 (%33)	KRAS (1)	3/3 çalışıldı; 1 pozitif	IGH (1)	0/3 anomali (%0); 3/3 normal/negatif (%100); 0/3 PLAK- (%0)	-	-	0/3 ex
LCH	1	1	0	0/1 (%0)	-	0/1 çalışıldı; 0 pozitif	-	0/1 anomali (%0); 0/1 normal/negatif (%0); 0/1 PLAK- (%0)	-	-	1/1 ex
Benign (diğer)	37	13	24	9/37 (%24)	KMT2C (4), ETV6 (1), JAK2 (1), CREBBP (1), NRAS (1)	18/37 çalışıldı; 0 pozitif	-	0/37 anomali (%0); 15/37 normal/negatif (%41); 3/37 PLAK- (%8)	-	-	6/37 ex
PLAK - (kültür başarısızlığı)	13	3	10	7/13 (%54)	STAT3 (1), ETV6 (1), JAK2 (1), IDH2 (1), ASXL1 (1)	13/13 çalışıldı; 0 pozitif	-	0/13 anomali (%0); 0/13 normal/negatif (%0); 13/13 PLAK- (%100)	-	-	3/13 ex; Ex olanlarda sık gen(ler): STAT3 (1), IDH2 (1)

S-105 Nakil Öncesi Süreçte “Germline” RUNX1 Varyantı Saptanan Bir AML Olgusu

Suhan Uyanık¹, Can Berk Leblebici¹, Merve Yüksel², Timur Tuncalı¹, Ekin Kırçalı³, Selin Merih Urlu³,
Önder Arslan², Nüket Kutlay¹

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

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

³ Medicana International Ankara Hastanesi Hematoloji Bölümü, Ankara

Giriş: RUNX1 genindeki “germline” heterozigot olası patojenik (OP)/patojenik (P) varyantlar, miyeloid malignitelere yakınlıkla ilişkili ailesel trombosit bozukluğuna yol açar. Bu olgu sunumunda, genç yaşta izole trombositopeni ile başlayan, sonrasında miyelodisplastik neoplazi (MDS) ve bunun zemininde de akut miyeloid lösemi (AML) gelişen bir hastadaki tanı süreci aktarılacaktır. **Olgu:** Kolay morarma şikayetiyle başka bir merkeze başvuran 35 yaşındaki kadında yapılan incelemelerde izole trombositopeni saptanmış. Kemik iliği biyopsisinde MDS ile ilişkili patolojik bulgu olmadığı için hasta immün trombositopenik purpura ön tanısıyla izleme alınmış. Klinik izlem sırasında trombositopeninin derinleşmesi nedeniyle tekrarlanan kemik iliği biyopsisi “MDS zemininde gelişen AML ile uyumlu bulgular” olarak raporlanmış. Hastaya kardeşinden kemik iliği nakli (KİT) yapılmasına karar verilmiş. Hastanın kemik iliği materyalinde, bölümümüzde yeni nesil dizileme ile çalışılan MDS panelinde RUNX1 (NM_001754.5):c.427G>T (p.E143*) varyantı %50 allel fraksiyonunda saptandı. Bu varyant AMP/ASCO/CAP kılavuzlarına göre TIER 1A olarak sınıflandırıldı. Hastanın bu bulgusu ve soy geçmişinde trombositopeni vakalarının olması nedeniyle hastanın, semptomatik kardeşinin ve donör adayı olan diğer kardeşinin tükürük örneklerinde, olası “germline” yakınlık açısından inceleme yapıldı. Bunun sonucunda proband ve semptomatik kardeşte aynı varyant heterozigot olarak saptandı. Trombositopenisi olmayan, donör adayında ise bu varyant tespit edilmedi. Aileye genetik danışmanlık verildi ve ailedeki diğer riskli bireyler açısından segregasyon analizi önerildi. **Tartışma:** Miyeloid malignitelere kalıtsal yakınlık nadir bir durumdur. Trombositopeni ile seyreden, sonrasında AML gelişen MDS olgularında; hastanın klinik seyrini/izlemine, sonrasında nakil için donör tercihinin etkileyebileceği için, ayrıca ailedeki diğer riskli bireyleri de tanımlayabilmek için “germline” kalıtım açısından RUNX1, GATA2 ve CEBPA genlerinde inceleme yapılması önerilmektedir (1). Ayrıca, somatik analizlerde VAF değerlerinin, germline olasılığı dikkate alınarak değerlendirilmesi gereklidir. **Sonuç:** Bu olgu, AML gelişen hastalarda “germline” yakınlığın araştırılmasının yalnızca klinik seyir ve nakil planlamasını değil, aynı zamanda aile bireylerinin genetik danışmanlığını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Ayrıca ailesel trombositopeni gibi benign olarak değerlendirilebilecek kliniklerin malignite yakınlıkları açısından da değerlendirilmesi gerekliliğini de vurgulamaktadır. **Kaynak:** 1-The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors.

Anahtar Kelimeler: MDS, AML, RUNX1, Herediter

S-106 Mutant SF3B1 Tarafından Miyelodisplastik Sendromlarda Kritik Bir Epigenetik Eksenin Sistematik Olarak Bozulması

Burak Aktaş¹, Nadir Koçak¹, Tülin Çora¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Miyelodisplastik Sendromlarda (MDS) yüksek sıklıkta görülen SF3B1 mutasyonları, hatalı RNA birleştirme (aberrant splicing) yoluyla hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. Bugüne kadar tanımlanmış olan SF3B1 hedefleri, bu mutasyonların merkezi onkojenik etkisini tam olarak açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu durum, mutant SF3B1'in izole genleri etkilemekten ziyade, hücresel sağkalım için temel olan daha bütünsel bir mekanizmayı hedef aldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, mutant SF3B1'in birincil onkojenik fonksiyonunun, anahtar epigenetik düzenleyici BRD4 ile onun fonksiyonel ortağı BRD9 tarafından oluşturulan kritik bir eksenin sistematik olarak bozmaya dayandığı hipotezini öne sürüyoruz. Bu hipotezi test etmek amacıyla, transkriptomik verileri kullanarak çok yönlü bir biyoinformatik analiz gerçekleştireceğiz. Analizimiz, bu eksenin anahtar bileşenlerindeki tekrarlayan anormal splicing olaylarını tespit etmeye, bu tür olaylara zemin hazırlayan potansiyel genomik belirleyicileri aydınlatmaya ve ortaya çıkan protein ürünlerinin fonksiyonel sonuçlarını keşfetmeye odaklanacaktır. Bu eksenin bir bileşeninde tutarlı bir anormal splicing olayının tanımlanmasının, SF3B1 kaynaklı patogeneze için birleştirici bir mekanizma sunmasını bekliyoruz. Bulgularımızın, mutant SF3B1'in onkojenik etkisini nasıl uyguladığına dair temel bir anlayış sağlaması hedeflenmektedir. Ayrıca, bu bozulmanın fonksiyonel etkilerini karakterize ederek, çalışmamızın SF3B1-mutant MDS'de yeni zayıflıkları ortaya çıkarması ve böylece gelecekteki hedefe yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlaması öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: SF3B1, Miyelodisplastik Sendrom(MDS), Epigenetik Düzenleme

S-107 Germline Hematolojik Hastalık Paneli ile 391 Olgunun Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Zeki Sakallı¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş: Hematolojik hastalıklar, kan ve kan yapımından sorumlu yapıları etkileyen geniş bir hastalık grubunu kapsar. Bu grupta; hemoglobinoopatiler, anemiler, trombositopeni ve nötrojeni gibi hücre sayısında azalma ile seyreden hastalıkların yanında, miyeloproliferatif hastalıklar, koagülopatiler ve kemik iliği yetmezlik sendromları yer alır. Bu hastalıkların bir bölümü germline mutasyonlara, bir bölümü ise kazanılmış somatik mutasyonlara bağlı gelişmektedir. Germline mutasyonlar, hematolojik hastalıkların patogeneğinde önemli bir yer tutmakta olup tanı, tedavi ve prognoz açısından kritik rol oynamaktadır. Son yıllarda yeni nesil dizileme (NGS) temelli gen panelleri, bu hastalıkların daha hızlı ve güvenilir şekilde tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. **Amaç ve Yöntem:** Bu çalışmada, Eylül 2018 – Mayıs 2025 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı’na germline hematolojik hastalık şüphesiyle başvuran 391 olgunun genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tüm olgulara hematolojik hastalık paneli uygulanmış, önceki tıbbi ve laboratuvar verileri gözden geçirilmiştir. Bu veriler standardize edilerek uygun Human Phenotype Ontology (HPO) terimleriyle eşleştirilmiş ve paneller bu doğrultuda analiz edilmiştir. **Bulgular:** Yeniden standardize edilmiş veriler ışığında değerlendirilen 391 olgunun 226’sında (%57,8), en az bir klinik veya laboratuvar bulgusunu açıklayan varyant saptanmıştır. İlk analizde bulgu ile uyumlu mutasyon saptanmayan 165 olgunun yeniden değerlendirilmesi sonucunda, 49’unda (%29,7) kliniği açıklayan veya aday mutasyonlar tespit edilmiştir. Toplamda 90 farklı gende patojenik/olası patojenik mutasyon saptanmış olup, en sık görülenler VWF (n=24, %8,7), HBB (n=18, %6,5), FANCA (n=13, %4,7), ANK1 (n=11, %4), ITGA2B (n=11, %4), SPTB (n=7, %2,5), ITGB3 (n=7, %2,5), MYH9 (n=6, %2,2) ve ANKRD26 (n=6, %2,2) genlerinde bulunmuştur. Toplam 116 olguda ise kliniği açıklayacak bir genetik değişiklik gösterilememiştir. **Sonuç:** Kapsamlı germline hematolojik hastalık panelleri, uygun hasta seçimiyle tanısal süreçte yüksek verimlilik sunmaktadır. Klinik ve laboratuvar verilerinin standardize edilmesi ve genetik bulguların belirli aralıklarla yeniden analiz edilmesi, tanı oranını belirgin şekilde artırmaktadır. Çalışmamız, Türk popülasyonunda germline mutasyon spektrumuna katkı sağlamakta ve genetik tanının hasta yönetimi ile aile danışmanlığındaki önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: hematolojik hastalık, germline mutasyon, yeni nesil dizileme, Türk popülasyonu, reanaliz

S-108 Hemofili A’da Genetik Test Algoritması: Varyant Dağılımı ve Fenotipik Korelasyonlar

Cansu Ceren Eryılmaz¹, **Mehmet Akif Yücesoy**², Ayşegül Ünüvar³, Güven Toksoy², Yasin Yılmaz³, Şifa Şahin³, Gülcan Erbaş³, Zeynep Karakaş³, Deniz Tuğcu³, Hikmet Gülşah Tanyıldız³, Ayşe Evrim Bayrak², Ayça Dilruba Aslanger², Zehra Oya Uyguner², Serap Karaman³

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

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

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

Hemofili A (MIM# 306700), X’e bağlı resesif geçişli bir kanama bozukluğu olup faktör VIII (F8) genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır. Hastalığın moleküler temelinde farklı varyant türleri rol oynamakla birlikte, özellikle ağır fenotipli olguların ~%48’inde intron 1 (Inv1) ve intron 22 (Inv22) inversiyonları görülmektedir. İnversiyonlar, sadece ağır tiple ilişkili olmakla kalmayıp faktör VIII inhibitörü gelişimi açısından da risk taşımaktadır. Genetik testler, Hemofili A’da tanısal doğruluk, prognoz öngörüsü ve tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, ardışık genetik test algoritmasının tanısal verimini, varyant dağılımını ve genotip-fenotip korelasyonlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Hemofili A tanılı 42 olgu çalışmaya dahil edildi. İlk aşamada klinik ekzom dizileme (CES), varyant saptanmayan olgularda ikinci aşamada Inv22 hedefli uzun-PCR analizi yapıldı. Moleküler bulgular, hastaların fenotipik özellikleri ve takip verileri ile karşılaştırılarak genotip-fenotip korelasyonları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 42 olgunun %57.1’i (24) ağır, %21,4’ü (9) orta ve %21,4’ü (9) hafif fenotipliydi. Hafif-orta fenotipli 18 olgunun tamamında yanlış anlamlı varyantlar saptandı. Ağır fenotipli 24 olgunun %41,7’sinde (10) CES ile patojenik varyant bulunmadı; bu grubun %37,5’inde (9) Inv22 tespit edildi. Kalan ağır fenotipli olgularda CES ile %29,2’sinde (7) yanlış anlamlı, %16,7’sinde çerçeve kayması (4), %8,3’ünde (2) kırılma hatası ve %4,2’sinde (1) anlamsız varyantları belirlendi. İki olguda (%4,8) novel F8 varyantları tanımlandı. İzlemde hiçbir olguda faktör VIII inhibitörü gelişimi gözlenmedi. Yıllık eklem kanaması dağılımı: %61,9 (26) olguda ≤ 1 kez/yıl, %26,2 (11) olguda 2-3 kez/yıl, %11,9 (5) olguda ≥ 4 kez/yıl kanama atakları raporlandı. Hafif ve orta fenotipli olguların %88,9’unda (16/18) yıllık eklem kanaması ≤ 2 ile sınırlıydı. Bu çalışmada Hemofili A’nın moleküler spektrumu ve genotip-fenotip ilişkileri kapsamlı biçimde değerlendirildi. Hafif ve orta fenotipli tüm hastalarda yalnızca yanlış anlamlı varyantlarının saptanması, bu değişikliklerin faktör VIII aktivitesini kısmen koruyarak hafif klinik tablolarla ilişkili olduğunu öngördü. Ağır olgularda Inv22 inversiyonu en sık etiyoloji olarak öne çıkmış ayrıca truncating varyantların ağır fenotiple ilişkisi gösterildi. Kanama sıklığı verileri bu korelasyonu desteklemiş, hafif-orta olgularda daha düşük yıllık kanama oranları izlenmiştir. Sonuç olarak, ardışık CES ve Inv22 analizinin yüksek tanısal verim sunduğu, genotip-fenotip ilişkilerinin klinik değerlendirmeyi desteklediği ve hasta yönetimi açısından önemli bilgiler sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili A, F8 geni, İntron 22 inversiyonu, Klinik Ekzom Dizileme

S-109 AML ve IDH-Mutant Glioma'nın Paylaşılan Genotip-Fenotip Mimarisi: Çok Katmanlı Ağ Analizi ile Ortak Biyolojik Mekanizmaların Keşfi

Talha Laçın¹, Muhammed Kemal Çolak², Nadir Koçak¹, Tülin Çora¹

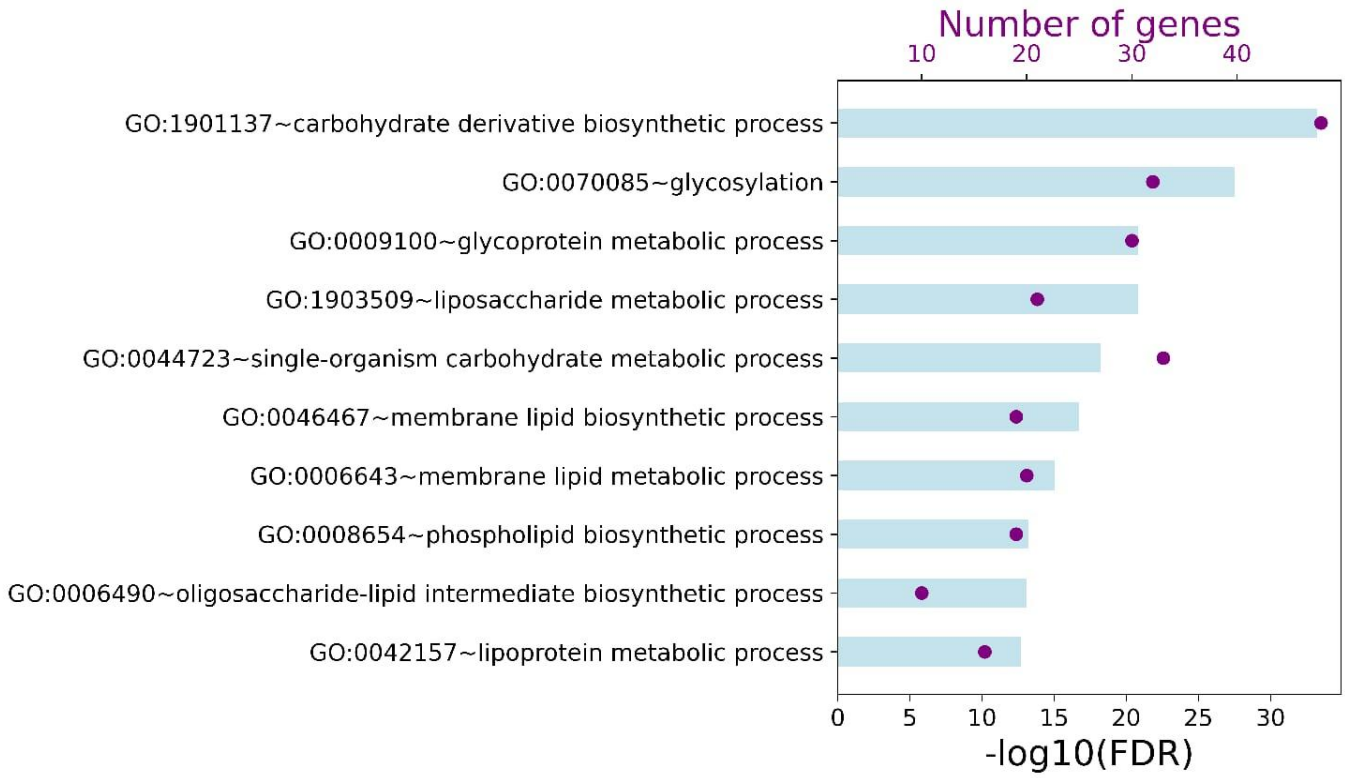
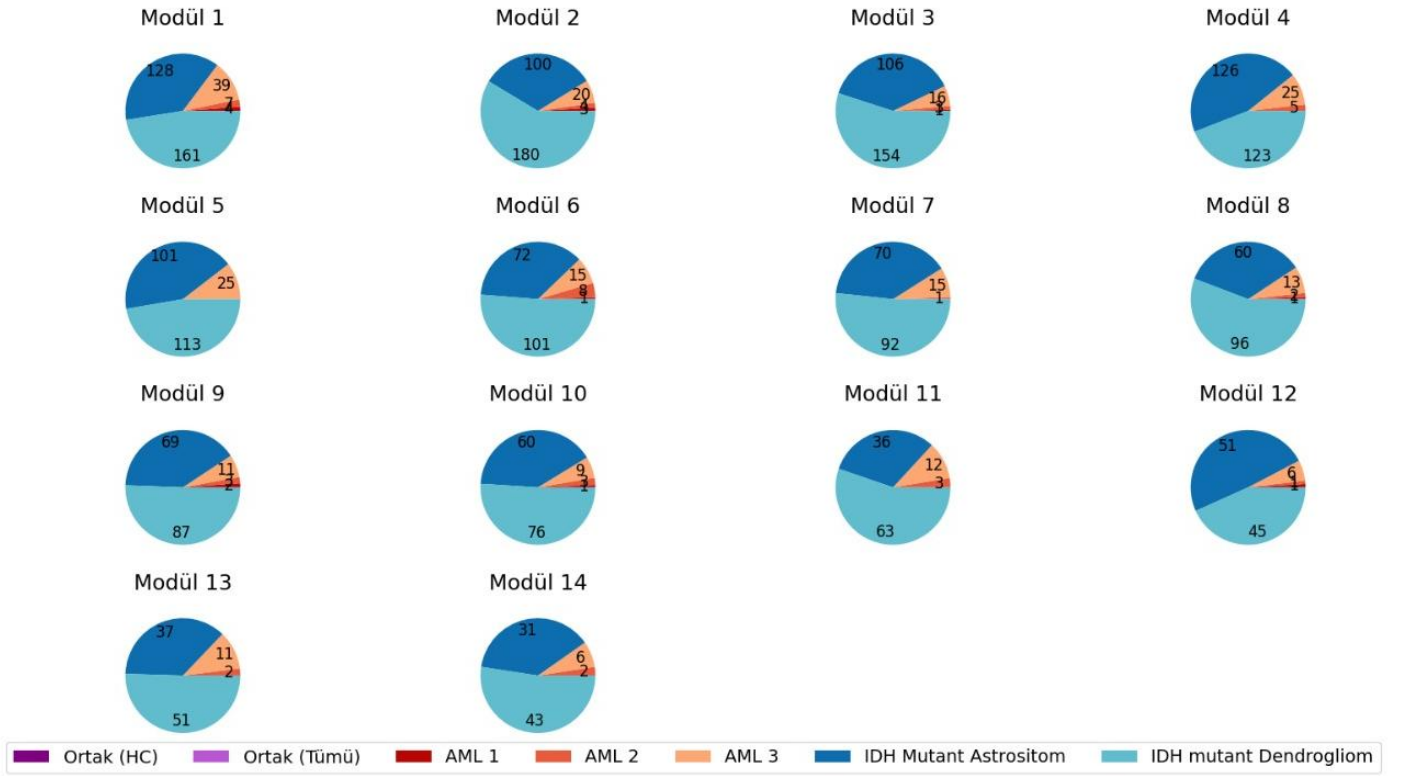
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve IDH-mutant Glioma, farklı dokularda ortaya çıkmalarına rağmen, metabolik ve epigenetik düzenlemede ortak alterasyonlar sergileyen malignitelerdir. Bu çalışmanın amacı, bu iki kanser türü arasındaki paylaşılan moleküler yolları ve fenotipik bağlantıları, sistem biyolojisi yaklaşımıyla aydınlatmaktır. AML ve IDH-mutant Glioma ile ilişkili yüksek güvenilirlikli gen setleri, Open Targets platformu'ndan elde edilen ilişki skorlarına dayalı olarak oluşturulmuştur. Protein-protein etkileşim (PPI) katmanı için STRING veritabanı, fenotip katmanı için ise İnsan Fenotip Ontolojisi (HPO) ve Phen2Gene veritabanları kullanılarak iki katmanlı bir ağ (multiplex network) inşa edilmiştir. Louvain algoritması, her bir katman ve birleşik ağ üzerindeki fonksiyonel modülleri tespit etmek için kullanılmıştır. Bu modüllerin biyolojik ve klinik anlamlılığını ortaya çıkarmak amacıyla Gen Ontolojisi (GO) ve HPO terimleri kullanılarak zenginleştirme analizi yapılmıştır. Analizler, her iki kanser türüne ait genleri bir arada barındıran ve ortak moleküler mekanizmaları temsil edebilecek köprü modülleri ortaya koymaktadır. Bu modüllerin, malignite ile ilişkili temel biyolojik süreçlerde anlamlı bir zenginleşme gösterdiği tespit edilmiştir. Zenginleştirme analizleri ayrıca, tespit edilen modüllerin AML ve Glioma'nın moleküler-patolojik sınıflandırmalarıyla olan ilişkisine işaret ederek, genotip ve fenotip arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, iki farklı kanser türü arasındaki ortak biyolojik temelleri ağ bilimi perspektifiyle ortaya koyarak, geleneksel yaklaşımları tamamlayıcı niteliktedir. Moleküler etkileşimler ve klinik fenotipler arasında kurulan bu köprü, hastalıkların altında yatan karmaşık mekanizmaların anlaşılmasına olanak tanır. Sonuç olarak, bu tür bütüncül analizler, her iki malignite için de geçerli olabilecek ortak biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için rasyonel bir zemin sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çok katmanlı ağ, AML, IDH-Mutant Glioma, Genotip, Fenotip

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”



S-110 Reanalizin Klinik Önemi: T-ALL'li Bir Çocukta Ailevi Sotos Sendromu ve Otoinflamasyon

Olida Çeçen¹, Gülcan Erbaş², Ayşegül Ünüvar², Volkan Karaman¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Oya Uyguner¹

¹ Tıbbi Genetik Ad, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

² Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bd, Çocuk Sağl. Ve Hast. Ad, İstanbul Tıp Fakültesi İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Sotos Sendromu (SS); NSD1 genindeki fonksiyon kaybı varyantlar ilişkili; zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz görünümü ve aşırı büyüme ile karakterize otozomal dominant kalıtılan nadir bir sendromdur. Başlıca bulguları arasında davranış problemleri, ileri kemik yaşı, kardiyak ve kraniyal anomaliler, eklem hiperlaksitesi, maternal preeklampsisi, neonatal komplikasyonlar, renal anomaliler, skolyoz, nöbetler sayılabilirken nadiren hematolojik ve solid neoplaziler de eşlik edebilmektedir. Sakrokoksigeal teratom, nöroblastom, hepatoblastom, astrositom, pineoblastom, akut lenfoblastik lösemi SS olgularında bildirilmiştir. **Yöntem:** Şubat 2025'te İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD Polikliniği'ne danışılan T-ALL tanılı olgu, detaylı anamnez, fizik muayene ve aile ağacı ile değerlendirilmiş, indeksin tekrarlayan perikardiyal ve plevral efüzyonlarını, eklem ağrılarını açıklayabilecek otoinflamatuvar disregülasyonlar amaçlı 2024'te dış merkezde yapılan tüm ekzom dizileme (TED) testinde kliniği açıklayabilecek bir varyant bulunamaması üzerine merkezimizde yapılan reanalizde saptanan varyant için Sanger dizileme ile doğrulama ve segregasyon yapılmıştır. **Olgu:** On yaşında öksürük, göğüs ve karın ağrısı ile acile başvuran kız olgu; fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntülemeler sonucunda T-ALL tanısı alıp uygun tedavi protokolü ile izleme alındı. İzlemi boyunca 5 kez tekrarlayan perikardiyal/plevral efüzyon, intermitan eklem ağrılarıyla giden otoinflamatuvar atak benzeri klinikler gelişti. Ataklar semptomatik tedaviler ve immunomodülatör ilaçlarla kontrol edildi. Dış merkezde TED analizi yapıldığında kliniği açıklayabilecek bir varyant bulunamadı. İzlemin devamında tarafımızca değerlendirildiğinde olgunun doğum boyunun 55 cm (SDS: 2.96) olduğu; konuşma becerisini geç kazandığı; tanıdan önce yaşlılarından fiziksel olarak büyük, öfke problemleri bulunan, arkadaş edinmekte zorlanan bir çocuk olduğu öğrenildi. Olgunun babasında ve kız kardeşinde aşırı büyüme gözlenerek fenotipik özellikleri kaydedildi, babanın boyu 210 cm ölçüldü. Yapılan TED reanalizinde NSD1 geninde (NM_022455.5) c.6534C>G (p.Cys2178Trp) muhtemel patojenik novel varyant saptandı ve segregasyon sonucunda varyantın fenotiple uyumlu paternal kalıtıldığı gösterildi. Varyant, olgunun sekiz yaşındaki kız kardeşinde de saptandı ve kendisi de takibe alındı. Literatürde SS olgularında hematolojik malignitelere ek perikardiyal/plevral efüzyonun da bildirilmiş olduğu görüldü. **Sonuç:** Çalışmamız, klinik bulgu odaklı genetik veri reanalizlerinin diagnostik süreçteki kritik önemini göstermektedir. Olgumuz, bilinen genetik sendromların nadir bir komponenti olarak malignitelerin ve kapsamlı değerlendirilmenin ihmal edilmemesini hatırlatmaktadır. Genetik veri reanalizi, yeni klinik bilgiler ışığında yapıldığında tanısal verimi önemli ölçüde artırmaktadır. Detaylı aile öyküsü ve segregasyon analizleri, ailede tanı almamış olguların tespiti ve genetik danışmanlık süreçleri için kritik rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sotos Sendromu, T-ALL, TED, NSD1, reanaliz, novel, epigenetik

S-111 A DDX41 Variant Presenting with Immunodeficiency in Childhood: Expanding The Clinical Spectrum

Sema Nur Kır¹, Rumeysa Rezzan Sayın¹, Büşra Özgüç Çalışkan², Aslıhan Kiraz¹, Alper Özcan³, Munis Dündar¹

¹ Department Of Medical Genetics, Faculty Of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

² Department Of Medical Genetics, Faculty Of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey

³ Department Of Pediatric Hematology, Faculty Of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Background: The DDX41 gene encodes a DEAD-box helicase involved in RNA processing, innate immune signaling, and hematopoietic regulation. Germline variants in DDX41 are classically associated with autosomal dominant predisposition to myeloid and lymphoid neoplasms, typically presenting in adulthood. Recent evidence, however, suggests that DDX41 variants may also contribute to immune dysregulation and immunodeficiency phenotypes. **Case Presentation:** A three-year-old child was admitted with fever, vomiting, and seizures. Viral screening was positive for SARS-CoV-2, influenza, and RSV. The patient subsequently developed acute liver failure and thrombocytopenia, requiring six sessions of plasmapheresis, yet thrombocytopenia persisted. Past medical history revealed macrophage activation syndrome (MAS). The parents were consanguineous. Genetic analysis identified a heterozygous nonsense variant in DDX41 (c.1353C>G, p.Tyr451Ter), classified as likely pathogenic. **Discussion:** DDX41 variants are most frequently reported in adults with myeloid neoplasms, while pediatric cases remain exceedingly rare. In contrast to the classical hematologic malignancy phenotype, our patient presented at an early age with severe systemic involvement and clinical features consistent with immunodeficiency. The coexistence of recurrent viral infections, MAS, and persistent thrombocytopenia suggests that this variant may play a role in immune dysregulation. Similar observations have been described in the literature, indicating that DDX41 alterations may underlie a broader range of immune-mediated disorders beyond neoplastic predisposition. The identification of a previously unreported nonsense variant (p.Tyr451Ter) further supports the expanding phenotypic spectrum associated with DDX41. **Conclusion:** This case highlights a novel early-onset presentation of DDX41-related disease characterized by immune dysregulation rather than malignancy. Recognition of such cases is important for genetic counseling, clinical surveillance, and understanding the diverse roles of DDX41 in hematopoiesis and immune homeostasis.

Anahtar Kelimeler: DDX41, immunodeficiency, thrombocytopenia, macrophage activation syndrome, pediatrics

S-112 GATA2 ile İlişkili Kronik Verrüköz Lezyonlar, Lenfödem ve Sitopeni ile Seyreden Nadir Bir Olgu

Ahmet Celal Balyan¹, Emin Emre Kurt¹, Fadime Kılınç², Emel İşleyen³

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: GATA2 geni, hematopoetik kök hücre farklılaşması ve immün sistemin düzenlenmesinde görev alan çinko parmak yapısında bir transkripsiyon faktörünü kodlar. OMIM veritabanında bu genle ilişkili iki ana fenotip tanımlanmıştır. İlki, monosit, B ve NK hücre eksikliği ile seyreden ve rekürren viral ya da mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize İmmünyetmezlik Tip 21 (MonoMAC sendromu, #614172)’dir. İkincisi ise primer lenfödem, sitopeni ve ilerleyen dönemde miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi gelişimiyle seyreden Emberger sendromu (#614038)’dur. Bu iki klinik tablo sıklıkla birbirine geçiş göstermekte olup GATA2 eksikliğinin aslında tek bir hastalık spektrumunun farklı fenotipik yansımaları olduğunu düşündürmektedir. Bu olguda, uzun süredir tedaviye dirençli verrüköz lezyonlar, kronik lenfödem ve sitopeni ile seyreden, genetik incelemede GATA2 geninde patojenik varyant saptanan nadir bir olgu sunulmaktadır. Olgu Sunumu: Otuz altı yaşında erkek hasta, 15 yıldır süren tedaviye dirençli el ve ayak şiğilleri, pansitopeni, kronik lenfödem bulgularıyla yönlendirildi. Lezyonlar 20 li yaşlarında başlamış, koterizasyon ve kriyoterapi sonrası kısa sürede tekrarlamıştır. Aynı dönemde sitopeni saptanmış, üç ayrı merkezde yapılan kemik iliği biyopsileri malignite açısından negatif bulunmuştur. Son yıllarda alt ekstremitelerde grade 4 lenfödem gelişmiştir. Kasım 2023’te hemoptizi nedeniyle yapılan toraks BT’de bilateral buzlu cam alanları izlenmiş; enfektif süreç düşünülmüş ancak bronkoskopi yapılmamış. Deri biyopsisinde verruka vulgaris, skrotal biyopside ise P16 pozitif displastik değişiklikler saptanmış. Laboratuvar incelemelerinde pansitopeni ve makrositoz (MCV 105 fL) mevcuttu. Bu bulgular ile Dermatoloji birimince WILD sendromu ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Hastanın bulguları ve literatür taraması sonucunda birbirleri ile yakın ilişkide olan WILD sendromu ve GATA2 eksikliği ön tanıda düşünüldü. GATA2 genine yönelik dizi analizi yapıldı ve genin 5.ekzonunda c.1048C>T(p.Arg362Ter) nonsense varyantı heterozigot olarak saptandı ve patojenik olarak değerlendirildi. Sonuç: Bu olgu, tedaviye dirençli verrüköz lezyonlar, lenfödem ve kronik sitopeni ile seyreden GATA2 eksikliğine bağlı literatürdeki olgular ile örtüşmektedir. GATA2 mutasyonları, yalnızca hematolojik değil, dermatolojik ve immünolojik bulgularla da prezente olabilir. Erken tanı, malign dönüşüm ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından kritik öneme sahiptir. Uzun süreli dirençli şişil ve sitopeni birlikteliği gösteren hastalarda GATA2 gen analizi mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: GATA2, WILD Sendromu, Pansitopeni, MonoMac

S-113 Orta Anadolu Bölgesinde HFE Varyantlarının Popülasyon Frekansı Üzerine Kesitsel Çalışma

Kerim Üzümcü¹, Emine Göktaş¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Ayşe Gül Zamani¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş HFE geni, $\beta 2$ -mikroglobulin ($\beta 2M$) ile kompleks oluşturan bir zar protein olan HFE proteininin sentezinden sorumludur. Bu protein, transferrin reseptörü ile transferrin arasındaki etkileşimi düzenleyerek demir emiliminin kontrolünde rol oynar. HFE geninde gözlenen bialelik patojenik varyantlar, kalıtsal hemokromatozis (HH) fenotipine neden olmaktadır. HH, artmış intestinal demir emilimi ve demir için etkin bir atılım mekanizmasının bulunmaması sonucu gelişen sistemik demir birikimi ile karakterizedir. Bu birikim, zamanla çeşitli organlarda toksik etkilere yol açar. Bu çalışmanın amacı, Orta Anadolu popülasyonunda görülen HFE gen varyantlarını tanımlamak ve HFE gen varyantlarının popülasyon düzeyindeki dağılım ve frekanslarını belirlemektir. Gereç ve Yöntem Bu çalışmada, 2023 yılından itibaren merkezimize başvuran ve HFE genini içeren KAPA HyperCap Heredity Panel ve M.Custom Design paneli ile NGS analizi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hemokromatozis ön tanılı olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma grubunda patojenik (P) ve muhtemel patojenik (LP) varyant taşıyan hastalar belirlenerek bu varyantların frekans dağılımı hesaplanmıştır. Bulgular Çalışma popülasyonunu oluşturan 3395 hastanın %23,6'sında (n=804) P veya LP olarak sınıflandırılan bir varyant saptanmıştır. Gözlemlenen varyantlar arasında en yüksek prevalans, 684 hastada (%20,1) tespit edilen heterozigot H63D (c.187C>G) varyantına aittir. Diğer varyantların dağılımı sırasıyla; 75 hastada (%2,2) homozigot H63D, 36 hastada (%1,0) heterozigot C282Y (c.845G>A) ve 7 hastada (%0,2) H63D/C282Y bileşik heterozigotluğu şeklindedir. Nadir bulgu olarak ise, birer olguda (%0,03) heterozigot c.211C>T (P) ve heterozigot c.891G>A (LP) varyantları belirlenmiştir. Sonuç Bu araştırma, HFE genindeki P ve LP varyantların Türk popülasyonundaki dağılımını inceleyen, bugüne dek yapılmış en geniş örneklemli moleküler çalışmadır. Dünya genelinde C282Y varyantının görülme sıklığı %2,4, Avrupa popülasyonlarında ise %8,2 olarak rapor edilmektedir. Bu çalışmada saptanan %1'lik oran, küresel ortalamaya yakın olmakla birlikte, özellikle Kuzey Avrupa popülasyonlarına kıyasla dikkate değer ölçüde düşüktür. Diğer yandan, dünya genelinde %12,2 ve Avrupa'da %27,2 olan HFE H63D taşıyıcılığı, bizim çalışma grubumuzda %20,1 olarak belirlenmiş ve bu oran küresel ortalamanın üzerinde yer almıştır. HH tanısı, klinik, biyokimyasal ve genetik verilerin entegrasyonunu gerektirmektedir. Tanısal yaklaşımların henüz tam olarak standardize edilmemiş olması, HFE genindeki yaygın varyantların analizini erken tanı ve tedavi stratejileri için vazgeçilmez kılmaktadır. Bu sayede, karaciğer sirozu gibi ciddi ve geri döndürülemez komplikasyonlar ortaya çıkmadan tedaviye başlanması sağlanarak yaşam beklentisi önemli ölçüde artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: HFE, Popülasyon genetiği, Frekans, Hemokromatozis

S-114 AML-MDS Hastalarında TET2 Değişimlerinin Tanımlanması ve Genomik Pozisyon Esasında Değerlendirilmesi

Ahmet Burak Arslan¹, Meltem Cerrah Güneş¹, Kübra Metli¹

¹ Kocaeli Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

TET2 geni, genom demetilasyon sürecini düzenler ve klonal hematopoezin düzenlenmesinde en önemli genlerden biridir. TET2 değişimleri, yetişkin AML hastalarının %7-28'inde mevcuttur. Genin C-terminalinde bulunan dioksinejaz bölgesi, katalitik işlev için gerekli olan 3 demir bağlanma bölgesi ve bir α -ketoglutarat (α -KG)-bağlanma bölgesini ihtiva eder. Bu bölgeler 1129-1482 ve 1843-1936 kodonları arasında yerleşiktir. TET2 genindeki değişimlerin AML ve MDS hastaları ile ilişkisi NCCN başta olmak üzere kılavuzlarda genel itibarla tanımlanmış olmakla birlikte pozisyonlar özelinde genin tamamında literatür verilerindeki eksiklikler nedeniyle belirsizlikler hakimdir. Klinik karar alma süreçlerinin ve genetik raporların netliğinin optimizasyonu için, varyantların spesifik pozisyonları itibarıyla genotip-fenotip eşleştirmesinin yapılması gerekmektedir. Çalışmada TET2 geni dahil olmak üzere myeloid neoplazmlarda tanımlanmış genleri içeren ve bu genlerin tüm ekzon ve intron bileşkelerinin dizilenmesine olanak tanıyan özel olarak tasarlanmış bir NGS (Yeni Nesil Dizileme) paneli kullanılmıştır. Bu amaçla, AML ve MDS tanısı ile takip edilen ve TET2 geninde daha önce literatürde kesinleşmiş bir genotip -fenotip eşleştirmesi bulunmayan pozisyonlarda değişim saptanan 16 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 7'sinde çerçeve kayması, 9 tanesinde ise nonsense değişim saptanmıştır. Bu değişimler için yapılan ayrıntılı değerlendirme neticesinde daha önce literatürde kesinleşmiş bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmadığı tespit edilmiştir. Bunların 4 tanesi bahis konusu kritik bölge içerisinde yer alırken, 12 tanesi genin farklı noktalarında belirgin bir odak göstermeksizin dağılmış durumdadır. Buna göre, TET2 genindeki değişimlerde belirgin bir kümeleşme ve kritik bölgeye özelleşme izlenmemiştir. Tanımlanan varyantlar klinik karar alma süreçlerinde ve genetik raporların kesinleştirilmesinde veri olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: TET2, AML, MDS, Myeloid Neoplazmlar

**S-115 GATA2, SAMD9 ve SETBP1 Mutasyonları Zemininde Monozomi 7’nin Eşlik Ettiği
MDS/AML: Nadir Bir Olgu Sunumu**

Hilal Gölcür¹, Gülin Yılmaz¹, Zeynep Canan Özdemir², Sinem Kocagil¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

GATA2 mutasyonları, hematopoetik kök hücrelerin farklılaşması ve immün sistemin gelişiminde kritik rol oynayan transkripsiyon faktörünü etkileyerek kök hücre rezervinde azalmaya, immün yetmezlik tablolarına ve ilerleyen dönemde myelodisplastik sendrom (MDS) ile akut myeloid lösemi (AML) gelişim yatkınlığına neden olur. SAMD9 ve SAMD9L genlerinin somatik varyantları ise hücre proliferasyonunu baskılayan etkileri nedeniyle hematopoetik hücrelerde kontrolsüz hücre büyümesini kısıtlamaktadır. Bu baskıyı ortadan kaldırmaya yönelik “adaptif monozomi 7” gelişimi, başlangıçta klonal kurtuluş mekanizması olarak tanımlansa da, aynı zamanda malign transformasyon için güçlü bir zemin hazırlamaktadır. Bu tabloya eklenen SETBP1 mutasyonları ise özellikle monozomi 7 zemininde hücre proliferasyonunu artıran onkojenik sinyal yollarını aktive eder ve agresif seyirli MDS/AML fenotipi ile yakından ilişkilidir. Bu bildiride aplastik anemi şüphesi ile takipli olan 7 yaşındaki kız hastayı sunmaktayız. Hastada yapılan DEB testi normal olarak sonuçlanmış olup yapılan kemik iliği biyopsisinden gerçekleştirilen sitogenetik ve FISH analizlerinde %45,65 oranında Monozomi 7 saptanmıştır. Eş zamanlı olarak periferik kan örneğinden çalışılan tüm ekzom dizileme (WES) analizinde ACMG kriterlerine göre Patojenik olarak sınıflandırılan heterozigot GATA2 (NM_032638.5):c.915_916del varyantı tespit edilmiştir. Hastadan çalışılan somatik NGS panelinde ise Tier1A olarak sınıflandırılan SETBP1 (NM_015559.2):c.2608G>A (p.Gly870Ser) (VAF %27) ve Tier 3 olarak sınıflandırılan SAMD9 (NM_001193307.1):c.4586G>A (p.Arg1529His) (VAF %24) varyantları saptanmıştır. Hastadan alınan bukkal sürüntü örneğinden elde edilen genomik DNA örneğinde ilgili varyantlar incelenmiş olup GATA2 varyantı germline olarak değerlendirilmiştir. SAMD9 mutasyonu Tier3 olarak sınıflandırılmış olsa da literatürde daha önce Sahoo ve ark. (2021) yaptığı 548 pediatrik MDS hastasından oluşan kohort çalışmasında bir hastada somatik klonda tespit edilmiştir. Yine literatürde germline GATA2 mutasyonu ile birlikte somatik SAMD9 mutasyonu görülen bir olguya rastlanmamış olup ilgili varyantlar kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve hasta 8 yaşında kemik iliği nakli sonrası erken dönemde enfeksiyon ve kanama komplikasyonları nedeni ile kaybedilmiştir. Hematopoetik maligniteler, germline düzeydeki predispozisyon gen defektleri ile somatik mutasyonların ve kromozomal anomalilerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan çok basamaklı bir moleküler evrim sürecini yansıtır. Bu nedenle olgumuz, germline GATA2 mutasyonu ile somatik SAMD9 ve SETBP1 varyantlarıyla birlikte monozomi 7 saptanması açısından literatürde nadir ve özgün bir örnek oluşturmaktadır. Bu bulguların birlikte değerlendirilmesi, hematopoetik malignitelere giden çok basamaklı moleküler mekanizmanın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik MDS, GATA2, Monozomi 7, SAMD9, SETBP1

S-116 Germline Yeni Nesil Dizi (NGS) Analizinde Rastlantısal Olarak Saptanan 12. Kromozom Duplikasyonu ve İzlemede Gelişen Kronik Lenfositik Lösemi (KLL): Olgu Sunumu

Asiye Sevde Can¹, Ayça Aykut¹, Burak Durmaz¹, Asude Durmaz¹, Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş:Germline NGS analizleri, kalıtsal varyantların saptanmasının ötesinde, nadiren hematolojik malignitelerin erken göstergesi olabilecek beklenmedik kromozomal anomalileri de ortaya çıkarabilir.Özellikle yaşla birlikte artan klonal hematopoez, germline düzeyde yapılan analizlerde trizomi veya düşük allel fraksiyonlu varyantlar şeklinde saptanabilir ve bu bulgular, ilerleyen dönemde gelişebilecek hematolojik maligniteler için ön belirti niteliği taşıyabilir. Kronik lenfositik lösemi (KLL), yavaş seyirli bir lenfoproliferatif hastalık olup, genetik değişiklikler hastalığın seyri ve prognozunda belirleyici rol oynar.KLL olgularının yaklaşık %15–20’sinde görülen trizomi 12, hastalığın seyri ve prognozunda belirleyici rol oynayan bir sitogenetik değişikliktir.Bu anomali, orta riskli prognozla ilişkilidir ve klonal proliferasyonun erken bir göstergesi olarak kabul edilir.Bu olguda, nörolojik semptomlarla başvuran ve germline NGS’de CNV analizinde 12. kromozomda duplikasyon saptanan, bu bulgunun karyotip ile trizomi 12 olarak doğrulandığı ve izleminde KLL tanısı alan bir olgu sunulmaktadır. Olgu:Elli yaşında kadın hastadan, yaklaşık 20 yıldır devam eden yürüme bozukluğu nedeniyle başvurdu. Yapılan nörojenetik panel analizinde PI4KA (NM_058004.4) geninde homozigot c.5350G>A (p.Val1784Met) mutasyonu saptandı.Bu değişiklik literatürde daha önce bildirilmemiş olup, ACMG kriterlerine göre “önemi bilinmeyen/olasılıkla patojenik” olarak sınıflandırıldı.Aile öyküsünde, hastanın annesi ve erkek kardeşinde benzer nörolojik semptomlar bulundu. Aynı analiz kapsamında yapılan CNV değerlendirmesinde, 12. kromozomda yaklaşık 130 Mb’lık duplikasyon saptandı.Periferik kandan yapılan karyotip analizi sonucunda 47,XX,+12[8]/46,XX[62], FISH analizinde ise %60 oranında trizomi 12 saptandı.Bulgular doğrultusunda, konstitüsyonel veya mozaik bir değişiklik olasılığının ayırt edilebilmesi amacıyla farklı dokulardan analiz önerildi ve hasta hematolojik maligniteler açısından bilgilendirildi.Yaklaşık altı ay sonra, hasta hematoloji polikliniğine başvurdu ve yapılan değerlendirmeler sonucunda KLL tanısı aldı.Kemik iliği karyotip analizinde 47,XX,+12[15]/46,XX[5], FISH incelemesinde ise %53 oranında trizomi 12 saptanarak önceki bulgularla uyumlu sonuç elde edildi. Tartışma / Sonuç :PI4KA geninde saptanan homozigot c.5350G>A (p.Val1784Met) varyantı, hastanın yürüme bozukluğu ve spastik paraparezi bulgularıyla olası ilişkisi açısından uyumlu olmakla birlikte varyantın patojenitesinin doğrulanabilmesi için ileri fonksiyonel analizler ve aile içi segregasyon çalışmaları gerekmektedir.Buna karşılık, germline panel analizinde saptanan 12. kromozom duplikasyonu, hastada takipte tanı aldığı KLL ile uyumlu bulunmuştur. Germline NGS analizlerinin yalnızca kalıtsal varyantları değil, aynı zamanda erken klonal hematopoietik yeniden yapılanmaları da yansıtabileceğini göstermektedir.Böyle durumlarda, saptanan kromozomal değişikliklerin klonal hematopoezis veya gizli hematolojik malignite olasılığı açısından dikkatle değerlendirilmesi önem taşır.

Anahtar Kelimeler: klonal hematopoez, trizomi 12, kronik lenfositik lösemi (KLL), PI4KA

S-117 Şiddetli ve Tekrarlayan Trombotik Olaylar Gösteren Bir Ailede SERPINC1 Geninde Novel Homozigot Varyant: Ailesel Antitrombin 3 Eksikliği Olgu Sunumu

Fatih Özdemir¹, Esra Arslan Ateş¹, Sinem Fırtına¹

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Şiddetli ve Tekrarlayan Trombotik Olaylar Gösteren Bir Ailede SERPINC1 Geninde Novel Homozigot Varyant: Ailesel Antitrombin 3 Eksikliği Olgu Sunumu Fatih Özdemir¹, Esra Arslan Ateş¹, Sinem Fırtına¹ 1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Antitrombin (AT), SERPINC1 geni tarafından kodlanan, kan pıhtılaşmasının düzenlenmesinde rol alan temel bir serin proteaz inhibitörüdür. SERPINC1 genindeki patojenik varyantlar, artmış venöz tromboemboli, pulmoner emboli riskiyle ilişkili nadir bir otozomal dominant trombofili olan antitrombin eksikliğine yol açar. Heterozigot mutasyonlar daha yaygın olup genellikle yaşamla uyumludur; buna karşın homozigot varyantlar nadir görülür ve genellikle erken çocukluk döneminde şiddetli belirtilerle ortaya çıkar. Tarafımıza antitrombin 3 eksikliği nedeniyle yönlendirilen 36 yaşındaki kadın hasta, henüz sekiz aylıkken ellerinde fark edilen ve geçmeyen morluklar ve renal ven trombozu nedeniyle araştırılmaya başlanmış ve antitrombin III eksikliği tanısı almıştır. Hastanın takiplerinde venöz dolaşım yetmezliği, mezenter iskemi, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay gelişmiştir. Ebeveynleri arasında akrabalık bulunan olguda, SERPINC1 geninde novel homozigot splice-site varyantı (c.41+5G>C) saptanmıştır. Genetik analiz, her iki ebeveynin heterozigot taşıyıcı olduğunu doğrulamış ve bulgular otozomal resesif kalıtımı ortaya koymuştur. Ayrıca, birinci ve ikinci derece akrabalarından birkaçında venöz tromboemboli (VTE) öyküsü bulunmuş ve bu bireylerin aynı varyant için heterozigot olduğu tespit edilmiştir. Bu olgu, SERPINC1 genindeki varyant çeşitliliğini genişletmekte ve homozigot tip II antitrombin eksikliği olan ve ciddi klinik tabloya sahip bireylerin varlığını desteklemektedir. Bulgular, özellikle akraba evliliği bulunan popülasyonlarda erken başlangıçlı ve ailesel tromboz olgularında kapsamlı genetik analizin önemini vurgulamaktadır. Spesifik patojenik SERPINC1 varyantlarının tanımlanması; hastalığın klinik seyri, prognostik değerlendirmeyi yönlendirmeyi, aile taramalarına rehberlik etmeyi ve antitrombin eksikliğinde gözlenen değişken ekspresivite ve penetransın anlaşılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: SERPINC1, antitrombin 3 eksikliği, trombofili

S-118 KMT2A Kopya Sayısı Artışı: B/Miyeloid Karışık Fenotipli Akut Lösemide Nadir Bir Anormallik

Leyla Rezan Aydın¹, Tuba Uğurlu Er¹, İpek Şahin¹, Gülsüm Akgün Çağlıyan², Taner Durak¹, Gökhan Ozan Çetin¹, Nilay Şen Türk³, Vildan Caner⁴

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

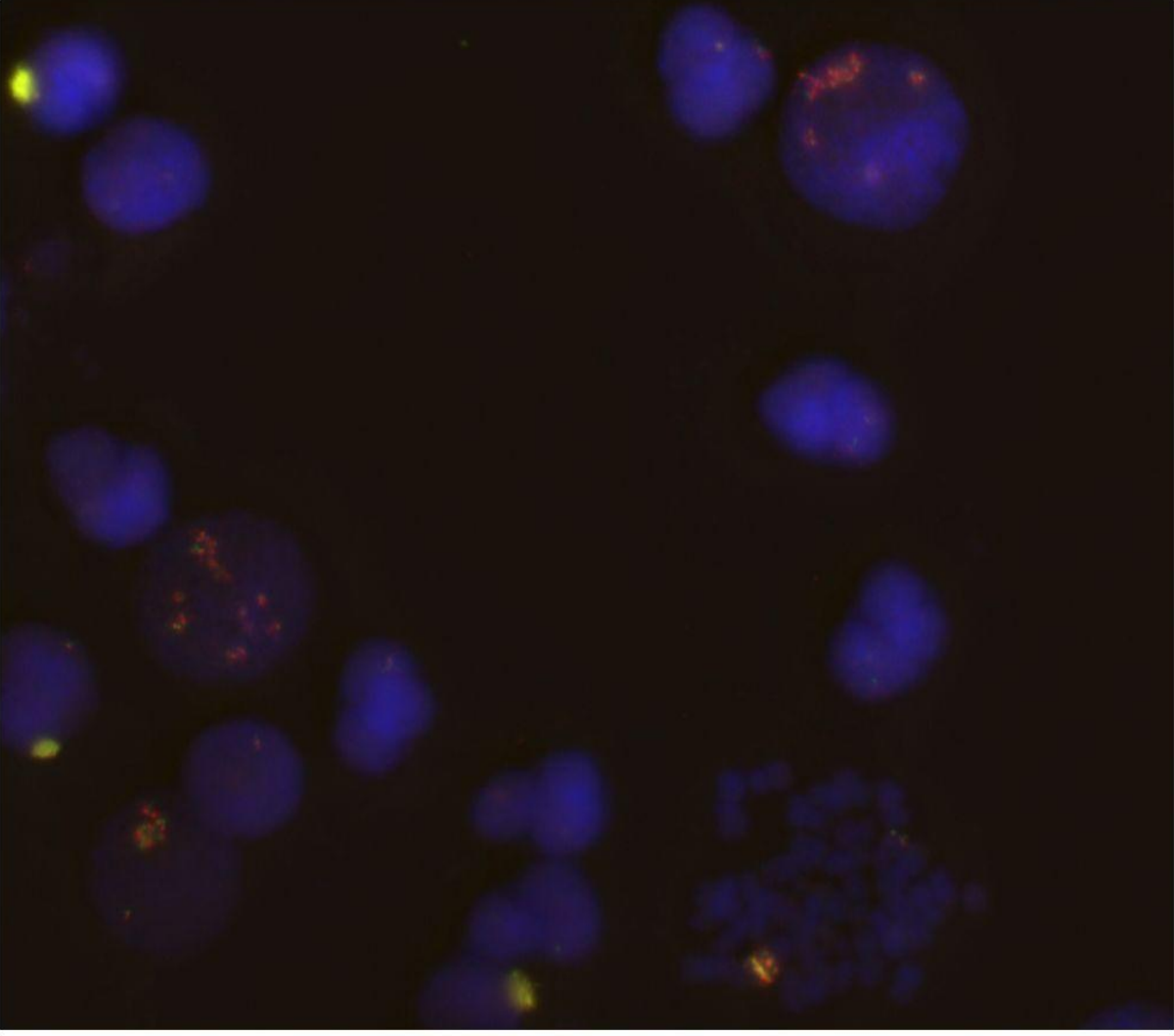
² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

⁴ Sapiens Genetik Tanı Merkezi, İstanbul

KMT2A (önceki adıyla MLL) gen amplifikasyonu, akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendromlar (MDS) gibi miyeloid lösemilerde nadiren görülen bir kromozomal değişikliktir. Genellikle kompleks bir karyotip ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Nadir bir akut lösemi türü olan Karışık Fenotipli Akut Lösemide (MPAL) sitogenetik anormallikler yaygındır ve KMT2A ile BCR-ABL1 translokasyonları en sık gözlemlenenler arasında yer alır. Bu translokasyonlar, 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında MPAL'nin alt tipleri olarak tanımlanmıştır. MPAL vakalarında KMT2A yeniden düzenlemeleri (rearrangement) literatürde yaygın olarak bildirilmiş olsa da, KMT2A amplifikasyonu yalnızca sınırlı sayıda vakada rapor edilmiştir. Burada 42,X,der(3)t(3;13)(p21;q12),-5,add(11)(q23),-13,-16,-17,der(19)t(3;19)(p21;q13.1),-21,+2mar kompleks karyotipine sahip ve ayrıca KMT2A geninde anormal kopya sayısı(>10, FISH analizinde çok sayıda sinyal artışı gözlenmiş olup net kopya sayısı belirlenememiştir.) artışı gözlediğimiz B/Miyeloid lösemi olgusunu sunuyoruz. Altmışdokuz yaşındaki kadın hasta, remisyona indüksiyonu için 5/2 Ara-C/IDA rejimi (100 mg/m² sitozin arabinozid ve 12 ng/m² idarubisin) ile tedaviye alınmış, ardından yüksek doz Ara-C (1 g/m²) uygulanmıştır. Tedavi sürecinde, ileri evre akciğer kanseri tanısı almış olan eşinin vefatı, hastanın daha yoğun kemoterapiyi reddetmesine neden olmuştur. Bunun sonucunda, azasitidin ve venetoklaks içeren bir tedavi rejimine geçilmiştir. Hasta tanıdan dört ay sonra bakteriyel sepsis nedeniyle hayatını kaybetmiştir. MPAL'nin nadir görülmesi ve sitogenetik varyantlarının sınırlı anlaşılması nedeniyle, bu vakayı literatüre katkı sağlamak ve bu lösemi alt türü için daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemek amacıyla sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: B/miyeloid alt tip, KMT2A amplifikasyonu, Karışık fenotipli akut lösemi, Prognoz



Şekil 1: FISH analizinde KMT2A kopya sayısı artışının gözlendiği interfaz ve metafaz hücre görüntüsü

S-120 B ve T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemilerde TCRAD Yeniden Düzenlenmelerinin FISH ile İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Abdullah İsa Bulat¹, Emine Göktaş¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Ayşe Gül Zamani¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş Akut lenfoblastik lösemi (ALL), olgunlaşmamış lenfositler ve bunların öncüllerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir malignitedir. ALL, çocukluk çağında en sık görülen kanser türü olup pediatrik lösemilerin yaklaşık %76'sını oluşturur. Yetişkinlerde ise ALL, akut miyeloid lösemiye kıyasla daha nadir görülmektedir. B hücreli ALL (B-ALL), çocukluk çağında en sık görülen malignite iken; T hücreli ALL (T-ALL) pediatrik ALL olgularının %10-15'ini oluşturur. T hücre reseptörü (TCR) yeniden düzenlenmeleri, T ve B hücrelerinin antijen tanıma süreçleri için gerekli fizyolojik olaylardır. Ancak bu süreçlerde ortaya çıkan hatalar, TCR veya immünoglobulin (Ig) bölgelerini içeren translokasyonlara yol açarak lösemi ve lenfoma gelişimine neden olabilir. Bu çalışmada, merkezimize ALL ön tanısıyla yönlendirilen olgularda TCRAD yeniden düzenlenmelerini floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile araştırmayı; ayrıca TCRAD yeniden düzenlenmesine eşlik eden diğer moleküler sitogenetik bulguları tanımlamayı amaçladık. Metod 2022 yılından itibaren ALL ön tanısıyla merkezimize yönlendirilen 84 hastanın kemik iliği aspiratlarında TCRAD break-apart probu kullanılarak FISH analizi yapıldı. Ayrıca hastalara uygulanan G-bantlama, ALL FISH (cMYC, p16, E2A, TEL/AML1, MLL, BCR/ABL ve IGH bölgelerini içeren) paneli ve immünofenotipleme sonuçları değerlendirildi. Bulgular İncelenen 84 olgudan 68'i B-ALL ve 16'sı T-ALL ön tanıları ile takipliydi. T-ALL takipli 16 olgunun 7'sinde (%43,7) ve B-ALL takipli 68 olgunun 40'ında (%58,8)TCRAD yeniden düzenlenmesi saptandı. Tartışma T-ALL olgularının yaklaşık %35'inde görülen en sık kromozomal yeniden düzenlenmeler; TRA/TRD, TRB ve TRG bölgelerini içermektedir. Literatürde TCRAD yeniden düzenlenmelerinin T-ALL vakalarında %17,4 oranında; B-ALL vakalarında ise oldukça nadir görüldüğü belirtilmesine rağmen çalışmamızda görülen oranlar daha yüksekti. Bu durum ilgili yeniden düzenlenmenin sadece T-ALL için değil B-ALL için de değerli olabileceğini ve ALL ön tanılı hastalarda TCRAD yeniden düzenlenmesinin değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, TCRAD, B-ALL, T-ALL

S-121 Jumping Translokasyonu Olan Bir Multiple Myelom Olgu Sunumu

Sükriye Yılmaz¹, R.dilhan Kuru¹, Ayşe Çırakoğlu¹, Başak Aslaneli Çakmak¹, Ayşe Salihoğlu², Ayhan Deviren¹, M.cem Ar², Yelda Tarkan-Argüden¹

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

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Jumping translokasyonlar (JTlar) bir donör kromozomun iki veya daha fazla farklı kromozoma transloke olduğu nadir gözlenen kromozom yeniden düzenlenmeleridir. Lejeune ve arkadaşları tarafından, 1979 yılında ilk olarak bir Prader Willi hastasında tanımlandıktan sonra, 1988'de de edinilmiş bir bozuklukta bildirilmiştir. Günümüze kadar, çeşitli hematolojik malinitelerde, çoğunlukla miyeloid bozukluklarda ve nadiren Hodgkin dışı lenfomalarda (NHL'ler) olmak üzere birçok JT bildirilmiştir. En sık etkilenen donör segmenti, kromozom 1'in (1q) uzun kolunda gözlenmekle birlikte, sıklık sırasına göre kromozom 3, 7, 9, 11, 13, 15 ve 21 takip eder. Alıcı kromozom için ise öncelikli bir durum söz konusu değildir. Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olsa da, JT'lerin sekonder anomali olarak ortaya çıktığı ve klonal evrim ve kötü prognozla ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Myeloid serilerde bu bulgu daha nadir gözlemlendiğinden hastalığın seyrine olan etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada 1p JT olan Multipl Myelom(MM) tanılı bir kadın olgu sunulmaktadır. Olguya ait kemik iliği aspirasyon materyali sitogenetik inceleme için birimimize gönderilmiştir. 24 ve 48 saatlik kültür yapılan örnek GTL bantlama yöntemiyle ışık mikroskobunda ISCN 2024 kullanılarak incelenmiştir. Olgunun karyotipi: 47~48,XX,t(1;9)(p22;p24)[4],t(1;15)(p22;p11)[4],+5[6],+8[2],+9[7],+9[4],add(9)(q22)[3],t(13;16)(q14;p13)[6],der(13)t(13;16)(q14;p13)[2],+14[4],add(14)(q32)[8],-15[4][cp8]/46,XX[4] Olgunun karyotipinde görüldüğü gibi, 1 numaralı kromozomun kısa kolu ile 9 ve 15 numaralı kromozomlar arasında gerçekleşen tranlokasyonlar “jumping translokasyon” olarak değerlendirildi. Yapılan literatür taraması sonucunda, MM olgularında 1 numaralı kromozomda anomaliler olduğu tespit edilmiştir. Bu anomalilerin büyük çoğunluğunun 1q'nun farklı kırık noktalarının dahil olduğu translokasyonlar olduğu saptandı. Bu çalışmada sunulan olguda ise, gözlenen translokasyonlarda kırık noktasının 1numaralı kromozomun kısa kolunda 1p22de olduğu tespit edildi. 1p22 nin katıldığı JT'lerin MM olgularında daha nadir gözlemlendiğini ve kötü prognozla ilişkilendirildiğini yaptığımız literatür çalışması sonucunda saptadık.

Anahtar Kelimeler: Jumping translokasyon, multiple myelom, 1p22

S-122 Jak2 V617F Mutasyonu Negatif CALR Tip 1, CALR Tip 2 ve MPL W515L Mutasyonu Taşıyan Esansiyel Trombositemi Tanılı Hastaların Yaş, Cinsiyet, Hemogloblin, Lökosit, Eritrosit, Trombosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Özgür Erkal¹, Barış Paksoy¹

¹ Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Esansiyel trombositemi (ET) en sık görülen Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazmlardan biridir. ET'nin yıllık insidansının 100.000 kişide 1,0 ila 2,5 vaka olduğu tahmin edilmektedir. 2008 ve 2010 yılları arasında prevalansın 100.000 kişide 38 ila 57 arasında olduğu ve kadınlarda daha yüksek bir insidans olduğu bildirilmiştir. Esansiyel trombositemi (ET), kemik iliğinde megakaryositlerden gelen hücrelerin klonal proliferasyonu nedeniyle yüksek trombosit sayısı ile karakterize olan, Philadelphia kromozomu negatif bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Esansiyel trombositemi tipik olarak trombosit sayısının $450 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'yi aştığı bir trombositozla sonuçlanır. Kemik iliği incelemesinde genişlemiş, olgun megakaryositler ile megakaryosit hiperplazisi ortaya çıkar. ET, polisitemia vera ve primer miyelofibroz ile birlikte BCR-ABL negatif miyeloproliferatif neoplazmlar grubuna aittir ve sıklıkla Janus kinaz 2 (JAK2), Kalretikülin (CALR) veya Trombopoetin reseptör (MPL)'deki somatik mutasyonları içerir. Tanı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayanır ve reaktif trombositozun dışlanması gerektirir. Bu yayındaki amacımız JAK2 V617F mutasyonu tespit edilmeyen ET tanılı hastalarda CALR Tip 1, CALR Tip 2 ve MPL W515L mutasyonlarının hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, trombosit sayısı, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerle olan ilişkisinin araştırılmasıdır. Materyal ve Metot: Çalışmamıza öncesinde Esansiyel Trombositemi ön tanısı yollanan ve JAK2 V617F mutasyonu negatif tespit edilen hastalardan 23 kadın, 21 erkek toplamda 44 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların periferik kan numunesinden izole edilen DNA örneğinden Real-Time PCR yöntemiyle geneMAP™ MPL W515A/L/K/R-S kiti kullanılarak MPL Geni Ekzon 10 mutasyonları ve geneMAP™ CALR kiti kullanılarak CALR Tip 1 (ekzon 9'daki 52 baz çiftlik delesyon) ve CALR Tip 2 (ekzon 9 da görülen 2 baz çiftlik insersiyon) mutasyonları araştırılmıştır. Sonuç: Çalışmamızda JAK-2 V617F mutasyonu negatif ET tanılı hastaların hemoglobin düzeyi, lökosit, eritrosit, trombosit sayısı, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerinin hastalarda tespit edilen CALR Tip 1, CALR Tip 2 ve MPL W515L mutasyonları ile olan ilişkisi incelenmiştir. Mutasyon tiplerinin cinsiyet dağılımı açısından anlamlı olmadığı, MPL W515L mutasyonu taşıyan hastaların yaşlarının CALR Tip 1, CALR Tip 2 mutasyonu taşıyan hastalardan anlamlı olarak yüksek çıktığı, eritrosit, beyaz küre, hemogloblin ve trombosit sayılarında mutasyon tipine göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Trombositemi, CALR, MPL

Tablo: Cinsiyet Bazında Mutasyon Gruplarına Göre Kıyaslamalar

Cinsiyet	Ölçüm	Total (n=44)		Mutasyon						p
		Total (n=44)		CALR Tip 1 (n=21)		CALR Tip 2 (n=20)		MPL W515L (n=3)		
		μ	IQR	μ	IQR	μ	IQR	μ	IQR	
Erkek (n=23)	Yaş	57,00	22,00	68,00	14,00	46,50	13,00	-	-	0,01*
Kadın (n=21)		61,00	28,00	44,00	19,00	61,00	9,00	75,00	7,00	0,02*
Erkek (n=23)	Eritrosit *1.000.000	4,40	1,00	4,10	1,90	4,55	0,70	-	-	0,15
Kadın (n=21)		4,00	1,00	3,90	0,90	4,00	1,30	4,00	2,10	0,55
Erkek (n=23)	Hb gr/dl	14,20	2,40	14,60	1,50	13,35	2,70	-	-	0,29
Kadın (n=21)		12,40	2,80	12,40	2,20	11,55	3,60	11,70	5,10	0,86
Erkek (n=23)	Beyaz Küre*1000	8,00	4,40	6,90	2,80	8,30	5,00	-	-	0,90
Kadın (n=21)		7,70	3,80	10,65	3,25	6,35	2,10	7,50	4,00	0,03*
Erkek (n=23)	Trombosit Sayısı*1000	670,00	540,00	637,00	223,00	1041,00	595,00	-	-	0,04*
Kadın (n=21)		700,00	200,00	698,00	403,50	757,00	200,00	657,00	145,00	0,54

***Kruskall Wallis testi (kadın grubu)**Mann Whitney U testi (erkek grubu), *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

S-123 WHO 2016 Polisitemia Vera Tanı Kriterlerinin JAK2 V617F Testinin Tanısal Kapsayıcılığına Etkisi

Sezin Sungur¹, Deniz Torun¹, Yusuf Tunca¹

¹ Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılında Polisitemia vera (PV) tanı kriterlerinde önemli değişiklikler yaptı. Erkeklerde hemoglobin eşik değeri 18.5 g/dL’den 16.5 g/dL’ye, kadınlarda 16.5 g/dL’den 16.0 g/dL’ye düşürdü ve hematokrit değeri (>49% erkek, >48% kadın) tanı kriterleri arasına alındı. Bu değişiklikler, hemoglobin değerleri normal veya borderline seviyede olan ve hematokrit yüksekliği gösteren olgularda moleküler tanı testi ihtiyacıyla sonuçlandı. Amaç: WHO 2016 öncesi ve sonrası hemoglobin eşik değerlerinin erkek ve kadın hastalar açısından tanısal kapsayıcılığının değerlendirilmesi ve hematokrit değeri dikkate alınarak polisitemi ön tanısı almış ve JAK2 V617F varyantı pozitif saptanmış olguların ortaya konması hedeflendi. Yöntem: Çalışmamıza Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne 2017–2025 yılları arasında polisitemi ön tanısı ile başvuran ve JAK2 V617F varyantı pozitif saptanan 35’i kadın, 93’ü erkek toplam 128 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve lökosit değerleri kaydedilip tanımlayıcı istatistikleri (ortalama $\pm$ SD, min–maks) hesaplandı. WHO 2008 kriterleri ve WHO 2016 kriterleri ayrı ayrı değerlendirildi ve eski kriterlere göre test kapsamı dışında kalan hasta yüzdesi ile hematokrit kriterinin eklenmesi sayesinde yakalanan hasta sayısı belirlendi. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 64,77 $\pm$ 14,18 yıl, erkeklerde 55,56 $\pm$ 14,29 yıl, ortalama hemoglobin erkeklerde 17,63 $\pm$ 1,4 g/dL, kadınlarda 16,69 $\pm$ 1,31 g/dL; ortalama hematokrit erkeklerde %54,6 $\pm$ 4,1, kadınlarda %52,45 $\pm$ 4,06 olarak hesaplandı. WHO 2008 kriterleri uygulandığında erkek hastaların %78,49’unun (73 hasta), kadın hastaların %54,28’inin (19 hasta) test kapsamı dışında kaldığı saptandı. WHO 2016 kriterlerine göre eşik değerden daha düşük hemoglobin değerlerine sahip hastalarda hematokrit kriterinin uygulanmasıyla toplam 26 hasta (16 erkek, 10 kadın) teste alındı ve pozitif saptandı. Sonuç: Çalışmamızda, WHO 2016 kriterleri ile hemoglobin eşiklerinin düşürülmesi ve hematokrit değerlerinin tanı kriterleri arasına eklenmesinin, JAK2 V617F pozitif hastaların daha geniş ölçekte saptanmasını sağladığı ve özellikle hemoglobin değeri normal veya sınırda olup hematokrit yüksekliği bulunan hastaların değerlendirmeye alınmasının tanısal kapsayıcılığı artırarak klinik pratiğe doğrudan katkı sunduğu görüldü. Ancak yeni kriterler, daha fazla hastaya moleküler test yapılmasını zorunlu kılarak test sayısını arttırmakta olup maliyet-etkinlik açısından yeni değerlendirmeleri gündeme getirmektedir. Bu nedenle, tanısal duyarlılığı korurken maliyet yükünü de dengeleyebilmek için ileriye dönük, maliyet-etkinlik odaklı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: JAK2 V617F, Polisitemia vera, Hemoglobin, Hematokrit, WHO 2016 Polisitemia Vera Tanı Kriterleri

S-124 Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında IGHV Somatik Hipermutasyon Profili: Tek Merkez Deneyimi

Hüseyin İlbasmış¹, Şule Altınır¹, Timur Tuncalı¹, Nüket Kutlay¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Sadiye Ekinci¹, Ezgi Gökpınar İli¹, Hatice Ilgın Ruhi¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında immüoglobulin ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) genlerinde gözlenen somatik hipermutasyon (SHM) durumu, hastalığın biyolojik davranışını belirlemede kritik öneme sahiptir. SHM-negatif olgular genellikle daha agresif seyirli ve tedaviye daha erken gereksinim duyan hastalarla ilişkilidir. Bu çalışmada, SHM durumunun IGHV segment dağılımı, cinsiyet ve yaş gibi parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş; elde edilen sonuçlar literatürle karşılaştırılmıştır. **Yöntem:** 2022-2025 yılları arasında AÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda Invivoscribe LymphoTrack® IGHV Leader Somatic Hypermutation Assay kiti kullanılarak IGHV somatik hipermutasyon durumu analiz edilen 123 örnek retrospektif olarak incelendi. Düşük kalite nedeniyle 20 örnek çalışmaya dahil edilmedi. Kalan örneklerin 17’sinde klonalite saptanmadı. “Üretken protein ürünü” olmayan 4 örnek “sonuçsuz” olarak değerlendirildi. Kalan 82 hastada SHM durumu (%2 eşik değeriyle), IGHV segment dağılımı, başvuru yaşı (<65 / ≥65) ve cinsiyet analiz edildi. **Bulgular:** Sekanslanabilir ve üretken IGHV dizisi olan 82 hastanın 44’ü SHM-pozitif, 38’i SHM-negatif olarak sınıflandırıldı. En sık gözlenen IGHV segmentleri arasında IGHV1-69, IGHV4-34 IGHV3-7 yer aldı. Özellikle IGHV1-69 segmenti bulunan tüm hastalar SHM-negatif ve bu durum diğer segmentlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Fisher’s exact testi, $p<0.05$). IGHV3-7, IGHV3-23 ve IGHV3-48 segmentlerine sahip hastaların tamamı ise SHM-pozitif. En sık gözlenen 5 IGHV segmenti değerlendirildiğinde IGHV segment dağılımı ile SHM durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi (Ki-kare testi, $p<0.05$). Cinsiyet ile SHM durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Fisher’s exact testi, $p=0.653$). Benzer şekilde, <65 yaş grubundaki hastaların %52,5’i SHM-pozitifken; ≥65 yaş grubunda bu oran %54,8 olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. **Sonuç:** Bu çalışmada KLL hastalarında IGHV segment örüntüsünün SHM durumu ile anlamlı ilişkisi gösterildi. IGHV1-69 segmentine sahip tüm hastaların SHM-negatif olması, literatürde bu segmentin daha agresif seyirle ilişkilendirilmesiyle uyumludur. Öte yandan IGHV3-7 segmentine sahip hastaların tamamı SHM-pozitif bulunmuştur ve bu durum iyi prognozlu alt tiplerle uyum göstermektedir. Çalışmamızda yaş grupları ve cinsiyet ile SHM durumu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Literatürde daha genç yaşta SHM-negatif oranının daha yüksek olabileceğini bildiren yayınlar bulunsada yaş ve cinsiyet ile SHM durumu arasındaki ilişki, farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda tutarlılık göstermemektedir. Bu farklılığın örneklem büyüklüğü, yaş dağılımı veya genetik varyasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: IGHV, somatik hipermutasyon, KLL

S-125 FLT3 Pozitif Akut Myeloid Lösemide Sağkalımı Belirleyen Faktörler: Moleküler, Sitogenetik ve Klinik Etkileşimin Değerlendirilmesi

Uğur Olgun Çelik¹, Emre Akbaş¹, Sevgi Işık¹, Filiz Yavaşoğlu², Beyhan Durak Aras¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Akut myeloid lösemi (AML), hematopoetik kök hücrelerin malign transformasyonu sonucu ortaya çıkan, klinik, morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler düzeyde belirgin heterojenite gösteren bir hastalık grubudur. Bu heterojenite nedeniyle, güncel tanı ve risk sınıflandırması yalnızca morfolojik veya klinik bulgulara değil, aynı zamanda hastalığa özgü genetik ve moleküler alt tiplerin bütüncül değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu kapsamda, fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) geni, AML'nin patogenezinde ve prognozunda kritik rol oynayan en önemli moleküler belirteçlerden biridir. FLT3 mutasyonları, lösemik hücrelerde tirozin kinaz aktivitesinin artışıyla sonuçlanarak, hücresel proliferasyonu ve hayatta kalımı destekler. Bu nedenle FLT3 mutasyonu varlığı, yüksek nüks riski ve kısalmış sağkalımla ilişkili olup, aynı zamanda hedefe yönelik tedaviler açısından da klinik olarak belirleyicidir. Bu çalışmada amacımız, kurumumuzda 2017–2025 yılları arasında izlenen FLT3-mutasyon pozitif AML olgularında, moleküler değişkenlerin, tedaviye erişim durumunun ve klinik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Toplam 53 FLT3-mutasyon pozitif AML olgusu (28 kadın, 25 erkek) retrospektif olarak incelenmiştir. Ortalama yaş 54.7 olup, ortalama sağkalım 370 gün olarak bulunmuştur. NPM1 negatif olgularda ortalama sağkalım 503 gün, NPM1 pozitif olgularda ise 228 gün olarak saptanmıştır. Bu bulgu literatürdeki genel eğilimle ters düşmekte olup, söz konusu farkın hastaların tedaviye erişim olanakları veya yüksek doz konsolidasyon tedavisine ulaşabilme kapasiteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. FLT3 inhibitör tedavisine erişebilen 26 hastada ortalama sağkalım 441 gün iken, bu tedaviye erişemeyen 27 hastada 302 gün olarak belirlenmiştir. Allojenik kök hücre nakli uygulanan olgularda sağkalımın, nakil yapılmayanlara göre ortalama 513 gün daha uzun olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, FLT3-mutasyon pozitif AML'de sağkalımın yalnızca genetik belirteçlerle değil; uygun ve zamanında yapılan genetik testlerin doğruluğu, ek mutasyonların varlığı, tedaviye erişim olanakları ve klinik yönetim stratejilerinin bütüncül etkileşimiyle belirlendiği görülmektedir. Bulgular, yeni tanı AML olgularında FLT3 mutasyonunun hızlı ve doğru biçimde tanımlanmasının, hedefe yönelik tedavilerin etkin biçimde uygulanabilmesi ve sağkalımın iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: AML, FLT3, NPM1

S-126 Pediatrik Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavi Sürecinde Gelişen Hiperdiploidinin Hematoonkogenetik Önemi

Burak Durmaz¹, Nihal Karadaş², Burak Aşcıoğlu¹, **Meryem Nur Murt**¹, Ayşe Gadashova², Cihan Önder², Haluk Akın¹, Deniz Yılmaz Karapınar², Emin Karaca¹

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

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

Giriş Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağıının en sık görülen malign hematolojik hastalığı olup, kemik iliğinde olgunlaşmamış lenfoid prekürsör hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterizedir. Hiperdiploidi, kromozom sayısının diploid sayının üzerinde (genellikle 51–59) olduğu durumu tanımlar ve B-hücreli ALL olgularının yaklaşık %25–30’unda görülür. t(12;21)(p13;q22) translokasyonu ile birlikte gözlenen hiperdiploidi, iyi prognozla ilişkilidir. Hiperdiploid Akut lenfoblastik lösemi olgularında artan genetik materyalin, hücre siklus dinamiklerini değiştirerek blast hücre proliferasyonunu yavaşlattığı ve kemoterapiye duyarlılığı artırdığı öne sürülmektedir. Bu nedenle hiperdiploidi, çocukluk çağı ALL’sinde en iyi prognostik belirteçlerden biri olarak kabul edilir. Amaç Bu çalışmada, tanı anında hiperdiploidi bulunmayan pediatrik ALL olgularında tedavi sürecinde ortaya çıkan hiperdiploidinin klinik seyir ve prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Gereç ve Yöntem 2019–2024 yılları arasında Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı’nda izlenen 115 çocuk ALL hastasının klinik ve sitogenetik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Karyotip analizleri konvansiyonel sitogenetik ve FISH yöntemleriyle tanı anında, tedavinin 33. ve 78. günlerinde gerçekleştirildi. Tüm hastalar ALLIC-BFM 2009 protokolüne göre standartlaştırılmış tedavi aldı. Bulgular Hastaların ortalama tanı yaşı 6,3 yıl idi. Tanıda 111 olgu B-ALL, 4 olgu Pro-B ALL olarak sınıflandırıldı. 37 hasta yüksek, 55 hasta orta risk grubundaydı. Tedavi sürecinde tanıda hiperdiploidi olmayan bazı olgularda 33. günde yeni hiperdiploidi gelişti. Bu hastalarda minimal rezidüel hastalık (MRD) negatif olup relaps gözlenmedi. Genel olarak hiperdiploidi saptanan olguların daha iyi tedavi yanıtı ve relapssız seyir gösterdiği belirlendi. Sonuç Bu çalışma, tedavi sürecinde sonradan gelişen hiperdiploidinin de tanı anındaki hiperdiploidi kadar iyi prognoz belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, tedavi sürecinde sonradan gelişen hiperdiploidinin de tanı anındaki hiperdiploidi kadar olumlu prognostik değer taşıyabileceğini göstermektedir. Mevcut literatürde, tedavi sırasında sonradan gelişen hiperdiploidiyi değerlendiren benzer bir çalışma bulunmamaktadır; bu yönüyle çalışmamız özgün nitelik taşımaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş hasta serili prospektif çalışmalarla elde edilen bulguların desteklenmesi planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, Sitogenetik İzlem, Hiperdiploidi, Klonal Evrim, Floresan in situ Hibridizasyon (FISH)

S-127 Donor-Derived T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Harboring a PHF6 c.820C>T Mutation After Allogeneic Hsct: A Case Report and Literature Review

Maide Korkmaz¹, Fırat Özçelik², Murat Baydar³, Gülşah Akyol³, Yusuf Özkul¹

¹ Erciyes Tıp Fakültesi, tıbbi Genetik

² Erciyes Tıp Fakültesi ,tıbbi Genetik

³ Erciyes Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bil., İç Hastalıkları, hematoloji

Background: Donor cell leukemia (DCL) is a rare but serious complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT), accounting for approximately 0.1% of post-transplant relapses. It arises from engrafted donor-derived hematopoietic stem cells rather than residual recipient clones. The suggested mechanisms include pre-existing preleukemic clones in the donor, mutagenic stress during engraftment, and impaired immune surveillance. PHF6 is a tumor suppressor gene frequently mutated in T-cell acute lymphoblastic leukemia(T-ALL), playing crucial role in hematopoietic stem and progenitor cell regulation. Loss of function mutations in PHF6 promote clonal expansion and leukemogenesis. **Case Presentation:** A 36 year old male was diagnosed with T-ALL and underwent allo-HSCT from a healthy matched sibling donor. Post-transplant monitoring confirmed full donor chimerism. Several months later, the patient developed recurrent T-ALL despite sustained complete donor chimerism, with no evidence of mixed chimerism or relapse of the recipient clone. Next generation sequencing revealed a pathogenic PHF6 variant (c.820C>T) with a variant allele fraction (VAF) of 15.7%. The identification of this variant in the context of sustained complete donor chimerism supported the diagnosis of donor cell leukemia. **Discussion:** This case illustrates the diagnostic challenge of distinguishing DCL from conventional relapse, particularly when donor chimerism remains intact. DCL of T-cell lineage is exceedingly rare compared with myeloid types. To our knowledge, this is the second DCL case carrying a PHF6 mutation. The identification of PHF6 variants in donor derived leukemic clones highlights the potential leukemogenic susceptibility within donor hematopoietic cells. The literature suggests that PHF6 loss contributes to dysregulated self renewal and aberrant T-cell development, predisposing to malignant transformation. Genetic screening of donors for subclones with pathogenic variants in genes related with leukemogenesis may help mitigate this risk. **Conclusion:** We report a rare case of donor cell leukemia (DCL) T-ALL with a PHF6 mutation. This case underscores the importance of integrating somatic mutation testing with chimerism studies in post transplant relapse assessment. Early recognition of DCL has significant therapeutic implications, as outcomes remain poor and may necessitate alternative strategies such as immunotherapy or second transplantation.

Keywords: Keywords: T-ALL, relapse, chimerism, donor cell leukemia

S-128 Hematolojik Malignitelerde Bialelik 13q Delesyonu: İzmir Şehir Hastanesi Deneyimi

Oğuz Dülger¹, Özge Özer Kaya¹, Zehra Narlı Özdemir², Altuğ Koç¹, Kadri Murat Erdoğan¹, Selcan Keleşan¹, Özlem Anlaş¹, Taha Reşid Özdemir¹, Berk Özyılmaz¹, Özgür Kırbıyık¹, Tuba Sözen Türk¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Oktay Bilgir², Cengiz Ceylan²

¹ İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

² İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Kromozom 13q delesyonu, özellikle kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl miyelom (MM) başta olmak üzere hematolojik malignitelerde sık gözlenen bir sitogenetik değişikliktir. Ancak bialelik 13q delesyonunun klinik önemi ve prognostik yansımaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı’na Aralık 2023 – Eylül 2025 tarihleri arasında KLL veya MM tanısı ya da ön tanısı ile yönlendirilen toplam 931 olgunun floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların laboratuvara gönderilme nedenleri arasında tanısal inceleme, tedavi öncesi risk sınıflaması ve relaps ya da rezidü hastalık takibi yer almıştır. Bu retrospektif çalışmada 13q delesyonu saptanan olguların bir kısmında bialelik delesyon varlığı belirlenmiş ve bu alt grupta 17 hasta tespit edilmiştir. Çalışmada toplam 17 hasta yer almakta olup, bunların 14’ü kronik lenfositik lösemi (KLL), 3’ü multipl miyelom (MM) tanılıdır. KLL grubunda 9 erkek ve 5 kadın hasta bulunmaktadır. MM grubunda ise 1 erkek ve 2 kadın hasta yer almaktadır. KLL hastalarının 3’ü yeni tanı, 11’i takip hastasıdır. MM grubundaki 3 hasta ise takip hastalarıdır. Bulgularımız, hematolojik maligniteler içerisinde bialelik 13q delesyonunun nadir ancak dikkat çekici bir alt grup oluşturduğunu, bu hastaların sitogenetik özelliklerinin tanımlanmasının ise 13q delesyonunun biyolojik ve prognostik önemini anlamada değerli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir. Anahtar kelimeler; 13q delesyonu, bialelik delesyon, FISH

Anahtar Kelimeler: 13q delesyonu, bialelik delesyon, FISH

POSTER BİLDİRİLER

P-01 Miyeloid Malignitelerde Epigenetik Düzenleyici Genlerin Rolü: Moleküler Mekanizmalar, Klinik Etkiler ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Osman Semih Dikbaş¹, Salih Burak Erarslan¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Miyeloid maligniteler, heterojen genetik ve epigenetik değişikliklerle karakterize edilen hematolojik neoplazmlardır. Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, bu hastalıkların yalnızca somatik mutasyonlarla değil, aynı zamanda epigenetik yollardaki bozukluklarla da şekillendiğini ortaya koymuştur. DNA metilasyonu (DNMT3A, TET2, IDH1/2), histon modifikasyonları (ASXL1, EZH2, BCOR/BCORL1) ve kromatin mimarisi (Cohesin kompleksi) üzerine etkili genlerdeki mutasyonlar, hematopoietik kök hücrelerin farklılaşmasını ve kendini yenileme kapasitesini doğrudan etkilemektedir. Bu mutasyonların bir kısmı erken dönemde “kurucu klon” olayları olarak ortaya çıkmakta ve klonal hematopoezden lösemiye giden süreçte temel rol oynamaktadır. Ayrıca, WHO/ICC 2022 sınıflandırmalarında ve ELN 2022 risk gruplamasında bu genlerin varlığı, hastalığın tanı ve prognozunda belirleyici hale gelmiştir. Bu nedenle epigenetik düzenleyici genler, hem biyolojik mekanizmaları anlamada hem de yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesinde ön plandadır. Gereç ve Yöntem: Literatür taraması yoluyla DNA metilasyonu (DNMT3A, TET2, IDH1/2), histon modifikasyonları (ASXL1, EZH2, BCOR/BCORL1) ve kromatin mimarisi (Cohesin kompleksi) üzerinde etkili genlerin fonksiyonel bozuklukları, mutasyon sıklıkları ve klinik sınıflandırmadaki rolleri incelendi. Bulgular: DNMT3A, TET2, ASXL1 mutasyonları erken evrede kurucu klon olaylarıdır ve klonal hematopoezden AML gelişimine kadar uzanan süreçte kritik rol oynar. IDH1/2 mutasyonları, onkometabolit R-2HG üretimi yoluyla TET2 ve histon demetilazlarını inhibe ederek global DNA/histon hipermetilasyonu ve farklılaşma blokajına yol açar. ASXL1, EZH2, BCOR gibi Polycomb kompleksi genlerindeki bozukluklar, gen susturma mekanizmalarının kaybıyla ilişkili olup kötü prognostik belirteçlerdir. Cohesin kompleksi mutasyonları enhancer-promoter etkileşimlerini bozarak transkripsiyonel yeniden programlamaya neden olur. WHO/ICC 2022 sınıflamalarında MR-gen mutasyonları (ASXL1, EZH2, BCOR, STAG2 vb.) AML-MR alt grubunu tanımlamakta; ELN 2022 kılavuzunda bu mutasyonlar kötü risk grubunda yer almaktadır. Klinik açıdan, hipometilleyici ajanlar (azasitidin, decitabin) ± venetoklaks standart tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca ivosidenib (IDH1) ve enasidenib (IDH2) mutasyon-spesifik tedavi onayı almış; revumenib (menin inhibitörü) ise KMT2A translokasyonlu R/R akut lösemide FDA onayı ile yeni bir tedavi sınıfı oluşturmuştur. Sonuç: Epigenetik düzenleyici gen mutasyonları miyeloid malignitelerin patogeneğinde erken ve belirleyici rol oynamaktadır. Bu genler yalnızca tanı ve risk sınıflandırmasında değil, aynı zamanda hedefe yönelik tedavi geliştirilmesinde de kritik öneme sahiptir. Epigenetik yollara yönelik yeni tedaviler, bu hastalıkların yönetiminde umut verici bir dönemin habercisidir.

Anahtar Kelimeler: Miyeloid malignite, epigenetik, tedavi yaklaşımları

P-02 Real-World Study of ESR1 Mutation Testing by Liquid Biopsy Using Digital PCR or NGS to Guide Elacestrant use in Metastatic Breast Cancer Patients

Federico Rojo¹, Valentina Guarneri², Andrea Boscolo Bragadin², Stefano Indraccolo³, Elena Guerini Rocco⁴, Nicola Fusco⁴, Sandra Zazo¹, Iván Prieto-Potin¹, Riccardo Adorisio⁵, Francesco Pepe⁶, Jeremias Herzog⁷, Marcos Orellana⁷, Umberto Malapelle⁶

¹ Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

² Veneto Institute Of Oncology Iov-Irccs, Padova, Italy

³ Veneto Institute Of Oncology Iov-Irccs, Padova, Italy; Department Of Surgery, Oncology And Gastroenterology, University Of Padova, Padova, Italy

⁴ Ieo, Istituto Europeo Di Oncologia

⁵ Ieo, Istituto Europeo Di Oncologia;

⁶ Department Of Public Health, University Federico Ii Of Naples, Naples, Italy

⁷ Menarini Group, Florence, Italy

Background: The EMERALD trial (NCT03778931) showed improved PFS with elacestrant vs standard of care (SOC) endocrine therapy (ET) in patients with ER+/HER2- mBC and tumors harboring ESR1-mut after prior ET+CDK4/6i; HR=0.55; 95% CI, 0.39-0.77; P=0.0005 (Bidard 2022), leading to its approval by FDA, EMA, MHRA and other regulatory agencies. An Early Access Program (EAP) was initiated in Europe to enable patient access to elacestrant before reimbursement. The availability of elacestrant emphasizes the need for real-time mutation detection upon progression to guide treatments. Liquid biopsy, using ctDNA analysis through droplet digital PCR (ddPCR) and next-generation sequencing (NGS), offers a non-invasive method to assess ESR1-mut status. This study examines the prevalence of ESR1-mut in clinical practice and evaluates detection by ddPCR or NGS. **Methods:** A prospective study to identify eligible patients for elacestrant, participating in the EAP, was conducted in 288 institutions in 3 European countries. Plasma samples were analyzed using ddPCR (Bio-Rad QX200/600 and Thermo QuantStudio Absolute Q) for hotspot ESR1-mut, and NGS (Sysmex SafeSEQ Breast Cancer Panel and Roche AVENIO ctDNA Expanded Panel) for broader mutational profiling. Analyses were performed in 4 academic laboratories. Data cut-off was Jan 3, 2025. **Results:** Samples (n=966) were analyzed using ddPCR (n=568) and NGS (n=398) in ctDNA. ESR1-mut were detected in 36.3% (95% CI 33.2%-39.4%) (n=350), aligned with the literature (Brett 2020). Median turnaround time for results was 11 days. Range of variant allele frequencies was 0.07%-39%, in line with the literature (Bardia 2024). Updated data will be presented. **Conclusions:** This is the first study for ESR1-mut prevalence showing the clinical utility of ddPCR and NGS-based ctDNA testing in Europe. These technologies enable precise identification of ESR1-mut, facilitating personalized treatment with elacestrant to improve outcomes. All patients with ESR1-mut were treated with elacestrant. In clinical practice, ESR1-mut positivity rate can be improved by sample and testing practice optimization. It is important both pathologists and physicians are educated on best practice methodologies.

Anahtar Kelimeler: ESR1 mutation, real-world data, liquid biopsy, ddPCR, NGS, ctDNA, metastatic breast cancer, mBC

P-03 Çocukluk Çağında Trombositopeni ile İlişkili FGG Gen Varyantı: Olgu Sunumu

Günay Garibova¹, Nurana Mammadova¹, Muhammed Hatip¹, Musa Karakükcü², Munis Dündar¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

İmmün trombositopenik purpura (İTP), periferik kanda trombosit sayısının otoimmün mekanizmalarla azalması sonucu gelişen, çocukluk çağında sık görülen bir hematolojik hastalıktır. Klinik olarak peteşi, purpura ve mukozal kanamalarla kendini gösterebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle koagülasyon bozuklukları ile ilişkili genlerdeki varyantların, hastalığın şiddetini, seyrini ve tedavi yanıtını etkileyebileceğini göstermektedir. FGG (OMIM: 134850) geninde bildirilen varyantlar; konjenital afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi ve hipodisfibrinojenemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sunumda, İTP tanısı alan ve FGG geninde muhtemel patojenik varyant taşıdığı saptanan 10 yaş 3 aylık bir kız olgu sunulmaktadır. Hasta, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası antibiyotik kullanımı takiben yaygın ekimoz ve peteşi ile başvurmuştur. Fizik muayenede dil ve ekstremitelerde peteşiler, sol bacak ön yüzünde ekimoz gözlenmiş; hepatosplenomegali saptanmamıştır. Aile öyküsünde benzer bulgu veya kanama öyküsü yoktur. Karyotip analizi 46,XX; 5q, 7q ve 20q delesyonları ile trizomi 8 için yapılan FISH analizleri normal bulunmuştur. Kemik iliği incelemesinde histiosit artışı ve megakaryosit azlığı dikkati çekmiştir. İmmün trombositopeni ön tanısıyla intravenöz immün globulin (IVIG) tedavisi uygulanmıştır. Yeni nesil dizileme yöntemi ile yapılan genişletilmiş platelet ve koagülasyon panelinde, FGG geninin 4. ekzonunda c.323C>G (p.Ala108Gly) heterozigot missense varyantı saptanmış ve ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu olguda, FGG genindeki heterozigot varyant yalnızca İTP bulgularıyla ilişkili gözlenmiştir. Literatürde FGG ilişkili bozuklukların çoğunlukla homozigot veya birleşik heterozigot varyantlarla ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu olgu, taşıyıcı durumda da hematolojik tabloların görülebileceğini düşündürmekte olup, İTP'nin genetik zeminle ilişkisini anlamak açısından önem taşımaktadır. Benzer vakaların bildirilmesi ve ileri fonksiyonel çalışmaların yapılması, çocukluk çağı trombositopenilerinin genetik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopenik purpura (İTP), FGG, pediatrik hematoloji, genetik varyant, olgu sunumu

P-04 Glioblastoma Tedavisinde İmmün Sistem-Hücre Ölümü Ekseninde Yeni İlaç Adaylarının Belirlenmesi

Sezin Gürkan Şali¹, Şeyma Çolakoğlu Özkaya¹, Betül Budak², Şükrü Güllüoğlu³, Cevdet Nacar⁴,
Ömer Faruk Bayrak⁵, Kazım Yalçın Arga², Ahmet İlter Güney¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Marmara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Biyomühendislik Anabilim Dalı

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, İmmünoloji Anabilim Dalı

⁴ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı

⁵ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Glioblastoma Tedavisinde İmmün Sistem-Hücre Ölümü Ekseninde Yeni İlaç Adaylarının Belirlenmesi
Glioblastoma multiforme (GBM), agresif doğası ve tedavi direnci nedeniyle sağkalımı sınırlayan en yaygın primer beyin tümörüdür. Mevcut standart tedavilere rağmen, GBM'nin heterojen yapısı ve invazif karakteri yeni ve etkili terapötik stratejileri acil bir ihtiyaç haline getirmiştir. Bu çalışmada, programlı hücre ölümü (PCD) mekanizmaları (apoptoz, otofaji, ferroptoz) ile immün sistem arasındaki kompleks etkileşimi hedefleyerek GBM tedavisine yönelik yenilikçi ilaç adayları belirlenmesi amaçlanmıştır. Kapsamlı bir biyoinformatik yaklaşım kullanılarak, The Cancer Genome Atlas (TCGA) veri tabanından 166 GBM hastasına ait kliniko-genomik veriler analiz edilmiştir. Apoptoz, otofaji ve ferroptoz yollarında yer alan toplam 318 immün ilişkili gen tanımlanmıştır. IDH durumuna göre yapılan sağkalım analizleri, bu genlerin ekspresyon seviyelerinin hasta prognozunu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilediğini göstermiştir. Özellikle apoptoz ve otofaji yolları, GBM prognozunu tahmin etmede daha güçlü belirteçler olarak öne çıkmıştır. Analizler sonucunda, GBM patogenezinde ve immün modülasyonda kritik rol oynadığı düşünülen 9 önemli hedef gen belirlendi: BAK1, CD14, CTSB, CTSS, CYBB, FTH1, HMOX1, RRAS ve PRKCD. Bu genlerin kodladığı proteinler için yapılan yapısal modelleme ve moleküler yerleşim analizleri (docking) ile mevcut ilaçların yeniden konumlandırılmasına odaklanıldı. Bu proteinlere yönelik yapılan in silico tarama ve moleküler yerleşim analizleri halihazırda onaylı Bortezomib, Lovastatin ve deneysel aşamada olan Bryostatin-1, Luteolin gibi ilaçların bu proteinlere yüksek afinite ile bağlanma potansiyelini öngördü. Bu bulgular, GBM'de immün-hücre ölümü ekseninin terapötik bir hedef olarak potansiyelini ortaya koymakta ve bu ilaçların hücre ölümü yollarını uyararak ve immün yanıtı modüle ederek etkili olabileceğini düşünülmektedir. İleriki aşamada, bu biyoinformatik öngörülerin in vitro modellerde deneysel olarak doğrulanması planlanmaktadır. Bu çalışma, yeni ve kişiselleştirilmiş kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesi için güçlü bir prelinik zemin sunmaktadır. Bu çalışma, ADEP projeleri kapsamında ADT-2025-11495 proje numarası ile Marmara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, IDH mutasyonu, apoptoz, otofaji, ferroptoz, immün sistem, biyoinformatik, ilaç repozisyonu, hedefe yönelik tedavi, yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

Yolak	Toplam Gen	İmmün ilişkili Gen	HR	p-değeri
Ferroptoz	41	12 (%29.3)	1.412	p=0.041
Apoptoz	136	104 (%76.5)	2.245	p=6.1e-07
Otofaji	141	84 (%59.6)	2.132	p=3.7e-06

Tablo1- Yolak İmmün sistem ilişkisi ve immün ilişkili genlerin prognostik değeri

Hedef Gen	Moleküler Fonksiyonel Bağlam	AUC	Performans Düzeyi
BAK1	Apoptoz	0.99	Mükemmel
PRKCD	Sinyal İletimi / Apoptoz	0.97	Neredeyse Mükemmel
CYBB	Oksidatif Stres	0.96	Yüksek
HMOX1	Oksidatif Stres / TME Modülasyonu	0.95	Yüksek
CTSS	Proteaz / İnvazyon	0.95	Yüksek
CTSB	Proteaz / İnvazyon	0.93	Yüksek
CD14	TME İmmün Aktivasyonu	0.92	Yüksek
RRAS	Sinyal İletimi / Adezyon	0.79	Kabul Edilebilir
FTH1	Demir Metabolizması	0.43	Rastlantısal (Düşük)

Tablo 2. İfade farkı ve IDH durumuna göre dağılım

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

İlaç	Hedefledikleri Proteinler	Olası Mekanizma
Bortezomib	CTSB, CTSS, HMOX1, BAK1	Proteazom inhibisyonu, apoptoz indüksiyonu
Bryostatin-1	PRKCD, CD14, CYBB, RRAS	PKC modülasyonu, immün sinyal regülasyonu
Luteolin	HMOX1, CD14, CYBB, CTSB	Anti-inflamatuvar, anti-oksidan, Nrf2 aktivasyonu
Lovastatin	RRAS, CYBB, HMOX1, CD14	Prenilasyon inhibisyonu, ROS azaltımı

Tablo 3. Aday ilaçlar ve olası mekanizmaları

Gen Sembolü	Protein Adı	Ana Fonksiyon	İlgili Yolaklar	İmmün İlişkili GO Süreçler (Kısaltılmış)
BAK1	Bcl-2 homologous antagonist/killer	MOMP, sitokrom c salınımı; intrinsik apoptoz efektörü	Apoptoz (intrinsik), DNA hasarı/p53	— (apoptoz–inflamasyon kesişimi bağlamsal)
CD14	Monosit/Makrofaj yüzey antijeni CD14	LPS tanıma; TLR4 ile innate immün sinyal başlatma	Innate immünite (TLR4), NF κB; Apoptoz (bağlamsal)	Innate immün yanıt; myeloid aktivasyon; sitokin üretimi düzenlenmesi
CTSB	Katepsin B	Lizozomal proteaz; ECM yıkımı; lizozom aracılı hücre ölümü	Otofaji lizozom; Apoptoz (lizozomal); Invazyon	Antijen işleme; immün yanıt/efektör süreç
CTSS	Katepsin S	MHC II için antijen işleme; lizozomal proteaz	Antijen sunumu (MHC II); Otofaji lizozom	MHC II sunumu; T hücresi aktivasyonu (pozitif regülasyon)

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”

FTH1	Ferritin ağır zincir 1	Demir depolama; ferroksidaz aktivitesi; redoks dengesi	Ferropitoz; Demir homeostazı; Oksidatif stres yanıtı	Demir sekestrasyonu; oksidatif stres yanıtı; innate immün yanıt (bağlamsal)
HMOX1	Hem Oksijenaz 1	Hem katabolizması; anti-inflamatuvar ve anti-oksidan yanıt	Ferroptoz/redoks; Nrf2; stres yanıtı	İnflamatuvar yanıtın negatif regülasyonu; sitokin üretimi düzenlenmesi
PRKCD	Protein Kinaz C delta	Ser/Thr kinaz; hücre ölümü; TLR/NF κ B sinyal modülasyonu	Apoptoz; NF κ B; TLR bağlantılı immün sinyal	İmmün yanıtı düzenleyen sinyal yolları; innate immün yanıt
RRAS	R Ras (küçük GTPaz)	Integrin aktivasyonu; adezyon/göç; PI3K/AKT ve MAPK çıktıları	Prenilasyon/RAS; adezyon/göç; anjiyogenez	— (doğrudan immün GO sınıfı yok; lökosit adezyonu/göç üzerinde bağlamsal etki)
CYBB	Sitokrom b 245 ağır zinciri (NOX2)	NADPH oksidaz; ROS üretimi; mikrobiyal öldürme	Innate immünite; NF κ B/PKC; ferroptoz/redoks	Myeloid aktivasyon; NADPH oksidaz montajı; immün efektör süreç

Tablo 4. Aday hedef proteinler ve fonksiyonları

P-05 PTCH1 Genetik Spektrumuna Katkı: Novel Varyant ve Klinik Bulgularla Olgu Sunumu

Hatice Sarac¹, Alperen Fettahlıoğlu¹

¹ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: PTCH1 geni, Hedgehog sinyal yolunun temel düzenleyicilerinden biridir ve bu gendeki patojenik varyantlar Gorlin sendromu (bazal hücreli nevüs sendromu tip 1) başta olmak üzere çeşitli konjenital anomalilerle ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, PTCH1 geninde daha önce literatürde tanımlanmamış novel bir varyant saptanan olguyu klinik bulgularıyla birlikte sunmayı amaçladık. **Olgu Sunumu:** 64 yaşında, erkek olgu multiple bazal hücreli karsinom nedeniyle ile polikliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenede kolda, yüzde ve sırtta yaygın bazal hücreli karsinom odakları mevcuttu. Beyin BT’de; dura mater, falks cerebri, koroid pleksuslar ve bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar izlendi. Moleküler genetik analizde PTCH1 geninde [NM_000264.5] referans dizisine göre c.2458dup, p.(Tyr820Leufs*9) şeklinde heterozigot novel varyant saptandı. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırıldı. **Bulgular:** Varyant, gnomAD ve ClinVar veri tabanlarında daha önce raporlanmamış olup, klinik ve radyolojik bulgular PTCH1 ilişkili fenotip ile uyumluydu. **Tartışma:** PTCH1 geninde tanımlanan bu novel varyant, literatürde bildirilmemiş olması nedeniyle mutasyon spektrumuna katkı sağlamaktadır. Genotip-fenotip ilişkisi açısından, olgumuzda saptanan bulgular varyantın klinik önemini desteklemektedir. Bu olgu, yeni varyantların klinik tablolarla birlikte değerlendirilmesinin, hem tanı koyma sürecine hem de hastalık spektrumunun genişletilmesine önemli katkılar sağladığını göstermektedir. **Sonuç:** PTCH1 geninde tanımlanan bu yeni varyant, hastanın klinik bulgularıyla birlikte ele alındığında olgunun literatüre katkı sağlayacak nitelikte olduğunu göstermektedir. Bu tür olgu sunumları, nadir hastalıkların genetik ve klinik spektrumunun daha iyi anlaşılmasına olanak tanımaktadır.

Anahtar Kelimeler: PTCH1, novel varyant , bazal hücreli karsinom, Gorlin sendromu

P-06 Kompleks Kromozom Anomalili Philadelphia Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemili Olgularda Sitogenetik, Moleküler ve İmmunfenotipleme Verilerinin Değerlendirilmesi: 9 Yıllık Hasta Profili ile Retrospektif Bir Çalışma

Esra Yankuncu¹, Gülleyla Kılıç¹, Emre Osmanbaşoğlu², Dicle Ballıkaya², Taner Tan³, Fatma Akar³, Banu Oflaz Sözmen⁴, Buse Çakır³, Tuba Akan⁵, Olga Meltem Akay⁶, Hülya Kayserili¹, Burhan Ferhanoğlu⁷

¹ Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji

³ Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

⁴ Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları/hematoloji Onkoloji

⁵ Koç Üniversitesi Hastanesi, Klinik Laboratuvar

⁶ Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Abd

⁷ Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Abd,

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoblastların kontrolsüz çoğalması ve birikmesiyle belirgin, B ya da T lenfoblastların malignitesidir. Heterojen genetik özelliklere sahip bu hematolojik malignitede saptanan yapısal ve sayısal kromozom anomalileri, tanı, prognoz ve hedefe yönelik tedavi seçiminde önemlidir. Philadelphia kromozomu pozitif ALL (Ph-pozitif ALL) olguları için standart tedavi, kemoterapi ile tirozin kinaz inhibitörü kombinasyonu olsa da, tedaviye düşük yanıt oranı ve yüksek nüks riski ile ilişkili ek sitogenetik anomalileri olan olguların tedavisi hakkındaki bilgiler yetersizdir. Çalışmamızda, Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne 2016 - 2025 yılları arasında ALL ön tanısıyla kemik iliği örneği gönderilen 122 olgunun interfaz floresan in situ hibridizasyon (iFISH) ve kromozom analizi verileri incelendi. Kompleks kromozom anomalisi (≥ 3 kromozom anomalisi) saptanan Ph-pozitif 9 ALL olgusunun sitogenetik, moleküler ve immünofenotipleme verileri değerlendirilerek, bütüncül yaklaşımın ALL sınıflandırmasına, prognoza ve tedavi seçimine etkisi araştırıldı. Yaşları 3-83 arasında değişen ve %63'ü erkek olan 122 ALL olgusundan 118'inde ALL paneli ile (cMYC, p16, BCR/ABL1, MLL, IGH, TEL/AML1, E2A, CEP4, CEP10 ve CEP17) iFISH ve 24-48 ve 72 saatlik kemik iliği hücre kültürlerinden kromozom analizi yapıldı. 4 olgunun yalnız iFISH ALL paneli değerlendirildi. Karyotip ve iFISH analizi değerlendirilen 116 olgunun 60'ında (%52) anormal karyotip saptandı. Sayısal anomali görülen 11 olgunun 7'sinde hiperdiploidi, 3'ünde near-tetraploidi ve 1'inde hipodiploidi saptandı. Yapısal anomali görülen 49 olgudan 23'ünde 1~2 anomali, 17'sinde Ph-negatif kompleks, 9'unda ise Ph-pozitif kompleks karyotip saptandı. iki olguda metafaz elde edilemedi. İmmünofenotipleme verilerine göre 9 olgudan 8'i pre B-ALL ve biri kortikal tip T-ALL tanısı almıştı. Ayrıca, 7 olgu P190 füzyon transkriptine sahipti. Yeni tanımlanan translokasyonlar [t(3p;12q)(p21;q24.1), t(3;4)(p21;q27), t(6;9)(q27;p24), t(7;16)(q11.2;q13), der(9)t(9;16)(p13;p11.2)] mevcuttu. Olguların tedavi protokolleri (Ewall, Turkall ve Gmall) ve allojenik kök hücre nakli sonuçları tartışılacaktır. Günümüzde kromozom analizi ile birlikte uygulanan FISH, yeni nesil dizileme ve SNP-array gibi ALL'de prognozu belirleyen ve tedaviyi yönlendiren altın standart testler, emek yoğun, zaman alıcı ve yüksek maliyetlidir. Yakın gelecekte bu yaklaşımın yerini yapısal kromozom anomalileri ile kopya sayısı değişikliklerini, yüksek sitogenetik çözünürlükte tek bir testte belirleyebilen optik genom haritalama yöntemine bırakması; yeni gen füzyonlarının ortaya çıkmasını sağlayarak ALL'nin daha doğru sınıflandırılmasına ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Anahtar Kelimeler: : Philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemi, kompleks karyotip, iFISH, immünofenotipleme, P190 füzyon transkripti

P-07 BCR-ABL Pozitif Varyant Translokasyonlu Bir Olgu: Klinik ve Moleküler Yaklaşım

Rashad Abdullayev¹, Esra Cengiz², Gökhan Ozan Çetin¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Denizli Devlet Hastanesi

Giriş: Kronik Myeloid Lösemi klonal hematopoetik kök hücre patolojisi olup hastalığın tanı, tedavi ve prognozunda BCR-ABL1 füzyon geni ayırt edici olarak öne çıkmaktadır. Klasik t(9;22) translokasyonu olarak tanımlanan Philadelphia kromozomu (Ph) vakaların büyük çoğunluğunda (%90) görülürken, Ph kromozomunun varyasyonları (vPh) ise daha nadir olarak (%5-10) bildirilmiştir. vPh kromozomları tek başına prognozu etkilememekle birlikte, bazı yayınlarda tirozin kinaz inhibitörlerine direnç oluşturduğu gösterilmiştir. Genel itibariyle tedaviye yanıt oranları klasik tiplerle benzer olup ek kromozomal anomaliler açısından sitogenetik izlem ve tedaviye yanıt açısından moleküler takip önerilmektedir. Olgu: 61 yaşında kadın hasta, dış merkezde trombositoz nedeniyle değerlendirilmiştir. Özgeçmişinde tiroid cerrahisi, kolesistektomi ve tonsilektomi mevcuttur. Fizik muayenede hepatosplenomegali olmaksızın karaciğer ve dalak boyutlarında artış saptanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz (14.630/μL) ve trombositoz (704.000/μL) mevcuttur. Kemik iliği biyopsisinde hipersellülarite, megakaryositlerde belirgin artış, granülositer seride hafif artış ve eritroid seride azalma izlenmiştir. Moleküler incelemede JAK2 V617F mutasyonu %0,78 oranında pozitif, kantitatif RT-PCR ile p210 BCR-ABL1 transkripti IS standardında sırasıyla %11,63 ve %6,74 olarak görülmüştür. Ayrıca yapılan FISH analizinde klasik translokasyondan farklı varyant (9;22) translokasyonu tespit edilmiştir. Hastaya imatinib tedavisi başlandı. İzleminde bazofili, eozinofili, eritrosit artışı ve trombositoz sebat ettiği görüldü. Tartışma ve Sonuç: vPh translokasyonlarının klinik seyir üzerine etkisi tartışmalı olmakla birlikte, birçok çalışmada klasik translokasyonla benzer yanıt profili bildirilmiştir. Hastamızda imatinib tedavisi başlanmış olup moleküler yanıtın yakın izlenmesi planlanmaktadır. Eşzamanlı JAK2 mutasyonu, nadir bir durum olup (%1–2) olası klonal gelişim açısından dikkat çekicidir. Bu olgu, varyant BCR-ABL translokasyonu ile birlikte JAK2 pozitifliğinin eşlik ettiği nadir bir tabloyu temsil etmekte, bu nedenle KML tanı ve izleminde ayrıntılı genetik incelemenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: KML, vPh, FISH

P-08 CTLA4 Germline ve JAK2 Somatik Varyant Birlikteliği: Bir Dual Tanı Olgusu

Ahmet Kablan¹, Atakan Deniz¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi

GİRİŞ CTLA4 self-toleransın ve immün homeostazın devamlılığında sorumlu negatif bir immün düzenleyicidir. CTLA4 geninde germline fonksiyon kaybı varyantları “Otoimmünite, immün yetmezlik ve lenfoproliferasyonla giden bağışıklık düzensizliği (IDAIL)” hastalığına neden olur. IDAIL hastalığı, esas olarak lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni, enteropati, interstisyel akciğer hastalığı, tekrarlayan enfeksiyonlar ve malignitelerle karakterizedir. Tanıda sıklıkla dizileme yöntemi kullanılır. Tedavide immünmodülasyon temel hedeftir. Edinsel JAK2 varyantı, myeloproliferatif neoplazmlarla ilişkilidir. Bu çalışmada amacımız, klinik tanısal amaçla uygulanan yeni nesil dizileme (NGS) analizinde rastlantısal olarak birlikte saptanan JAK2 varyantı olgusunu sunmaktır. **MATERYAL METOD** Hastanın periferik kan örneği izole edilerek elde edilen DNA’sı kullanılarak, Illumina NextSeq 2000 cihazında yeni nesil dizileme (YND) verileri elde edildi. Veriler, Sophia DDM platformu aracılığıyla analiz edildi ve tespit edilen varyantlar ACMG 2015 kriterlerine göre sınıflandırıldı. **BULGULAR** 57 yaşında aralarında akrabalık olmayan ebeveynlere sahip erkek hasta, 10 yıl önce, periyodik olarak tekrarlayan ve 2-3 gün süren diyare ve kusma şikayetiyle hastaneye başvurmuş. Hematolojik tetkiklerinde polisitemi ve eritrositoz saptanmış. O dönemde yapılan ek tetkiklerinde pituitar kitle ve sağ renal kortikal kist saptanmış. Hasta aynı dönemde hipofiz bağımlı Cushing tanısı almış. Hematolojik anormalliklerine yönelik yapılan PCR analizinde JAK2 geninde varyant saptanmamış. İlerleyen dönemde Graves tanısı alan hastanın, sağ gözünde tiroid oftalmopatisi görülmüş. Hasta 1 yıl önce tromboembolik inme geçirmiş. Hastanın geçirilmiş operasyonlarında pituitar kitle, inguinal herni ve farklı zamanlarda geçirilmiş bilateral orbita dekompresyon cerrahisi öyküsü varmış. Hastanın kız kardeşi 6 ay önce trombositoz öyküsüyle tarafımıza başvurmuş fakat rutin tetkiklerinde (JAK2, MPL vs) anlamlı değişim saptanmamış. Hastanın güncel başvurusunda, sebat eden trombositoz ($900 \times 10^9/L \uparrow$) ve eşlik eden immünofenotipik olaylar nedeniyle genetik tetkik planlandı. Yapılan NGS analizinde CTLA4 geninde daha önce sık bildirilmiş olan c.151C>Tp.(Arg51*) varyantı saptandı ve ACMG sınıflandırmasına göre patojenik olarak değerlendirildi. Hastada ayrıca JAK2 geninde V617F varyantı (%16 fraksiyon oranında) olduğu görüldü. **SONUÇ** Klinik bulgulara yönelik yapılan NGS analizlerinde tanısal amaç dışında klinik açıdan anlamlı olabilecek rastlantısal germline ve somatik değişiklikler saptanabilmektedir. IDAIL hastalığında trombositopeni görülürken, olgumuzda trombositoz görülmesi dikkat çekicidir. Genetik analizlerde rastlantısal varyantların klinik etkisini değerlendirmek tanısal açıdan önemlidir, vakanın bu açıdan ve hem germline hem somatik değişim içeren bir dual tanıya sahip olması sebebiyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CTLA, JAK2, trombositoz

P-09 BCR::ABL1 Pozitif ALL: Moleküler Test Sonuçlarında Uyuşmazlık – Olgu Sunumu

Mustafa Mert Aydın¹, Eren Kılınç¹, Hilal Özdemir¹, Ebru Yılmaz², Aslıhan Kiraz¹, Musa Karakürkçü²,
Munis Dünder¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Pediyatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

Hematolojik malignitelerde kullanılan genetik testler, tanı, prognostik sınıflama ve tedavi planlamasında temel bir rol üstlenmektedir. Akut lenfoblastik lösemide (ALL) BCR::ABL1 füzyonunun saptanması, tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisi ve nakil stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle kullanılan yöntemlerin güvenilirliği ve birbirini tamamlayıcı yönleri, hasta yönetiminde belirleyici olmaktadır. Sunulan olguda, relaps ALL tanısı olan 8 yaş 6 aylık erkek hastada yapılan moleküler incelemeler sırasında farklı yöntemlerden elde edilen sonuçlar arasında uyumsuzluk dikkat çekmiştir. Rutin RT-PCR analizlerinde BCR::ABL1 füzyonu negatif bulunurken, yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı füzyon panelinde aynı füzyon pozitif olarak rapor edilmiştir. Doğrulama amacıyla yinelenen RT-PCR sonucu da negatif saptanmıştır. Bu bulgu, yöntemlerin teknik farklılıkları nedeniyle zaman zaman farklı sonuçlar verebileceğini ortaya koymaktadır. RT-PCR, bilinen transkriptlerin hızlı ve güvenilir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlarken, NGS daha geniş bir füzyon spektrumunu aynı anda inceleyebilmektedir. Her iki yöntem de kendi güçlü yönleriyle tanısal sürece katkı sağlamaktadır. Bu vaka, özellikle hedefe yönelik tedavilerin önem kazandığı günümüzde, moleküler testlerin birbirini tamamlayıcı araçlar olduğunu vurgulamaktadır. Testler arasındaki uyumsuzluk, hasta yönetiminde tek bir yöntemle dayanmanın sınırlarını ortaya koymakta ve şüpheli durumlarda çoklu yöntem stratejisinin gerekliliğine işaret etmektedir. Sonuç olarak, malignitelerde tanısal doğruluk ve tedavi planlamasında en güvenilir yaklaşım, hasta kliniği ile uyumlu genetik test yöntemlerinin birlikte ve tamamlayıcı şekilde kullanılmasından geçmektedir. Bu olgu, klinik pratikte çoklu yöntem kullanımının önemini vurgulamakta ve genetik testlerin uyumlu değerlendirilmesinin hasta yönetimine olan katkısını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, BCR::ABL1, RT-PCR, NGS, moleküler tanı, tamamlayıcı yöntemler

P-10 Novel RAC2 Varyantı Saptanan Konjenital Nötropenili Bir Olgu

Mehmet Cemal Elmas¹, Ayça Aslanger¹

¹ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Novel RAC2 Varyantı Saptanan Konjenital Nötropenili Bir Olgu Mehmet Cemal Elmas¹, Ezgi Balkan², Volkan Karaman¹, Ayça Aslanger¹, Zehra Oya Uyguner¹ 1- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı 2- İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Arkaplan/Hedefler: Rho guanosa trifosfatazlar, RAC1, RAC2 ve RAC3, inaktif guanosa difosfat durumundan aktif guanosa trifosfat durumuna geçerek hücre fonksiyonları düzenler. RAC1 ve RAC3 yaygın olarak eksprese edilirken, RAC2 sadece hematopoietik hücrelerde eksprese edilir. RAC2, NADPH aktivasyonu ve f-aktin yeniden modellenmesi yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminde rol oynar. Aktin hücre iskeletinin yeniden modellenmesi ve hücre içi sinyal iletimi için kritik öneme sahip RAC2'deki patojenik varyantlar, yenidoğan döneminde başlangıç gösteren şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), lökosit adezyon defektine (LAD) benzeyen infantil nötrofilik bozukluk ve daha geç başlangıçlı kombine immün yetmezlik (CID) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgu sunumunda, polikliniğimize nötropeni ve tekrarlayan viral enfeksiyonlarla başvuran pediatrik bir olguda saptanan novel de novo bir RAC2 varyantını sunuyoruz. Materyal ve Metod: 2 yaş 11 aylık erkek olgu, polikliniğimize 2 yaştan itibaren tekrarlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenterit, ağır klinik seyirli Adenovirüs ve Influenza enfeksiyonları, EBV pozitifliği, nötropeni ve periferik yaymada litik nötrofiller nedeniyle tarafımıza başvurdu, Klinik Ekzom Dizileme (CES) uygulandı. Sonuç: RAC2 (NM_002872) geni ekzon 6'da heterozigot c.559C>T p.(Arg187Cys) varyantı saptandı. Ebeveynlerden yapılan segregasyon çalışmasında değişimin de novo olduğu gözlemlendi. Tartışma: Dominant ve resesif RAC2 mutasyonları, RAC2 fonksiyonlarını farklı şekilde bozarak bir dizi klinik fenotipe yol açar. Konstitüsyonel aktivite artışına sebep olan patojenik varyantlarda yaşamın ilk günlerinde bulgu veren retiküler disgenezi benzeri SCID görülür. Dominant negatif D57N değişimi Lökosit adezyon defekti benzeri infantil nötrofilik hastalığa sebep olurken, değişken stabiliteye sahip homozigot fonksiyon kaybı veya heterozigot aktive artışına sebep olan patojenik varyantlar ise 6 aydan sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı kombine immün yetmezlik tablosuna yol açmaktadır. Bulguların başlangıç zamanına dayanan bu klinik gruplandırmalar, değişime uğrayan RAC2 proteininin aktivitesine bağlı bir genotip-fenotip korelasyonu olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar, dominant negatif D57N ve homozigot fonksiyon kaybına sebep olan W56* patojenik varyantı hariç, bildirilen mutasyonların çoğu RAC2 aktivitesini artırmaktadır. Değişime uğramış RAC2 proteinin fonksiyonunu göstermek için farklı fonksiyonel testler kullanılmıştır. Sunduğumuz novel RAC2 varyantı, fonksiyonel çalışmaların tamamlanması durumunda, genotip-fenotip korelasyonunu genişletmesi beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: RAC2, konjenital nötropeni, immün yetmezlik

P-11 Germline Novel DDX41 Varyantı Saptanan İki Meme Kanseri Olgusu

Kübra Ates¹, İlhan Hacıbekiroğlu²

¹ Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: DDX41 geni, DEAD-box RNA helikazını kodlar ve özellikle miyeloproliferatif neoplazmlar ile akut myeloid lösemiye yakınlıkla ilişkilendirilir. Solid tümörlerdeki rolü ise net değildir. Sınırlı veriler, DDX41 varyantlarının daha geniş bir kanser spektrumuna katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, meme kanseri tanılı ve novel DDX41 varyantı taşıyan iki bağımsız olgu sunulmaktadır. Olgu Sunumu: Olgu 1; 60 yaşında olup 36 yaşında invaziv duktal karsinom tanısı almış bir kadındı. Ayrıca sistemik lupus eritematozis ve egzama tanısı ile takipliydi. Hastanın aile öyküsünde hematolojik kanser bulunmamaktaydı ancak bir kuzeninde meme kanseri öyküsü olduğu öğrenildi. Hedefe yönelik çalışılan kanser panel testinde DDX41 (NM_016222.4) geninde frameshift, olası patojenik, novel c.640dup; p.Thr214Asnfs*7 varyantı saptandı. Olgu 2; 62 yaşında olup 60 yaşında hormon reseptör pozitif ve HER2 negatif invaziv duktal karsinom tanısı almış bir kadındı. Olgunun abisinde lösemi öyküsü mevcuttu. Panel test analizinde frameshift, olası patojenik, novel c.1266_1267del; p.Tyr423Profs*35 varyantı tespit edildi. Ayrıca BRCA1 ve BRCA2 genlerine yönelik proplarla çalışılan MLPA testlerinde ilgili genlerde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Her iki hastada da hematolojik malignite ya da kemik iliği yetmezliğini düşündüren klinik veya laboratuvar bulgusu yoktu. Standart cerrahi ve adjuvan tedaviler uygulandı ve hastalar halen onkolojik ve hematolojik izlem altındadır. Tartışma: Bilinen meme kanseri predispozan genlerinde patojenik varyant saptanmayan iki olguda DDX41 varyantlarının gösterilmesi, bu genin yalnızca hematolojik malignitelerle değil, solid tümörlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllardaki kohort ve çok merkezli seriler, DDX41 taşıyıcılarında meme kanseri dahil solid tümörlerin bildirilebildiğini, ancak ilişkinin çoğunlukla gözlemsel düzeyde kaldığını göstermektedir. Güncel bazı çalışmalarda meme kanseri ilişkili çoklu gen panellerinde gen içeriğinin daraltılması önerilse de, çalışmadaki bulgular klasik predispozan genler dışındaki germline varyantların da dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca DDX41 taşıyıcılarının yalnızca meme kanseri nüksü açısından değil, geç başlangıçlı hematolojik maligniteler yönünden de uzun dönem izlem gerektirebileceği vurgulanmaktadır. Sonuç: Bu iki olgu, DDX41-ilişkili hastalık spektrumunun daha geniş olabileceğini ve DDX41 geninin meme kanserinde de rol oynayabileceğini düşündürmekte; literatürde bildirilen solid tümör eşliklerinin de bu olasılığı desteklediği, ancak nedenselliğin henüz gösterilemediği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, genin klinik önemini daha iyi tanımlamak ve taşıyıcılar için uygun tarama/izlem stratejileri geliştirmek amacıyla daha büyük, karşılaştırmalı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: DDX41, invazif meme kanseri, miyeloproliferatif neoplazm, novel varyant

P-12 B-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemide KIT Ekzon 11 Mutasyonu

Ayşe Nur Canal¹, Leyla Nur Yılmaz¹, Alper Özcan², Veysel Gök², Murat Erdoğan³, Aslıhan Kiraz¹,
Munis Dünder¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

³ Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri Şehir Hastanesi

Akut lenfoblastik lösemi, erken lenfoid öncü hücrelerin proliferasyonuna ve normal hematopoietik hücrelerin yerini aldığı kemik iliğinin malign klonal bir hastalığıdır. Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağıının en sık görülen malignitesidir ve genetik heterojenitesi nedeniyle prognoz ve tedavi yanıtı büyük ölçüde moleküler belirteçlere bağlıdır. Özellikle B-hücreli akut lenfoblastik lösemide immünofenotipik ve genetik belirteçler; tanı, risk sınıflaması ve hedefe yönelik tedaviler açısından önemlidir. KIT proto-onkogeni (CD117), hematopoetik progenitör hücrelerde eksprese edilen bir reseptör tirozin kinaz olup; hematopoiez, melanogenez ve gametogenez gibi temel biyolojik süreçlerde kritik rol oynamaktadır. KIT’in anormal aktivasyonu ise gastrointestinal stromal tümörler, mastositoz, akut miyeloid lösemi ve çeşitli solid tümörlerin patogeneğinde rol oynamaktadır. Dokuz yaşında erkek hasta, tekrarlayan ateş, iştahsızlık ve bacak ağrıları şikâyetleri ile başvurmuştur. Yapılan periferik kan incelemesinde trombositopeni saptanmıştır. Akım sitometri sonucunda CD10 pozitif B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı konulmuştur. Klinik izlem sürecinde mollusum contagiosum enfeksiyonu gelişmiştir. Fizik muayenede sırtta basmakla solmayan peteşiler izlenmiştir. Sitogenetik incelemede t(9;22) ve t(12;21) translokasyonları negatif bulunmuştur. Hastadan çalışılan tüm ekzom dizileme analizi sonucunda KIT geninde (NM_000222.2) ekzon 11 bölgesinde c.1711A>C (p.Ile571Leu) heterozigot varyant saptanmıştır. Sanger dizileme yöntemi ile yapılan aile segregasyon analizinde aynı varyant babada heterozigot olarak gösterilmiş, annede ise normal dizilim izlenmiştir. KIT geni ekzon 11 mutasyonları, jukstamembran bölgedeki otoinhibisyonun bozulmasına yol açarak reseptör aktivasyonuna neden olmaktadır ve farklı malignitelerde patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. KIT geni ekzon 11 mutasyonları, akut miyeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümörler, germ hücreli tümörler ve çeşitli solid tümörlerde rapor edilmiştir. Buna karşın, akut lenfoblastik lösemi olgularında KIT mutasyonları son derece nadir bildirilmiştir ve mevcut veriler ışığında prognostik değeri tam olarak ortaya konulamamıştır. Olgumuzda saptanan c.1711A>C (p.Ile571Leu) varyantı, akut lenfoblastik lösemide KIT geni ekzon 11 mutasyonlarının nadirliği nedeniyle dikkat çekici bulunmuş ve potansiyel bir moleküler biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Bu ilişkinin klinik öneminin aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta serilerine ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bulgularımızın, bu yönüyle güncel literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, B-hücreli ALL, KIT, ekzon 11, p.Ile571Leu

P-13 Demir Eksikliği Anemisi ve Sendromik Görünüm ile Başvuran Bir Olguda 2q37 Delesyon Sendromu Tanısı: Hematogenetik Yaklaşımın Önemi

Gülin Yılmaz¹, Hilal Gölcür¹, Zeynep Canan Özdemir², Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Anabilim Dalı

Hematoloji pratiğinde, anemi ile başvuran olgularda eşlik eden dismorfik özellikler ve multisistem anomalilerin değerlendirilmesi, tanı sürecinde hematogenetik yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır. Bu bildiride, daha önce bildirilmemiş hematolojik bulguların eşlik ettiği nadir bir sendrom tanısı alan bir hastamızda tanıya giden süreç ayrıntılı olarak aktarılması amaçlanmıştır. 14 yaşında erkek hasta, demire yanıtız demir eksikliği anemisi, atnalı böbrek ve bilişsel gerilik olması nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğine başvurmuştur. Anamnezinde neonatal sarılık nedeniyle yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü, tekrarlayan demir tedavilerine kısmi yanıt ile seyreden kronik anemi, motor ve dil gelişiminde belirgin gecikme ve okul başarısında düşüklük mevcuttu. Fizik muayenede boy (-0,51 SD) ve kilo (+0,34 SD), baş çevresi ise (+1,98 SD) olarak değerlendirilmiş olup bilateral 4. ve 5. metakarp kısalığı, pektus ekskavatum, X bacak deformitesi ve dismorfik yüz görünümü saptandı. Pedigrisinde ebeveynlerin aynı köyden olduğu, ancak ailede benzer öykü bulunmadığı öğrenildi. Hastada öncelikli olarak Fanconi anemisinin dışlanması amacıyla yapılan diepoksibütan (DEB) testi normal (kırık/hücre <1) olarak bulundu. Tüm ekzom dizileme (WES) analizinde tespit edilen SLC11A2 genindeki heterozigot c.1575+4A>C varyantı raporlandı ancak klinik olarak anlamlı bulunmadı. Tanısal sürecin devamında yapılan mikrodizin analizinde ise 2q37.3 bölgesinde yaklaşık 4.6 Mb büyüklüğünde delesyon saptandı ve hastaya “Brachydactyly-Mental Retardation (BDMR) sendromu” tanısı kondu. BDMR sendromu, nadir görülen otozomal dominant bir bozukluk olup; brakidaktili, bilişsel gerilik, dismorfik yüz bulguları ve böbrek anomalileri ile karakterizedir. Patogeneizde HDAC4 geninin delesyonu kritik rol oynamaktadır. Literatürde hematolojik bulguların BDMR sendromunda oldukça nadir tanımlandığı bilinmektedir. Bu nedenle, olgumuzda demire dirençli demir eksikliği anemisinin başvuru nedeni olması, sendromun fenotipik çeşitliliğini göstermesi açısından özgünlük arz etmektedir. Bu vaka, anemi ile takipli olup, sendromik fenotip gösteren ve ileri genetik inceleme ile BDMR tanısı alan nadir bir örnektir. Bulgular, hematogenetik yaklaşımın önemini ve hematolojik bulgularla seyreden sendromik olgularda mikrodizin analizinin ayırıcı tanıdaki değerini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: BDMR sendromu, 2q37 delesyonu, sendromik görünüm, anemi, mikrodizi

P-14 Trombositopeni Abscent Radius(TAR) Sendromuna Tanısal Yaklaşım: Bir Olgu Sunumu

Taha Mustafa Solmaz¹, Esra Kılıç², Büşranur Çavdarlı¹, Nesrin Taş³, C.nur Semerci Gündüz¹

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastahanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

² Ankara Bilkent Şehir Hastahanesi, Çocuk Genetik Kliniği

³ Ankara Bilkent Şehir Hastahanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği

Giriş/Arka Plan: Trombositopeni-absent-radius(TAR) sendromu; hemogram anormallikleri ve radius hipoplazisi/aplazisi ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir bir genetik hastalıktır. Hastalığın insidansı 1:200.000–1:100.000 canlı doğum arasında değişmektedir. Tanı, RBM8A geninin bir allelinde null varyant, diğer allelinde ise hipomorfik bir varyantın birlikte saptanması ile konulmaktadır. Varyantların yaklaşık %48’i CNV(kopya-sayısı-değişikliği) analizi ile yaklaşık %49’u dizileme ile tespit edilir. Tanıda öncelikli olarak null varyanta yönelik delesyon/duplikasyon analizi yapılması önerilmektedir. Klinik bulgular sıklık sırasına göre ekstremitte anomalileri(%100), trombositopeni(%96), gastrointestinal bulgular(%26), genitoüriner(%24) ve kardiyak(%17) anomaliler olarak bildirilmektedir. Üst ekstremitte anomalileri çoğunlukla radiusun yokluğu şeklinde olup, ulna, humerus ve skapulaya kadar uzanabilen çeşitli hipoplaziler de eşlik edebilir. Olguların yaklaşık yarısında alt ekstremiteler de etkilenmektedir. Trombositopeni doğumsal olabileceği gibi yaşamın ilk haftalarında da ortaya çıkabilir. Diğer sistem bulguları olarak; inek sütü allerjisi, kardiyak septal defektler, hidronefroz ve atnalı böbrek raporlanmıştır. Materyal ve Yöntem Olgumuz, prenatal dönemde radius aplazisi ve intrauterin gelişme geriliği(SGA) ile takip edilen, 15 aylık erkek hastadır. Doğumda trombositopeni ve radius aplazisinin saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiştir. Hasta; G2P3 bir annenin ikinci gebeliğinden, sezaryen ile 1900 gram olarak doğan ikiz eşidir. Aile öyküsünde ebeveynler arasında akrabalık bulunmamakta, TAR sendromlu başka bir birey bulunmamaktadır. Fizik muayenede hipospadias, sol radius aplazisi, sol elde simian çizgisi, basık nazal kök ve evert kulaklar dikkati çekmiştir. Tam kan sayımında trombositopeni, anemi saptanmıştır. TAR sendromu ön tanısıyla öncelikle moleküler karyotipleme testi yapılmıştır. Sonuçlar Moleküler karyotipleme analizinde 1q21.1 bölgesinde 961 kilobaz büyüklüğünde heterozigot delesyon tespit edilmiştir. Bu bölgede hastalığın etiyopatogenezinden sorumlu olan RBM8A geni yer almaktadır. Ardından yapılan dizilemede; bilinen varyantların tespiti için ham veri incelenmiş ve patogeneze sorumlu RBM8A(NM_005105.5)c.67+32G>C homozigot patojenik varyantı tanımlanmıştır. Tartışma TAR sendromu, karakteristik klinik bulgularına rağmen, ayırıcı tanıda çeşitli genetik sendromlarla karışabilir. Özellikle Fanconi anemisi, Roberts-SC fokomeli sendromu(ESCO2), Rothmund-Thomson sendromu(RECQL4), Townes-Brocks sendromu(SALL1), Holt-Oram sendromu, VACTERL asosiyasyonu ve talidomid embriyopatisi gibi tablolar akla gelmelidir. Moleküler tanıda ilk basamakta CNV araştırılması önemlidir. Ancak RBM8A geninin diğer allelinde yer alan hipomorfik varyantın saptanabilmesi için bilinen intronik varyantlara yönelik ham dizi verisinin manuel olarak incelenmesi gerekebilir. Bu durum, TAR sendromu tanısında yüksek hassasiyetli ve intronik bölgeleri kapsayan genetik analizlerin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: TAR Sendromu, Moleküler Tanı, Birleşik Heterozigot

P-15 FLT3’te Çift Varyant, NPM1’de Tip B Mutasyon: Real-Time PCR ve NGS Bulgularının Karşılaştırıldığı Bir AML Olgusu

Mizgin Köprücü¹, **Emine Göktaş¹**, Sinan Demircioğlu¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik kök hücrelerin klonal proliferasyonu sonucu normal hematopoezin baskılanmasıyla seyreden, erişkinlerde en sık görülen akut lösemi türüdür. Güncel sınıflandırmalar (WHO 2022, ICC 2022), morfolojik ve immünofenotipik özelliklerin yanı sıra sitogenetik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesini esas almıştır. Bu kapsamda FLT3 ve NPM1 genlerinde saptanan tekrarlayan mutasyonlar, AML’nin genetik alt tiplerinin tanımlanması ve risk sınıflamasında önemli belirteçlerdir. FLT3-ITD mutasyonları yüksek nüks oranı ve olumsuz prognozla ilişkiliyken, NPM1 mutasyonları genellikle FLT3 varyantlarıyla birlikte görülür ve bu kombinasyon prognostik sınıflamada belirleyicidir. Yirmi yaşında kadın hasta, pansitopeni saptanması üzerine AML ön tanısıyla Tıbbi Genetik Polikliniği’ne yönlendirilmiştir. Hızlı sonuç vermek amacıyla hastadan alınan periferik kanda FLT3-ITD, FLT3-D835Y ve NPM1 (A, B, C, D) mutasyonları Real-Time PCR yöntemiyle analiz edilmiştir. İnceleme sonucunda FLT3-ITD bölgesinde çift pik paterni gözlenmiş, olası analitik hatayı dışlamak amacıyla test tekrarlanmış ve aynı sonuç elde edilmiştir. FLT3-D835Y ve NPM1 mutasyonları ise saptanmamıştır. Eş zamanlı; FLT3, NPM1 ve AML etyolojisinde rol alan diğer genleri değerlendirmek amacıyla hastadan alınan kemik iliği örneğinden yeni nesil dizileme (NGS) analizi yapılmıştır. NGS sonucunda FLT3 geninde iki ayrı varyant ve NPM1 geninde %40 allel fraksiyonuna sahip Tip B varyantı saptanmıştır. Her üç varyant da ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır. NGS doğrulaması, Real-Time PCR analizinde gözlenen FLT3 çift pik paterninin iki ayrı varyanta karşılık geldiğini ortaya koymuştur. Bu durum, NGS’in Real-Time PCR’ye göre daha yüksek duyarlılık sağladığını göstermektedir. Ayrıca periferik kanda saptanamayan NPM1 Tip B varyantının yalnızca kemik iliği dokusunda pozitif bulunması, doku türünün mutasyon tespiti açısından kritik önemini ortaya koymaktadır. FLT3 ve NPM1 mutasyonlarının birlikte değerlendirilmesi, AML’nin tanısal doğruluğu ve prognostik sınıflamasında kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: AML, FLT3, NPM1, Real-Time PCR, NGS

P-16 Akut Lenfoblastik Lösemi ve Yaygın Değişken Immun Yetmezlik Birlikteliği; Germline IKZF1 Varyasyonlu Olgu

Mustafa Yılmaz¹, Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Oğuzhan Demir¹, Tuna Apuhan¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: IKZF1 geni, lenfosit gelişiminde önemli bir rol üstlenen transkripsiyon faktörü IKAROS’u kodlar. Bu genin heterozigot patojenik varyasyonları “Immunodeficiency, common variable, 13, OMIM: [616873]” ile ilişkilendirilmiştir. Gendeki varyasyonun konumuna bağlı olarak immun yetmezlik fenotipi hafif veya şiddetli olabilir. 2018 yılında Churchman ve arkadaşları tarafından IKZF1 kodlama bölgesi varyasyonları akut lenfoblastik lösemiye(ALL) yatkınlık oluşturduğuna dair ilk kanıtları sunmuş olup genom çapında ilişkilendirme çalışmaları bu gen ALL için yatkınlık lokusu olarak tanımlanmıştır. Lösemi riskine dair kesin bir genotip-fenotip ilişkisi henüz kurulmamıştır. **YÖNTEM:** Olgu klinik bulgular, fizik muayene ve aile ağacı analizi ile değerlendirilmiştir. Olgu ALL tanısını takiben konvansiyonel ve moleküler sitogenetik yöntemlerle değerlendirilmiş olup daha sonra primer immun yetmezlik ön tanısıyla genetik tanı amaçlı tüm ekzom dizileme planlanmış ve hastadan periferik kan örneği alınmıştır. Hastaya ait DNA periferik kandan standart prosedürle elde edilmiş ve Illumina NovaSeq ile dizilenmiştir. Bulunan varyasyon proband ve ebeveynlerde Sanger dizi analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** 4 yaşında kız hasta; kilo kaybı ve boyun bölgesinde şişlikler olması nedeniyle çocuk hematoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmamıştı. Yapılan tetkiklerinde B-ALL tanısı alan hastanın yapılan sitogenetik çalışmalarında patolojik bir bulguya rastlanmadı. 3 yıl süren tedavi sonrası remisyona giren hastanın kontrol amaçlı yönlendirildiği çocuk alerji ve immünoloji bölümünde yapılan tetkiklerinde immunglobulin düzeyleri yaşına göre -2 standart deviyasyonun altında saptandı. Aşı yanıtları da yetersiz olan hasta primer immun yetmezliğe bağlı sekonder malignite şüphesiyle tarafımıza yönlendirildi. Yapılan tüm ekzom dizilime testi sonucunda IKZF1 geninde heterozigot (NM_006060.68) c.236C>T (p.A79V) saptandı. Saptanan varyasyon ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırıldı. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** ETV6, PAX5, IKZF1 gibi lenfosit matürasyonunda rol alan genler ALL yatkınlık genleri olarak bilinmektedir. ALL tanısı alan olgularda sitogenetik çalışmalar rutin tetkiklerin bir parçası olup tedavi ve prognozu etkiler. IKZF1 somatik varyasyonları(delesyonları) lokus spesifik problemlerle çalışılmakta olup Ph(-) ALL olgularında kötü prognoz ve yüksek relaps riski ile ilişkilidir. Gene ait somatik varyasyonlar daha çok delesyon şeklinde olup, germline varyantlar çoğunlukla nokta varyasyonlar şeklindedir. Olgumuzda germline IKZF1 varyasyonu saptanmış olup CVID 13 fenotipinde ALL yatkınlığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: IKZF1

P-17 Novel MEN1 Varyanti ile Tanı Konan Multiple Endokrin Neoplazili Bir Aile

Etkin Özkan¹, Mehmet Kocabey¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: Multipl Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN1), otozomal dominant kalıtım gösteren, nadir bir tümör predispozisyon sendromudur. Hastalık prevalansı 1/10.000–1/100.000 arasındadır. 11. kromozomda lokalize, tümör baskılayıcı menin proteinini üreten MEN1 geninde meydana gelen germline varyantlara bağlı gelişir. En sık bulguları paratiroid adenomları/hiperplazisi, gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler ve hipofiz adenomlarıdır. Hastaların %90 kadarında etkilenmiş ebeveyn öyküsü mevcuttur. Bu nedenle moleküler genetik inceleme erken tanı ve komplikasyonların önlenmesi açısından kritik rol oynar. **OLGU SUNUMU:** Otuz beş yaş kadın indeks vaka paratiroid hiperplazisi, hipofiz mikroadenomu, adrenal bezde mikroadenom saptanması ve aile öyküsü nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Anamnezinde 57 yaş annede 4. dekatta başlayan gastrit, kusma, poliüri, polidipsi, kanstipasyon şikayetleri mevcuttu. Annesine yapılan tetkiklerle endoskopide multiple iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve mide ülserleri, hipofiz adenomu ve paratiroid hiperplazisi, hiperkalsemiye sekonder nefrokalsinozis ve kronik böbrek yetmezliği bulguları ile MEN1 klinik tanısı olduğu öğrenildi. Ayrıca akciğerde atipik karsinoid tümör sebebiyle takipteydi. İndekste annesindekilere benzer gastrinomaya sekonder mide ülserleri veya hiperkalsemi semptomları bulunmamakta idi. Subklinik kortizol yüksekliği ve kalsiyum yüksekliği mevcut olup subtotal paratiroidektomi öyküsü mevcuttu. İndekste yapılan MEN1 gen analizinde MEN1 geni ikinci ekzonunda klinik önemi bilinmeyen c.43T>C, p.Ser15Pro varyantı saptandı. In silico programlarda (Revel 0.72, AlphaMissense 0.991, MetaLR 0.96) hasar yapıcı etkisi olabileceği tespit edildi ve kliniğimizde segregasyon analizi gerçekleştirildi. **TARTIŞMA:** MEN1, ortalama 2. dekatta başlayan, penetransı yaşla doğru orantılı artan bir sendromdur. 50 yaşına kadar paratiroid hiperplazisi %100 oranda görülmektedir. Olgumuzda ve annesinde literatürle uyumlu olarak hiperkalsemi öyküsü mevcuttu. Bronşiyal karsinoid sıklığı MEN1 sendromunda 4.7%-6.6% olarak bildirilmekle birlikte olgumuzun annesinde mevcuttu. Ayrıca olgumuzda saptanan cushing sendromu, ACTH salgılayan hipofiz adenomları ve kortizol sentezleyen adrenal adenom kaynaklı olabilmekle birlikte nadir görülmektedir. Saptadığımız varyant literatürde daha önceden bildirilmemiştir. Segregasyon analizi ve klinik bulgular eşliğinde varyant patojenite sınıfı muhtemel patojenik olarak değerlendirildi. **SONUÇ:** Bu yeni varyantın raporlanması, klinik önemi bilinmeyen MEN1 varyantının yeniden sınıflandırılmasına katkı sağlamakta ve genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multiple endokrin neoplazi, genotip fenotip korelasyonu, yeni nesil dizileme paneli

P-18 Familial Adenomatöz Polipozisli Bir Olguda Saptanan Yeni Bir APC Varyantı

Sevval Toyran Çeker¹, Mehmet Kocabey¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

Familial adenomatöz polipozis (FAP), klasik veya attenüe formda ortaya çıkabilen bir kolorektal kanser predispozisyon sendromudur. Klasik formda kolektomi yapılmadığı takdirde kolorektal kanser gelişimi kaçınılmazdır; desmoid tümörler, adrenal lezyonlar ve diğer maligniteler gibi ekstrakolonik bulgular da görülebilmektedir. Tanı, APC geninde heterozigot germline patojenik varyantın gösterilmesi ile kesinleşir. Burada sunulan olgu polikliniğimize 2024’te başvuran 39 yaşında kadın hastadır. Ailede kolon kanseri öyküsü nedeniyle yapılan kolonoskopide yüzün üzerinde polip saptanması üzerine FAP ön tanısı ile 2011 yılında ileorektal anastomozlu total kolektomi uygulanmış ve histopatolojik olarak incelenen polipler düşük dereceli displazi ile uyumlu tubuler adenom olarak raporlanmıştır. O dönemden geçen 13 yıla rağmen olguya genetik test yapılmadığının görülmesi üzerine tetkik planlandı. Olgunun takiplerinde 2014 yılında karın ön duvarında desmoid tümör, 2019’da ise nonfonksiyone adrenal kitle gelişmiştir. Aile öyküsünde kolon, mide, meme kanseri ve desmoid tümör öyküsü olduğu öğrenildi. APC genini de içeren yeni nesil dizileme paneli sonucunda, literatürde daha önce tanımlanmamış 16. ekzonda muhtemel patojenik, novel, heterozigot c.4597_4598del değişimi saptandı. Bu varyantın çerçeve kaymasına yol açarak 3 aminoasit sonra stop kodonuna yol açtığı (p.Asn1533Trpfs*3) görüldü. Desmoid tümörler, FAP’li bireylerin yaklaşık %10–30’unda gelişmekte olup, literatürde APC geninin 3’ ucunda yer alan mutasyonların desmoid tümör gelişimi ile daha sık ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim olgumuzda saptanan varyant da genin 3’ ucuna yakın olup, literatürde tanımlanan bu yüksek riskli bölge ile uyumludur. Ayrıca literatürde, ameliyat sonrası kalan rektumun endoskopik olarak güvenilir biçimde izlenemediği durumlarda rektal kanser riski ortadan kalkmadığı için ileorektal anastomozlu total kolektominin ideal bir cerrahi seçenek olmadığı belirtilmektedir; bizim vakamız sorgulandığında hastanın düzenli kolonoskopik takibini yaptırmadığı öğrenilmiştir. NCCN kılavuzuna göre, bilinen patojenik APC varyantı taşıyan bireylerde, 10–15 yaşlarında başlanmak üzere yılda bir kez kolonoskopi ile tarama önerilmektedir. Ancak, olgunun 15 yaşındaki oğlunda henüz kolonoskopik değerlendirme yapılmamış olduğu öğrenildi. Bu durum genetik tanının erken konulması ve genetik danışmanın önemi açısından dikkat çekicidir. Olguya detaylı genetik danışmanlık verilmiş olup segregasyon analizi planlandı. Bu olgu ve novel varyantının raporlanması, FAP hastalığının kolonik ve ekstrakolonik heterojen klinik seyrini daha iyi anlamakta katkı sağlayacaktır. Genetik test uygulamada sıklıkla göz ardı edilebilmekte olup, hem tanının kesinleştirilmesi hem de risk altındaki aile bireylerinin taramasında kritik öneme sahip olduğu vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Familial adenomatöz polipozis, APC geni, novel varyant, desmoid tümör, kalıtsal kolorektal kanser sendromu

P-19 Multifokal Gastrointestinal Stromal Tümör ile Birlikte Seyreden NF1 Olgusunda Novel NF1 Varyantı

Yaren Bağ¹, Mehmet Kocabey¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Nörofibromatozis tip 1 (NF1), NF1 genindeki germline patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtmımlı bir nörokutanöz sendromdur. Klinik spektrum genellikle kutanöz nörofibromlar, café-au-lait makülleri, Lisch nodülleri, optik gliomlar ve iskelet displazilerini içerir. Periferik sinir kılıfı tümörleri sıklığı artmakla birlikte nadir olgularda gastrointestinal stromal tümör (GİST) varlığı da bildirilmiştir. Bu çalışmada, novel mutasyon saptanan bir NF1 olgusunda seyreden ciddi fenotipik tutulum ve GİST birlikteliği ele alınmıştır. Olgu: Elli dokuz yaşındaki kadın hasta, doğumdan itibaren mevcut olan ve progresif seyirli yüzlerce cilt lezyonu nedeniyle tarafımıza başvurdu. Fizik muayenede yaygın kutanöz nörofibromlar, çok sayıda café-au-lait makülü, bilateral Lisch nodülleri ve göz dibi bakısında Yasunari nodülleri saptandı. Olgunun 54 yaşında pankreas komşuluğunda, duodenum duvarı ve jejunum yerleşimli multifokal GİST odakları nedeniyle Whipple operasyonu öyküsü mevcuttu. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye bilateral optik sinir gliomu saptandı. Soy geçmişinde NF1 ile uyumlu fenotip bulunmazken, iki erkek kardeşinin kolon adenokarsinomu nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. Genetik danışmanlık sonrasında ailede kolon kanseri öyküsü de bulunması nedeniyle NF1 genini de içeren herediter kanser paneli uygulandı. Moleküler analiz sonucunda NF1 genininsekizinci ekzonunda novel, muhtemel patojenik, c.799del (p.Trp267GlyfsTer14) değişimi ve BRIP1 geninin 11. ekzonunda, patojenik, c.1495C>T (p.Gln499Ter) değişimi heterozigot olarak saptandı. Tartışma: Literatürde NF1 olgularında GİST görülme sıklığı nadir olup genellikle multifokal, ince bağırsak yerleşimli ve kadınlarda daha sık olarak bildirilmiştir ancak NF1 olgularında GİST gelişimiyle ilgili genotip-fenotip korelasyonu henüz kurulmamıştır. Ayrıca, NF1 genindeki mutasyonların lokalizasyonunun fenotipik bulgular üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda, genin 5' ucunda (ekzon 1–21) yer alan çerçeve kayması veya sonlanma kodonu oluşturan mutasyonların, optik gliom gelişme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastamızda sekizinci ekzonda saptanan çerçeve kayması oluşturan mutasyon ve mevcut bilateral optik sinir gliomu tanısı, bu genotip-fenotip korelasyonunu desteklemektedir. Sonuç: Bu bildiri ile, insanda en sık mutasyona uğrayan genlerden olan NF1 geni mutasyon spektrumu genişletilmiştir. Ağır fenotipik tutulum ve GİST varlığı genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca ikincil bulgu olarak BRIP1 geninde patojenik bir varyant tespit edilmiş olup aileye genetik danışma verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: BRIP1, NF1, gastrointestinal stromal tümör, optik gliom, novel, NGS

P-20 Von Hippel–Lindau Sendromunda Genotip–Fenotip Sınırlarını Gösteren İki Olgu

Rıdvan Savaş¹, Beyza Örs¹, Aydan Mengübaşı Erbaş¹, Esin Oktay¹, Merve Turan¹, Zehra Manav Yiğit¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Giriş: Von Hippel-Lindau sendromu (VHLS); hemanjiyoblastomlar, renal kistler, berrak hücreli renal hücreli karsinom (ccRCC), feokromositoma/paraganglioma, pankreatik kistler ve nöroendokrin tümörler gibi çoklu organlarda benign ve malign tümörler ile karakterize, otozomal dominant kalıtım paternine sahip hereditör kanser sendromlarından biridir. En sık mortalite nedeni ccRCC’dir. VHL genindeki patojenik varyantların çoğu tek nükleotid değişimleridir; delesyon/duplikasyonlar yaklaşık %10 oranındadır. Vakaların %80’i ailesel, %20’si de novo kaynaklıdır. Aynı patojenik varyant taşıyan bireyler arasında klinik şiddette değişkenlik gözlenebilmektedir. Olgu Sunumu Olgu 1: Halsizlik şikayetiyle başvuran 47 yaş erkek olguda tam kan hemogramda anemi, bilgisayarlı tomografide sol böbrekte şüpheli lezyon saptandı; renal biyopsi ccRCC ile uyumluydu. Özgeçmişinde feokromositoma ve kranial hemanjiyoblastom, soygeçmişinde beta talasemi, hemanjiyoblastom ve karaciğer malignitesi mevcuttu. VHLS ön tanısıyla tarafımıza konsülte edilen olgudan klinik ekzom dizileme (CES) çalışıldı. Kopya sayısı değişikliği (CNV) analizinde VHL geni ekzon 1–3 yüksek güvenilirlikte tek kopya olarak izlendi. VHL geni delesyon-duplikasyon analizi sonucunda tüm gen heterozigot delesyonu doğrulandı. Olgu 2: On yıl önce baş ağrısı nedeniyle tetkik edilirken serebellar hemanjiyoblastom saptanan, daha sonra yineleyen baş ağrıları ve serebellar lezyonlar nedeniyle yönlendirilen 42 yaş erkek olgunun soygeçmişinde özellik bulunmamaktaydı. Hereditör kanser paneli çalışılan olguda, VHL geninde literatürde ve veritabanlarında daha önce bildirilmeyen novel p.(Val137Ilefs*8) varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Varyant ACMG kriterlerine göre “muhtemel patojenik” olarak değerlendirildi. Varyant konfirmasyonu için Sanger dizileme planlandı. Tartışma: Olgularımız, VHLS’de genotip–fenotip ilişkisinin yol gösterici olsa da mutlak belirleyici olmadığını gösterir. Olgu 1’de feokromositoma, kranial hemanjiyoblastom ve ccRCC birlikteliği klinik olarak Tip 2B’yi düşündürür; oysa VHL tüm gen delesyonu tipik olarak Tip 1 ile ilişkilidir. Bu uyumsuzluk, delesyon sınırları, modifiye edici genetik/epigenetik etmenler ve yaşa bağlı penetrans ile açıklanabilir. Olgu 2’deki frameshift varyant klasik olarak Tip 1 ile uyumludur; feokromositoma yokluğu bunu destekler. Bununla birlikte, değişken ifade ve zamanla gelişebilecek organ tutulumu olasılığı nedeniyle standart VHLS izlemi sürdürülmelidir. Sonuç: Olgu 1’de tüm gen delesyonuna karşın Tip 2B’ye benzeyen fenotip; delesyon sınırları, modifiye edici etmenler ve yaşa bağlı penetransın etkisini düşündürebilir. Olgu 2’deki frameshift varyant Tip 1 ile uyumlu olmakla birlikte, değişken ifade nedeniyle standart organ bazlı izlem gereklidir. Sonuç olarak, moleküler doğrulama segregasyon ve kişiselleştirilmiş takip indeks olgu ve aile yönetiminde esastır.

Anahtar Kelimeler: VHLS, frameshift, delesyon

P-21 IGH Constant Bölge Delesyonu Saptanan Bir KLL Olgusu

Süheyl Önal¹, Gökhan Ozan Çetin¹, Leyla Rezan Aydın¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), klonal B-hücrelerinin proliferasyonu ve birikimi ile karakterize edilen yavaş seyirli bir lenfoproliferatif bozukluk ve matür B-hücresi neoplazmıdır. Yetişkinlerde en sık rastlanan lösemi tipidir. Hastalık genellikle ileri yaşlarda görülür. Ortalama görülme yaşı 67-72 arasındadır. KLL tanısı, genel olarak periferik kan yayması, kan sayımı ve dolaşımdaki B-lenfositlerin immünofenotiplenmesi ile konulmaktadır. IGH genini içeren interstisyel 14q32 delesyonları, kronik lenfositik lösemide nadir görülen olaylardır ve hastaların %5'ten daha azında görülmektedir. Bugüne kadar klinik etkileri ve moleküler temelleri henüz tam olarak bilinmemektedir. IGH'nin 3' ucunun delesyonu IGH constant bölgesinin sentromerik tarafındaki delesyonu ifade eder. del-3'IGH olarak adlandırılan bu spesifik tip delesyon, IGH geninin 3' ucundaki düzenleyici elementleri etkileyen bölgenin kaybını içerdiği ve genellikle yaklaşık 300 kb büyüklüğünde olduğu belirtilmiştir. Bu delesyon daha kısa ilk tedavi süresi (time to first treatment) ile ilişkilendirilmiştir. del-3'IGH KLL'leri belirgin bir mutasyonel profile sahiptir ve birden fazla moleküler yolun etkilendiği farklı birçok genetik değişikliğin birlikteliği ile karakterizedir. Burada KLL/SLL ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen ve yapılan FISH analizinde 14q32.3 bölgesinde IGH constant bölgesinin delesyonu saptadığımız hastayı sunuyoruz. Ellibir yaşında erkek hastanın KLL/SLL şüphesi ile yapılan kemik iliği biyopsisinde kemik iliğinde KLL/SLL infiltrasyonu ile uyumlu bulgular saptandı. Eş zamanlı kemik iliği biyopsi materyalinden yapılan FISH analizinde incelenen hücrelerin tamamında IGH constant bölgesinin delesyonu ile uyumlu görüntü gözlemlendi. del-3'IGH olan hastalarda eşlik eden diğer genetik değişikliklerin görülme ihtimalinden dolayı hastada yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile KLL paneli çalışılması planlandı. KLL'de daha nadir görülen bu değişikliğin bildirilerek literatüre katkı sağlamak ve tedavi, prognoza etkisinin değerlendirilebilmesine katkı sunmak amacıyla bu vakayı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, 14q32.2, del-3'IGH

P-22 SDHD Mutasyonuna Bağlı Herediter Paraganglioma Ailesi: Ebeveyn Kökenine Bağlı Penetrans ve Proaktif Tarama Gerekliliği

Sümevra Özbolat¹, Onur Büyükçakır², Yusuf Çorbacıoğlu³, Levent Yazıcıoğlu², Hatice Ilgın Ruhi¹

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

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Gaziantep Şehir Hastanesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Herediter Paraganglioma-feokromositoma (PGL/PCC) sendromları nadir görülen nöroendokrin tümörler olup; süksinat dehidrojenaz (SDH) kompleksi ve ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki varyantlardan kaynaklanır. Gelişen tümörler yaşamın herhangi bir döneminde hayatı tehdit eden akut veya kronik sorunlara yol açabilir¹. Bu yolaktaki SDHD mutasyonları ise parental seçilime bağlı değişken penetrans gösterir. Paternal geçişte tümör gelişim riskinin %40-50 arasında olması beklenirken; maternal geçişte çok nadir vakalar dışında kişilerin yaşam boyu tümör geliştirmesi beklenmemektedir². SDHD mutasyonlarında penetrans farklılığı; moleküler düzeyde kompleks II fonksiyon kaybı / pseudo-hipoksi mekanizmalarıyla açıklanabilmektedir³. Biz bu bildiride SDHD:c.209G>T varyantı taşıyan bir ailede üç kuşak boyunca yaptığımız değerlendirmeyi sunmaktayız. Yirmi sekiz yaşında iken boyunda gelişen glomus tümörü nedeniyle opere edilen probandda saptanan mutasyon paternal geçiş göstermektedir. Literatürde tümör gelişen az sayıda olguda maternal geçiş raporlanmıştır^{2,4}. Sunduğumuz ailede de aynı varyantı maternal yolla alan bireylerde şu ana kadar tümör saptanmamıştır. Bu bulgu, SDHD mutasyonlarında bilinen paternal “imprinting” modelinin klinik düzeyde korunduğunu göstermektedir. Sunulan ailede tümör gelişimi olmayan çocuk yaş grubundaki taşıyıcılar, düzenli tarama protokollerine dahil edilmişlerdir. Yaptığımız çalışmayla, saptadığımız varyantı taşıyan bireylerde erken penetrans riskini göz önüne alarak, çocuk ve genç yaşta proaktif taramanın önemini vurgulamaktayız. Bu aile çalışması, SDHD mutasyonlarının ebeveyn kökeninin belirlenmesinin hem klinik yönetim hem de genetik danışmanlık açısından önemli olduğunu göstermektedir. 1. Rednam, Surya P., et al. "Update on Tumor Surveillance for Children with Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes." *Clinical Cancer Research* (2025). 2. Bayley, Jean-Pierre, et al. "Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations." *BMC Medical Genetics* 15.1 (2014): 111. 3. Cascon, Alberto, and Mercedes Robledo. "Clinical and molecular markers guide the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1879.5 (2024): 189141. 4. Yeap, Phey M., et al. "Molecular analysis of pheochromocytoma after maternal transmission of SDHD mutation elucidates mechanism of parent-of-origin effect." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96.12 (2011): E2009-E2013. 5. Lussey-Lepoutre, Charlotte, et al. "Overview of recent guidelines and consensus statements on initial screening and management of phaeochromocytoma and paraganglioma in SDHx pathogenic variant carriers and patients." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 39.1 (2025): 101938.

Anahtar Kelimeler: SDHD Paternal İmprinting Değişken penetrans Proaktif Tarama

P-24 Pediatrik B-Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarının Prognoz ve Risk Sınıflandırmasında MLPA Yönteminin Önemi: Tek Merkez Deneyimi

Meltem Batıbay Kalaycı¹, Merve Kaysın¹, Mehmet Fatih Erbey², Gülçin Günden¹, Banu Oflaz Sözmen²,
Rejin Kebudi³, Gülleyla Kılıç¹, Serpil Eraslan¹

¹ Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

² Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

³ Amerikan Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

B-akut lenfoblastik lösemide (B-ALL) prognostik önemi bilinen bazı yapısal ve sayısal kromozomal anomalilerde kopya sayısı değişimleri (CNV) meydana gelmektedir. Sitogenetik yöntemler ile saptanamayan ve lösemnin gelişimi ve progresyonu ile ilişkilendirilen CNV’ler, moleküler düzeyde kantitatif analiz yöntemi olan çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemi ile belirlenebilmektedir. B-ALL’de CNV’lerin saptanması için standart of care (SoC) yöntem olarak kabul edilen MLPA ve ALL-spesifik MLPA prob kitleri kullanılmaktadır. Bu analizler ile ERG, IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A/2B ve Xp22.33/Yp11.31 genlerinin ilişkili bölgeleri incelenerek, B-ALL’de MRD-ilişkili kötü prognostik IKZF1plus profili tanımlanabilmektedir. IKZF1plus, ERG delesyonu olmadan IKZF1 delesyonuna ek olarak CDKN2A, CDKN2B, PAX5 veya PAR1 genlerinin delesyonunun eşlik etmesi durumudur. Son yıllarda, MLPA ile belirlenen değişimlerin pediatrik B-ALL risk skorlamasına önemli katkıları olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, KUH Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi’ne yönlendirilen pediatrik B-ALL hastalarında, sitogenetik incelemelere ek olarak, MLPA çalışılan hastalarda elde ettiğimiz verileri değerlendirerek prognoza olan katkısını incelemeyi hedefledik. 2020-2024 yılları arasında B-ALL ön tanısı ile merkezimize refere edilen 12 hastanın K3EDTA kemik iliğinden elde edilen DNA örneklerinde SALSA® MLPA® Probemix P335-ALL-IKZF1 ve P202-IKZF1-ERG MLPA çalışılması, karyotip/FISH analizleri ile eşzamanlı yapıldı. Elde edilen veriler Coffalyser.Net™ (MRC Holland, Amsterdam, Netherlands) programında analiz edildi. Yaş ortalaması 5±3 olan popülasyonumuzda üç (3) hastanın normal karyotipe (NK) sahip olduğu belirlendi. Tanı anında NK olan olguların birinde IKZF1plus delesyonu, bir diğerinde ise takip sırasında ETV6, MTA1 ve CRIP2 genlerinin delesyonu saptandı. Her birinde farklı kromozom anomalisi saptanan dokuz olgunun beşinde ek bulgu olarak IKZF1plus, P2RY8::CRLF2 ve/veya CDKN2A/2B delesyonu olduğu belirlendi. Sitogenetik sonuçları doğrultusunda standart risk sınıflandırmasında yer alan üç hastada IKZF1plus saptandı. IKZF1plus saptanan hastaların “yüksek risk” grubuna dahil edilmesi ile olguların %25’inde (n=3/12) MLPA yönteminin risk sınıflandırmasına katkısı olduğu görüldü. Ayrıca, iAMP21 ve i(Y)(p10) anomalisi saptanan hastalarda, karyotip analizi ile saptanması mümkün olmayan, P2RY8::CRLF2 füzyon geninin varlığı belirlendi. NK olan bir hastanın FISH analizinde iyi prognoz ile ilişkilendirilen ETV6::RUNX1 füzyon geni saptanmasına rağmen, MLPA analizinde kötü prognoza işaret eden CDKN2A/2B delesyonu belirlendi. Bu veriler, B-ALL hastalarının risk sınıflandırması ve prognozunda önemli yeri olduğunu gösteren MLPA’nın sitogenetik yöntemler ile eşzamanlı olarak çalışılması gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: B-ALL, MLPA, IKZF1, prognoz, CNV

P-25 Germline FANCA Varyantlarının Kansere Predispozisyonundaki Rolü

Elif Yılmaz Gülec¹, Mukaddes Feyza Baltacı¹, Diyar Sayıt¹, Emine Merve Aydın¹, Beyza Adaçoğlu¹

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi Genetik, Göztepe Prof.dr.süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

Giriş ve Amaç: FANCA (MIM*607139) homolog rekombinan tamir (HRR) yolağında rol alan ve aynı isimli proteini kodlayan bir genidir. Genin biallelik varyantları Fanconi anemisine (FA) yol açarken monoallelik varyantları ise HRR ilişkili maliniteler başta olmak üzere çeşitli malinitelere yatkınlık yaratmaktadır. Bu çalışmada çeşitli endikasyonlarla herediter kanser paneli analizi yapılan hastaların taranması ve FANCA geninde nadir VUS/ patojenik / muhtemel patojenik varyant saptanan olguların fenotipilerinin araştırılması planlandı. **Yöntem:** 2023–2025 yılları arasında Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik 2 polikliniğine başvuran 975 hastanın herediter kanser paneli sonuçları retrospektif olarak tarandı. Analizler, 60 genden oluşan Custom Hereditary Cancer (cHCS) kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Dizileme reaksiyonu Illumina NextSeq® sistemi ve uyumlu reaktif kitleri kullanılarak yapıldı. Çalışmaya yalnızca FANCA geninde VUS, patojenik veya muhtemel patojenik varyant saptanan ve diğer genlerde patojenik/muhtemel patojenik varyantı bulunmayan hastalar dahil edildi. **Bulgular:** Toplam 21 hastada FANCA varyantı tespit edildi. Bu olguların sekizi meme kanseri tanılıydı, ayrıca 8 olgunun kendisinde tanı olmaksızın birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü bulunmaktaydı. Bunun yanı sıra olguların ikisinde over kanseri, birinde mide kanseri, birinde renal hücreli karsinom ve birinde akciğer adenokarsinomu mevcuttu. Saptanan varyantların 18'i VUS, 2'si muhtemel patojenik ve 1'i patojenik olarak sınıflandırıldı. Muhtemel patojenik varyant taşıyan olguların birinde meme kanseri tanısı, diğerinde ise birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü vardı. Patojenik varyant saptanan olgunun birinci derece akrabasında da meme kanseri öyküsü mevcuttu. **Sonuç:** Serimiz, FANCA varyantları taşıyan olguların HRR yolağı ilişkili kanser spektrumu içinde (özellikle meme ve over kanseri) daha nadir olmakla birlikte belirgin bir yer tutmakta olduğunu fikrini desteklemektedir. Literatürde, FA ilişkili genlerin homolog rekombinasyon tamirinde kritik rolü ve bazı çalışmalarda monoallelik FANCA mutasyonlarının artmış kanser yüküyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, FANCM gibi diğer FA genlerinin meme kanseri predispozisyonundaki rolü kanıtlanmıştır. Bulgularımız, FANCA genindeki değişimlerin herediter meme/over kanseri değerlendirmelerinde dikkate alınması ve bu genin klinik öneminin daha geniş hasta serilerinde araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: FANCA, kanser, herediter kanser paneli

**P-26 Herediter Meme Over Kanseri: BRCA1/2 Genlerinde Somatik ve Germline Mutasyon Analizi
Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Zeynep Doğru Köseoğlu¹, Elçin Yüksel¹, Fatma Seca Giriş¹, **Ömer Faruk Karaçorlu¹**

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

kırıklarının onarımında görev alan ve genomik stabilitenin korunmasında önemli rol oynayan tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerdeki patojenik varyantlar, herediter meme ve over kanserlerinin gelişiminde önemli bir genetik yatkınlık oluşturur. BRCA1/2 analizleri, kalıtsal riskin belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi seçiminde klinik açıdan önem taşır. Bu çalışmada, meme kanseri tanılı hastalarda BRCA1/2 gen varyantlarının tümör dokusu ve EDTA’lı periferik kan örneklerinden elde edilen sonuçlarının karşılaştırılması ve iki yöntem arasındaki uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç veYöntem:2023–2025 yılları arasında, meme kanseri ön tanısı ile İstanbul Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’ne başvuran toplam 134 hasta (113 kadın, 21 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Parafin blok dokulardan ve EDTA’lı periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Doku analizleri Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Varyantlar OncoKB veri tabanı ve AMP kriterlerine(PMID: 27993330) göre sınıflandırılmıştır. EDTA’lı kan örneklerinden elde edilen veriler, insan genomu hg19 referansına göre analiz edilmiştir. Her iki testte de BRCA1/2 genleri hedeflenmiş, veriler ACMG(2023) standartlarına göre yorumlanmış ve hem doku hem kan örneği bulunan olgularda sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bulgular:Toplam 134 hastanın 113’ü kadın, 21’i erkektir. Kadın hastaların 18’inde BRCA1/2 pozitifliği saptanmıştır. Bu olguların 11’inde hem EDTA’lı periferik kan hem doku örneği çalışılmış; 7’sinde sonuçlar benzer, 4’ünde farklılık gözlenmiştir. Uyumsuz olguların üçünde EDTA’lı kan sonucu negatif, birinde ise farklı varyant tespit edilmiştir. BRCA1/2 açısından negatif olan 95 kadının 45’inde her iki örnek tipi çalışılmış; 44’ü benzer, birinde ise doku sonucu negatifken EDTA’lı kan sonucu pozitif bulunmuştur. Erkek hastalarda üç pozitif olgunun birinde, 18 negatif olgunun üçünde hem EDTA’lı kan hem doku örneği analiz edilmiştir ve sonuçlar benzer bulunmuştur. Bazı olgularda gözlenen bu farklılıkların, örnek tipi, DNA bütünlüğü veya tümör heterojenitesi gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sonuç:Elde edilen bulgular, BRCA1/2 gen analizlerinde EDTA’lı periferik kan ve doku örneklerinden elde edilen sonuçların bazı olgularda farklılık gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, örnek tipi, DNA bütünlüğü ve tümör heterojenitesi gibi biyolojik ve teknik faktörlerin analiz sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle genetik test sonuçlarının değerlendirilmesinde örnek türü, teknik sınırlılıklar ve klinik bulguların birlikte ele alınması önem taşımaktadır. Çalışmamız, germline ve somatik analizlerden elde edilen genetik verilerin karşılaştırmalı olarak incelenmesine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, BRCA2, Meme kanseri, Yeni Nesil Dizileme (NGS), Somatik/germline mutasyon karşılaştırma

P-27 Herediter Kanser Sendromlarında Genetik Danışmanlık Araştırmaları: Web of Science Veritabanına Dayalı Bir Bibliyometrik Analiz (2005–2025)

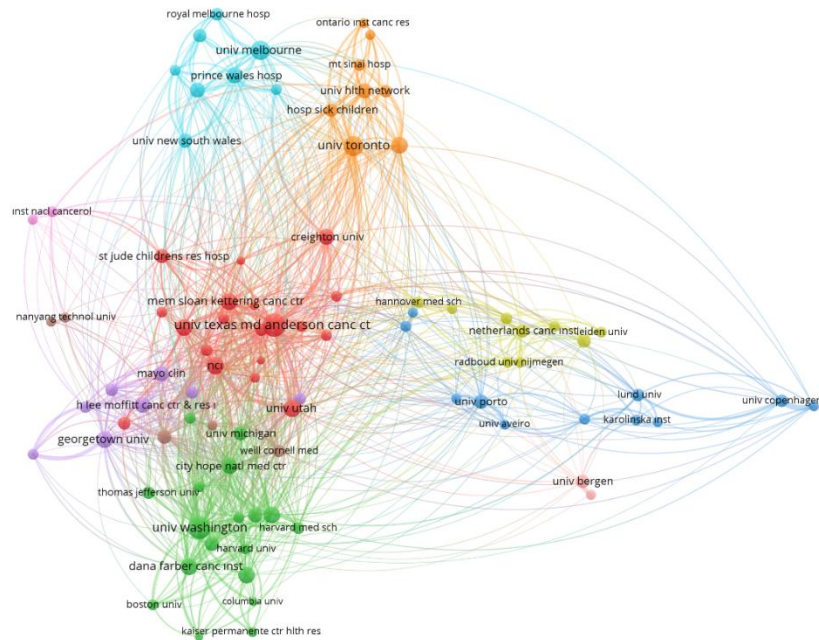
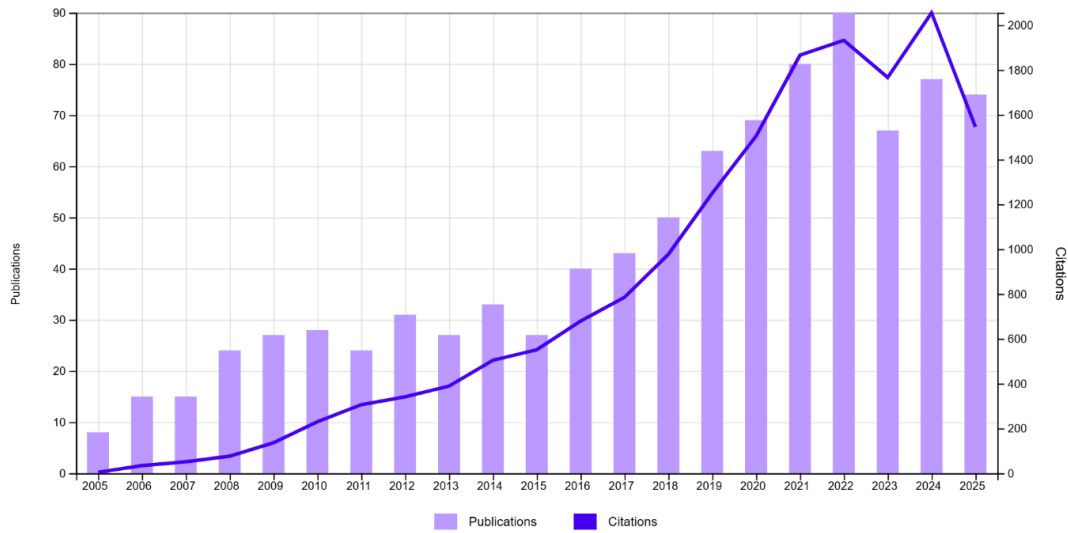
Fatma Betül Maden¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülün Çora¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

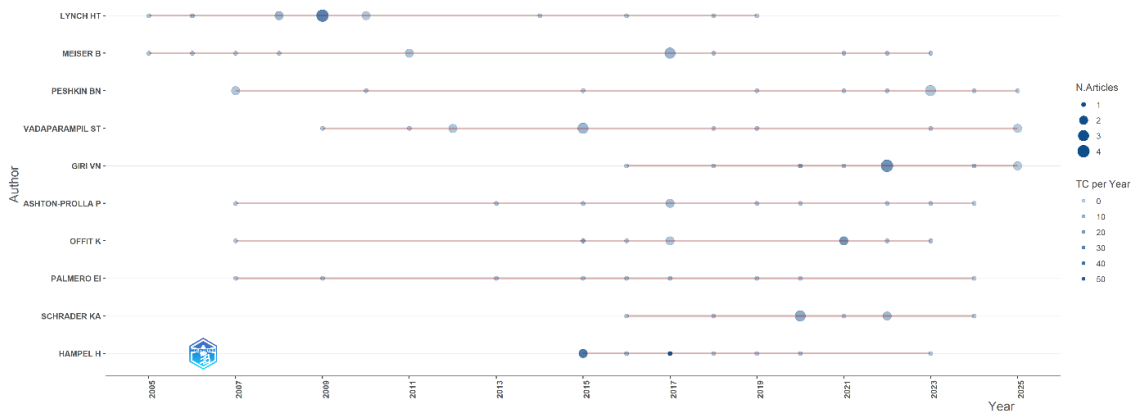
Giriş: Herediter Kanser Sendromları (HKS), tüm kanserlerin yaklaşık %5–10’unu oluşturan, belirli genlerdeki patojenik germine varyantlarla ilişkili kalıtsal bozukluklardır. Bu sendromlarda erken tanı ve genetik danışmanlık, bireysel risk yönetimi ve aile temelli önleme stratejileri açısından büyük önem taşır. Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojilerinin klinik uygulamaya entegrasyonu, HKS tanısında artışa ve genetik danışmanlık hizmetlerine olan gereksinimin belirgin şekilde yükselmesine yol açmıştır. Bu çalışma, HKS ve genetik danışmanlık alanında son yirmi yılda gerçekleşen bilimsel üretimi, küresel eğilimleri ve tematik dönüşümü bibliyometrik yöntemlerle değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Gereç ve Yöntem: Veriler, 15 Ağustos 2025 tarihinde Web of Science Core Collection (WoSCC) veri tabanından elde edilmiştir. Arama, herediter kanser sendromları ve genetik danışmanlık kavramlarını birleştiren anahtar kelimeler kullanılarak 1 Ocak 2005–15 Ağustos 2025 tarihleri arasında yayımlanan İngilizce makaleleri kapsamıştır. Analiz, Biblioshiny ve VOSviewer yazılımlarıyla gerçekleştirilmiş; üretkenlik, işbirlikleri ve tematik eğilimler değerlendirilmiştir. Bulgular: Toplam 912 yayın, 325 dergide ve 6678 yazarın katkısıyla üretilmiştir. Yıllık %12,5’lik büyüme oranıyla literatür istikrarlı biçimde artmış; 2022 yılı 90 yayınlı en üretken dönem olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri açık ara lider konumda olup, onu Kanada ve Avustralya izlemiştir. Kurumsal düzeyde University of Texas MD Anderson Cancer Center en üretken merkez, Journal of Genetic Counseling ise en fazla yayını yayımlayan dergi olmuştur. En üretken yazar, 14 yayınlı Henry T. Lynch olup, 2009 tarihli “Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications” başlıklı makalesi 553 atıfla alanın en etkili yayınıdır. Anahtar kelime analizi, araştırmaların üç ana temada toplandığını göstermektedir: klinik-genetik danışmanlık süreçleri, moleküler test ve risk belirleme yaklaşımları ile psikososyal-etik konular. Tematik evrim değerlendirmesi, erken dönemde davranışsal temaların ağırlıklı olduğunu, son yıllarda ise genetik test, varyant analizi ve iletişim süreçlerine odaklanıldığını ortaya koymuştur. Tartışma ve Sonuç: Bu çalışma, herediter kanser sendromlarında genetik danışmanlık alanındaki bilimsel üretimin son yirmi yılda istikrarlı bir artış gösterdiğini ve araştırma odağının teknolojik ilerlemelere paralel olarak değiştiğini göstermektedir. Bulgular, alanın tıbbi genetik, onkoloji ve psikososyal bilimlere bir araya getiren multidisipliner bir yapıya dönüştüğünü ve genetik bilginin yorumlanması ile iletişimi üzerine artan bir bilimsel ilgi bulunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Herediter kanser sendromları, Genetik danışmanlık, Bibliyometrik analiz

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”



Authors' Production over Time



P-28 NF2 Geninde Sinonim Varyantın Meningiom ve Schwannom ile Olası İlişkisi: Aile Temelli Bir Olgu Bildirimi

Duygu Arıcan Noroozi¹, Hamza Polat¹

¹ Sbü Gazi Yaşargil Eah Tıbbi Genetik Kliniği

NF2 Geninde Sinonim Varyantın Menenjiom ve Schwannom ile Olası İlişkisi: Aile Temelli Bir Olgu Bildirimi Giriş: Nörofibromin 2 (NF2) geni, 17 ekzonlu bir tümör supresör gen olup patojenik varyantları vestibüler schwannomatozis (Nörofibromatozis tip 2, NF2) sendromu ile ilişkilidir. Klinik tablo sıklıkla işitme kaybı, tinnitus ve denge bozukluklarıyla seyreder. Etkilenen bireylerde menenjiom, ependimom ve düşük dereceli astrositomlar da gelişebilmektedir. Olgu Sunumu: Kolon adenokarsinomu nedeniyle herediter kanser paneli çalışılan bir hastada NF2 geninde heterozigot c.675G>T (p.Gly225=) (rs1569295986) sinonim varyantı saptanmıştır. Bu varyant VUS (klinik önemi belirsiz) olarak sınıflandırılmış, popülasyon veritabanlarında (Exac) bulunmadığı, ClinVar’da tek bir VUS girdisine sahip olduğu görülmüştür. Saptanan varyant literatürde NF2 ilişkili olgularda daha önce bildirilmemiştir. Varyant değerlendirilirken aynı varyantın inhouse veritabanımızda işitme kaybı, menenjiom öyküsü olan bir hastada daha görüldüğü saptanmıştır. Aile öyküsü derinleştirildiğinde hastanın annesi (28 yaş) ve anneannesinin (50 yaş) beyin tümörü nedeniyle vefat ettiği, dayısında schwannom öyküsü bulunduğu ve dış merkezde yapılan genetik analizinde aynı varyantın saptandığı belirlenmiştir. Ayrıca öykü derinleştirildiğinde; merkezimizde aynı varyanta sahip olan menenjiom vakasının olgumuzla akraba olduğu ve aile içerisinde beyin tümörü ve işitme kaybı vakalarının bulunduğu tespit edilmiştir. Tüm aile bireyleri için segregasyon planlanmıştır. Tartışma: NF2 geninde saptanan c.675G>T (p.Gly225=) varyant, ekzon 7’nin son nükleotidinde yer almakta olup; splice bölgesini etkileyerek klinik tabloya neden olabileceği düşünülmektedir. İn siliko analiz programları da (SpliceAI: 0.75; dbcsSNV Ada: 1; dbcsSNV RF: 0.99) varyantın splice mekanizmasını bozabileceğini öngörmektedir. NF2 genindeki c.675G>T (p.Gly225=) sinonim varyantın ailede gözlenen menenjiom ve schwannom olgularıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu olgu, sinonim varyantların klinik değerlendirmede göz ardı edilmemesi ve genetik danışmanlık sırasında ayrıntılı aile öyküsünün önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: NF2 c.675G>T (p.Gly225=) sinonim varyant menenjiom schwannom

P-29 Konjenital Nötropeni Nedeniyle Tüm Ekzom Dizileme Yapılan Hastalarda Saptanan Varyantlar ve Hastaların Klinik-Moleküler Bulguları

Oğuzhan Demir¹, Nalan Yıldız², Gülizar Demir², Ayşenur Bahadır³, Erol Erduran³, Tuna Apuhan¹, Ayşe Sena Demiroğlu¹, Mustafa Yılmaz¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

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

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Allerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Nötrofiller, dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin yaklaşık %60'ını oluşturur ve patojenleri fagosite edip yok ederek doğuştan gelen bağışıklık sisteminde hayati bir rol oynar. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (ANC) 1500 hücre/ μ L'nin altında olması olarak tanımlanır. Bu sayının 500'ün altında olması ise ağır nötropeni olarak tanımlanmaktadır ve hayatı tehdit edebilecek enfeksiyonlara karşı ciddi bir risk oluşturmaktadır. Nötropeniye genetik rahatsızlıkların yanı sıra enfeksiyonlar, ilaçlar, mikrobelerin eksiklikleri, maternal-fetal faktörler, immünite ilişkili hastalıklar, hematolojik maligniteler neden olabilir. Nötropenin doğumdan hemen sonra başlaması ise konjenital nötropeni olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır konjenital nötropenin prevalansı 1 milyon doğumda 1-2'dir. Bu çalışmada 2020-2025 yılları arasında tüm ekzom dizileme yöntemi ile araştırılmış konjenital nötropeni hastalarından tanı almış 5 hastanın klinik, biyokimyasal ve moleküler genetik bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Hastalarda RAC2, CASP10, JAGN1, WAS ve HAX1 genlerinde patojenik varyantlar saptanmıştır. RAC2 geninin patojenik varyantları nötrofil kemotaksisini etkilemenin yanında lenfopeni veya lökositozla seyreden fenotiplere yol açabilmektedir. 1 hastamızda RAC2'de saptanan heterozigot muhtemel patojenik de novo novel varyant, hastanın lenfopeni ve konjenital nötropeni kliniğiyle uyumluydu. Diğer bir anemisi ve konjenital nötropenisi olan hastamızda saptanan CASP10 genindeki heterozigot novel muhtemel patojenik varyant; otoimmün lenfoproliferatif sendromun daha önce tanımlanan bulgularıyla uyumluydu. Ağır konjenital nötropeni fenotipiyle tanımlı JAGN1 geninde, literatürde tanımlı varyant bir hastamızda saptandı. Ağır konjenital nötropeni nedeniyle takipli diğer bir hastada WAS geninde hemizigot varyant saptandı. Varyantın in-siliko analizleri patojenik olabileceğini öngörmekteydi. Son olarak, ağır konjenital nötropeni ile takipli bir hastada, HAX1 geninde literatürde tanımlı 2 farklı patojenik varyant saptandı. Segregasyon sonucu bu varyantların bileşik heterozigot olduğu görüldü. Konjenital nötropeni, izole saptanabileceği gibi birçok nadir hastalığın komponenti olabilmektedir. Nötropeni hastalarının bir kısmında ise etiyolojik sebep bulunamamaktadır. Sunulan hastaların klinik ve moleküler bulguları, konjenital nötropeni kliniği ile başvuran hastaların izlemi yönünde literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: konjenital nötropeni, nötropeni

P-30 Myeloid NGS Paneli ile Saptanan Genetik Varyantların Hematolojik Malignite Tanılarıyla İlişkisi

Süheyla Emre¹, Beyza Adaçoğlu¹, Pınar Tıglioğlu², Filiz Özen³

¹ İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

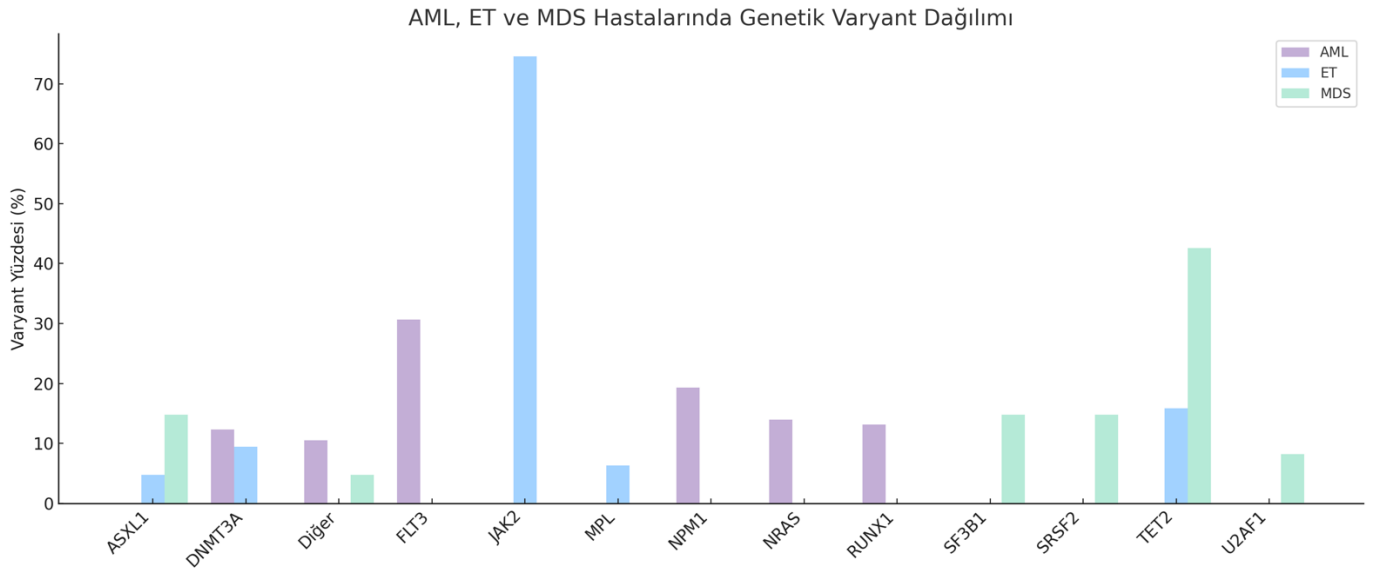
² İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

³ İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

Myeloid kökenli hematolojik maligniteler, genetik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Bu grupta saptanan somatik varyantlar, yalnızca tanıya değil, prognozun belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi kararlarının şekillendirilmesine de katkı sağlar. Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri, bu varyantların yüksek hassasiyetle tespitini mümkün kılarak klasik tanı algoritmalarını tamamlamaktadır. Çok sayıda klinik anlamlı geni eşzamanlı analiz edebilen myeloid NGS panelleri, moleküler sınıflama ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında önemli rol oynamaktadır. Kasım 2020–Eylül 2025 arasında kliniğimizde çalışılan 850 Myeloid NGS paneli örneğinden, klinik olarak anlamlı varyant saptanan 473 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Genetik analizler, 75 hedef geni içeren Archer® VariantPlex Myeloid kiti ile gerçekleştirilmiş; panel, SNV, indel, BCOR ve FLT3 internal tandem duplikasyon mutasyonları ,CNV ve füzyon tespiti sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Dizileme işlemi Illumina NextSeq550 ve NovaSeq6000 platformlarında yapılmış; veriler Archer Analysis yazılımı ile hg19 referans genomuna göre hizalanmış ve varyantlar AMP/ASCO/CAP kılavuzlarına göre sınıflandırılmıştır. Varyant pozitif hastaların en sık görülen tanıları akut miyeloid lösemi (AML) (%24,1), esansiyel trombositoz (ET) (%13,3) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) (%12,9) olarak saptanmıştır. AML hastalarında, en sık gözlenen varyantlar FLT3 (%30,7), NPM1 (%19,3), NRAS (%14,0), RUNX1 (%13,2) ve DNMT3A (%12,3) genlerinde bulunmuştur. ET tanılı hastalarda, en yüksek frekansta saptanan gen JAK2 olup hastaların %74,6’sında gözlenmiştir. Bunu TET2 (%15,9), DNMT3A (%9,5), MPL (%6,3) ve ASXL1 (%4,8) takip etmiştir. MDS tanılı olgular içinde en sık varyant TET2 (%42,6) olup, bunu SF3B1 (%14,8), SRSF2 (%14,8), ASXL1 (%14,8) ve U2AF1 (%8,2) takip etmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, myeloid kökenli hematolojik malignitelerde tanıya özgü genetik varyant profillerinin net biçimde ayırt edilebildiğini ve moleküler analizlerin klinik karar süreçlerine entegrasyonunun gerekliliğini ortaya koymaktadır. AML olgularında FLT3 mutasyon oranı (%30,7) literatürde bildirilen %25–30 aralığı ile yüksek düzeyde uyumlu bulunurken, NPM1 varyantı %19,3 ile daha düşük oranda saptanmıştır. ET hastalarında JAK2 pozitifliği %74,6 ile klasik kohortlarla paralellik gösterirken, MDS grubunda TET2 mutasyonunun %42,6 gibi belirgin bir sıklıkla gözlenmesi, bu hasta popülasyonuna özgü genetik dağılım farklılıklarına işaret etmektedir. Klinik anlamlı varyantların hastalık grupları arasında gösterdiği bu farklılıklar, hem tanısal yaklaşımı güçlendirmekte hem de risk sınıflamasında yeni parametreler geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bulgularımız, panel temelli NGS analizlerinin yalnızca tanı değil, aynı zamanda prognoz ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında da vazgeçilmez olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni nesil dizileme, AML, MDS, ET, FLT3, NPM1, TET2, JAK2

“3. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi”



P-31 Lynch Sendromu Olgularında Genotip-Fenotip Korelasyonu ve Tek Merkez Takip Deneyimleri

Kübra Adanur Sağlam¹, Ayşe Sena Demiroğlu², Betül Hacer Öztürk², Tuna Apuhan², Oğuzhan Demir²,
Ayberk Türkyılmaz², Alper Han Çebi²

¹ Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Trabzon

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Lynch sendromu MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM genlerindeki varyasyonlardan kaynaklanan ve özellikle kolon, endometrium, over kanseriyle ilişkili herediter kanser sendromudur. Olguların yaklaşık %75'ine MLH1 ve MSH2 genlerindeki varyasyonlar neden olmaktadır. Erken yaşta başlangıç, ağırlıklı olarak sağ kolon kanserleri, senkron ve metakron kanserler olması Lynch sendromunun özelliklerindendir. Kolon kanseri riski en yüksek MLH1 olgularındadır ve MSH2 olgularında ekstrakolonik kanserler ön plana çıkmaktadır. Yöntem: Herediter kanser paneli ile tanı almış toplam 16 Lynch sendromu olgusu (MLH1, MSH2 ve MSH6 genlerinde LP/P varyant saptanan olgular) retrospektif olarak klinik, genetik ve patolojik verilerine göre değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 16 olgunun %56,25'i (9/16) kadın, %43,75'i (7/16) erkekti. MLH1, MSH2 ve MSH6 genlerinde varyant saptanan olguların sırasıyla ortalama kanser tanı yaşı 41.8 yıl(29-58), 60.8 yıl(48-72) ve 56.5(50-74) yılıdır. Olguların %43,75'inde MLH1(7/16), %31,25'inde(5/16) MSH2, %25'inde(4/16) MSH6 genlerinde olası patojenik/patojenik varyasyonlar saptandı. 16 olguda saptanan 14 farklı varyantın 9'u truncating (nonsense, frameshift, splice-site), 4'ü missense, 1'i inframe delesyondur. MLH1 c.1852_1854delAAG(p.Lys618del) varyantı 2 farklı ailede 2 farklı olguda saptandı. MLH1 olgularının başvuru nedeni sıklık sırasına göre kolon (6) ve over kanseri (1), MSH2 olgularının kolon (2), meme (1), over (1), mesane ve kolon kanseri (1), MSH6 olgularının meme (2), kolon (1), over (1) kanseriydi. MLH1 olgularında inframe delesyon, missense ve truncating varyasyonları olan olguların ortalama tanı yaşı sırasıyla 31 yıl(29-33), 45.3 yıl(35-56) ve 47.5 yılıdır(37-58). 7/16 olgunun takipleri dış merkezden, 2/16 olgu takipte ex olmuştu (ortalama hayatta kalma süresi 13 yıl(6-20)). 4/16 olgunun takiplerinde nüks/metastaz yoktu (ortalama takip süresi 3 yıl). 3/16 olguda metastaz veya nüks görüldü (ortalama takip süresi 2 yıl). MLH1 olgularının ailelerinde kolon, endometrium, mide, over, tiroid, akciğer kanseri öyküsü vardı. MSH2 olgularının ailelerinde kolon, over, endometrium, pankreas, beyin, prostat, lenfoma, testis, mide, akciğer, meme kanseri öyküsü vardı. MSH6 olgularının ailelerinde kolon, meme, endometrium kanseri öyküsü vardı. Sonuç: Literatüre benzer şekilde olguların çoğunu MLH1 ve MSH2 genlerindeki varyantları olanlar oluşturuyordu. Küçük bir kohortta MLH1 geninde iki ilgisiz olguda tekrar etmesi potansiyel kurucu mutasyon ihtimalini düşündürebilir. İndeks olguların moleküler tanı alması asemptomatik yakınlarının da kanser izlemine alınma şansı sağladı.

Anahtar Kelimeler: Lynch sendromu, retrospektif, genotip-fenotip korelasyonu

P-32 Multipl Miyelomda Rutin FISH ve Karyotip Analizlerinin Klinik Evre ve Sağkalım ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

Beyza Adıçoğlu¹, Süheyla Emre¹, Işıl Erdoğan Özunal², Filiz Özen³

¹ İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

³ İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş:Multipl miyelom, klonal plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Hastalığın evreleme ve risk sınıflamasında ISS ve R-ISS sistemleri kullanılmaktadır; R-ISS sınıflaması; ISS evresine ek olarak del(17p), t(4;14) ve t(14;16) gibi yüksek riskli anomalilerin varlığı ve LDH düzeyi ile belirlenmektedir. Ancak merkezler arasında kullanılan FISH panelleri ve incelenen anomaliler farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde multipl miyelom tanısı almış olgularda rutin FISH ve karyotip analizlerinin klinik evre ve sağkalım ile ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Yöntem:**Çalışmaya 2023–2025 tarihleri arasında MM tanısıyla değerlendirilen ve eş zamanlı FISH ve karyotip analizi yapılmış toplam 156 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ISS ve R-ISS evreleri, yaş ve cinsiyet bilgileri ile birlikte kayıt altına alınmıştır. Rutin FISH panelinde t(4;14), t(11;14), del(17p) ve del(13q) anomalileri analiz edilmiştir. Bulgular klinik evreler ve sağkalım süreleri ile retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Toplam 156 hastanın 90’ı erkek, 65’i kadındır. ISS evre dağılımı sırasıyla Evre I: 26, Evre II: 38, Evre III: 79; R-ISS dağılımı ise Evre I: 24, Evre II: 79, Evre III: 37 olarak saptandı. Rutin FISH panellerinde 14 hastada t(11;14) (%8,97), 5 hastada t(4;14) (%3,2) ve 1 hastada del(13q) (%0,64) pozitifliği saptandı. Karyotip analizi yapılan 152 hastanın 14’ünde (%9) kompleks karyotip saptandı. Kompleks karyotip saptanan hastaların ortalama yaşı 70,6 yıl, normal karyotipli hastaların ise 64,5 yıl olup, bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur. (p=0,049). Kompleks karyotipe sahip hastaların ortalama sağkalım süresi 42,5 ay, diğer hastaların ise 85,4 ay olarak saptanmıştır. **Sonuç:**R-ISS’de yüksek riskli anomaliler arasında yer alan t(14;16) translokasyonu, merkezimizdeki rutin FISH panelinde çalışılmamaktadır. Bunun yerine, genellikle nötral risk kabul edilen t(11;14) ve düşük/intermediate riskli del(13q) analizleri yapılmaktadır; bu durum risk gruplarının literatüre göre farklı dağılmasına yol açabilir. Genel olarak FISH pozitiflik oranlarının düşük bulunması, örnek kalitesi, plazma hücre oranı, klonal yük, panel kapsamı veya örneklemin temsil yeteneğinin sınırlı olmasından kaynaklanabilir; ve bazı subklonal değişiklikler gözden kaçabilir. Kompleks karyotip varlığı ise daha ileri yaş ve kısa sağkalımla ilişkilidir. Bulgularımız, FISH ve karyotip analizlerinin birlikte değerlendirilmesinin, risk sınıflaması ve prognoz tahmininde tamamlayıcı rol oynadığını ve sitogenetik analizlerin standardizasyonunun hasta yönetiminde daha doğru risk sınıflaması sağlayacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Multiple miyelom, FISH, karyotip

P-33 MMR Ekspresyonu Korunmuş MSH2 c.70C>T (p.Q24*) Varyantı: Atipik Lynch Sendromu Fenotipi

Tuna Apuhan¹, Oğuzhan Demir¹, Zeynep Sağnak Yılmaz², Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ DNA mismatch repair (MMR) sistemi DNA'daki yanlış eşleşmeleri ve küçük insersiyon/delesyonları tanıyıp onarmakla görevlidir. Mismatch repair (MMR) genlerindeki germline patojenik varyantlar otozomal dominant kalıtmı Lynch Sendromuna yol açır. Lynch Sendromu başlıca kolon ve endometrial kanser olmak üzere çeşitli kanser türlerine yatkınlık yaratır. Bu çalışmada, MSH2 geninde c.70C>T varyantı saptanan ve Lynch sendromunda beklenenden farklı olarak iki olguda tümör dokusunda yapılan immünohistokimyasal incelemede MMR protein ekspresyonunun korunduğu ve MSI-stabil/low bulunduğu, bir olguda ise MSH2 ve MSH6 protein ekspresyonunun kayıp olarak saptandığı iki farklı aileden üç olgunun sunulması amaçlanmıştır. **YÖNTEM:** Çalışmamızda olgular, anamnez, soy ağacı değerlendirmesi, somatik ve moleküler analizlerle incelenmiştir. Tümör dokularında mikrosatellit instabilitesi (MSI) testi ve immünohistokimya (İHK) yöntemi kullanılarak MMR protein ekspresyonu değerlendirilmiştir. Ayrıca, 61 gen içeren Herediter Kanser Paneli ile germline varyant analizi gerçekleştirilmiştir. **BULGULAR** Olgu 1, tarafımıza meme kanseri ile yönlendirilen 72 yaşında kadın hasta ve Olgu 2 hastanın 42 yaşında kolon kanseri tanısı alan oğludur. Ailelerinde kolon, mide, meme, lenfoma gibi çeşitli kanser türlerinin saptandığı çok sayıda olgu mevcuttur. Olgu 3 ise farklı bir aileden olup 60 yaşında kolon ve akciğer ca tanısı almıştır ve 35 yaşındaki oğlu Multiple Myelom nedeniyle takiplidir ve ailelerinde kolon, mide, lenfoma gibi çeşitli kanser öyküleri mevcuttur. Moleküler analizde her üç olguda MSH2 geninde heterozigot c.70C>T p.Q24* varyasyonu saptanmıştır. Olgu 1 ve Olgu 3'ün tümör dokusundan yapılan immünohistokimyasal incelemede MMR protein ekspresyonunun korunduğu, mikrosatellit instabilitesinin ise stabil/low düzeyde olduğu saptanmıştır. **TARTIŞMA** Çalışmamızda saptanan MSH2 c.70C>T (p.Gln24*) varyantı, prematür stop kodonu oluşturarak klasik olarak patojenik mekanizmaları düşündürse de literatürde 26. kodondaki alternatif bir başlatma kodonunun kullanılabilirdiğini ve bu durumun yaklaşık 25 aminoasit kısalmış, fonksiyonu zayıflamış ancak tamamen kaybolmamış bir MSH2 proteininin sentezine yol açabileceğini bildiren veriler mevcuttur. Olgularımızdan ikisinde MMR protein ekspresyonunun korunmuş ve MSI analizinin stabil bulunması, varyantın tam fonksiyon kaybına neden olmadığını ve kısmi MMR aktivitesinin sürdüğünü düşündürmektedir. Bu bulgular, klasik biyobelirteçlerin negatif olabileceği olgularda Lynch sendromu tanısının gözden kaçabileceğini ve aile öyküsünün klinik değerlendirmede önemli bir unsur olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çalışmamız MMR protein ekspresyonu ve MSI durumu korunmuş olsa dahi güçlü aile öyküsü varlığında germline MMR gen analizinin tanısal süreçte dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lynch Sendromu; MMR; MSI; MSH2; Kolorektal Kanser; Meme Kanseri

P-34 POLE Geninde Varyant Saptanan Bir Hastada Kolorektal ve Prostat Kanseri: Ailevi Yatkınlık ile Birlikte Olgu Sunumu

Betül Hacer Öztürk¹, Tuna Apuhan¹, Ayşe Sena Demiroğlu¹, Oğuzhan Demir¹, Mustafa Yılmaz¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹, Elif Gül¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş POLE geni DNA polimeraz epsilonun katalitik alt birimini kodlar. DNA replikasyonunda ekzonükleaz domain aracılığıyla proofreading fonksiyonunu gerçekleştirerek genomik stabiliteyi sağlar. Germline POLE varyantları, kolorektal kanser başta olmak üzere endometriyal, over, beyin ve daha nadir olarak prostat kanserinde predispozisyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyantların klinik önemi, yüksek tümör mutasyon yükü (TMB), immünoterapiye duyarlılık ve ailevi kanser öyküsü ile daha da belirginleşmektedir. Yöntem Olgumuz, anamnez, soy ağacı değerlendirmesi, somatik ve moleküler analizlerle incelenmiştir. Tümör dokularında mikrosatellit instabilitesi (MSI) testi ve immünohistokimya (İHK) yöntemi kullanılarak MMR (mismatch repair) protein ekspresyonu değerlendirilmiştir. Ayrıca, 61 gen içeren Hereditör Kanser Paneli ile germline varyant analizi gerçekleştirilmiştir. Bulgular Altmış iki yaşında erkek hasta, 1990 ve 2023 yıllarında kolorektal karsinom nedeniyle opere edilmiş, patolojik inceleme sonucunda histolojik tipi adenokarsinom olarak belirlenmiştir. İmmünohistokimyasında, Lynch sendromunu düşündüren MSH2 ve MSH6 ekspresyon kaybı saptanmıştır. Hastaya 2025 yılında ek olarak prostat kanseri tanısı konmuştur. Lynch sendromu açısından tarafımıza yönlendirilen hastanın moleküler analizinde POLE (NM_006231.4) geninde heterozigot c.1270C>G (p.L424V) varyasyonu saptanmıştır. Bu varyasyon HGMD veri tabanında hastalık yapıcı mutasyon olarak bildirilmiştir. Aile öyküsünde, hastanın bir erkek çocuğunda 32 yaşında ve iki kız çocuğunda 32 ve 35 yaşlarında kolorektal kanser saptanmıştır. Tartışma İmmünohistokimyasal incelemede MMR (mismatch repair) proteinlerinde ekspresyon kaybı olan ve MSI-high saptanan, aile öyküsü Lynch sendromu düşündüren olgularda, germline moleküler incelemede MMR (mismatch repair) genlerinde patojenik varyant saptanmadığı durumlarda POLE geni varyantları da akla gelmelidir. Bununla beraber olgumuz, POLE mutasyonlarının kolorektal kanser dışında prostat kanseri ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Literatürde kolorektal ve prostat kanseri birlikteliği POLE mutasyonu taşıyıcılarında nadiren raporlanmıştır. POLE geninde patojenik varyant taşıyan bireylerde çoklu primer malignite gelişimi gözlenebilir. Bu nedenle aile bireylerinde genetik tarama ve erken dönemden itibaren yakın klinik takip büyük önem taşımaktadır. Bu vaka, POLE varyantlarının predispoze ettiği tümör spektrumunu genişletmekte ve klinik yönetimde genetik danışmanlığın kritik rolünü ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hereditör kanser paneli, POLE, Lynch sendromu, MMR, Kolorektal kanser

P-35 BRCA1/2 Negatif Meme Kanseri Olgularında Çoklu Gen Panel Testlerinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Selvin Öztürk¹, Nurdamla Sandal Filikci¹, Fatih Mergen¹, Büşra Sapmaz¹, Gökay Bozkurt¹, Zehra Manav Yiğit¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Herediter meme kanserlerinin genetik temelinde en sık BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları rol oynamaktadır. Ancak bazı hastalarda bu genlerde patojenik varyant saptanmamasına rağmen, aile öyküsü ve klinik bulgular kalıtsal bir yatkınlığa işaret etmektedir. Bu durum, BRCA1/2 genleri dışında meme kanseriyle ilişkili diğer genlerin araştırılmasının önemini ortaya koymaktadır. BRCA1/2 negatif olgularda genetik nedenlerin belirlenmesi, yalnızca hastanın klinik yönetimi için değil, aynı zamanda aile bireylerinin risk değerlendirmesi ve genetik danışmanlık süreçlerinin doğru planlanması açısından da büyük önem arz etmektedir. Son yıllarda geliştirilen çoklu gen panel testleri, bu hasta grubunda kalıtsal meme kanserine neden olabilecek diğer genetik faktörlerin daha kapsamlı biçimde incelenmesini sağlamış ve bu alandaki tanısal yaklaşımı önemli ölçüde genişletmiştir. **Gereç ve Yöntem:** BRCA1/2 genlerinde patojenik varyant saptanmayan meme kanseri tanılı 35 olgudan 2018-2025 yılları arasında Illumina Miseq, Nextseq ve Novaseq sekans cihazları kullanılarak periferik kan lökositlerinden DNA izole edildikten sonra 18 olguya 30 gen içeren Celeomics OncoRisk NGS Paneli; 2 olguya 27 gen içeren ve 15 olguya 60 gen içeren Herediter Kanseri Paneli çalışılmıştır. Saptanan varyantlar ACMG kriterlerine göre ClinVar, HGMD, Varsome, Franklin veritabanları ve bilgi sunucuları ile kıyaslanıp sınıflandırılmıştır. **Bulgular:** 35 olgunun dahil edildiği çalışmada bir olguda patojenik BRIP1 geni varyantı, bir olguda muhtemel patojenik CHEK2 geni varyantı ile klinik önemi bilinmeyen ATM geni varyantı, bir olguda klinik önemi bilinmeyen CHEK2 geni varyantı saptanmıştır. 32 olguda ise klinik ile ilişkili varyant saptanmamıştır. **Sonuç:** BRCA1/2 genlerinde patojenik tek nükleotid değişikliği veya kopya sayısı değişikliği saptanmayan olgularda çoklu gen panel testlerinin uygulanması, herediter meme kanserinin genetik altyapısının aydınlatılmasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu testler, BRCA1/2 dışındaki meme kanseri ile ilişkili genlerdeki varyantların da tanımlanmasını sağlayarak tanısal süreci genişletmekte ve etiyolojinin daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sunmaktadır. Ayrıca, hastaların ve aile bireylerinin risk değerlendirmesinin daha doğru yapılmasına olanak tanıyarak, genetik danışmanlık ve takip süreçlerinin daha etkin bir şekilde planlanmasına yardımcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1/2 negatif, Çoklu gen paneli, Herediter meme kanseri

P-36 Meme Kanseri Vakalarında Real-Time PCR ile Somatik PIK3CA Mutasyon Analizi: Tek Merkez Deneyimi

İbrahim Kaplan¹, Volkan Sönmez¹

¹ Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu; hücre transformasyonu, tümör inisiyasyonu ve proliferasyonu ile apoptoz direnci gibi hücre içi etkileriyle onkogenetik süreçte etkili olmaktadır. Östrojen reseptörü (ER) pozitif, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %70’ini oluşturmaktadır. Lokal yayılmış veya metastatik ER (+), HER2 (-) meme kanserinde %35-40’ında PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) geninde aktive edici mutasyonlar saptanmaktadır. PIK3CA geni mutasyonları, ileri evre meme kanseri için kötü prognostik bir belirteç olup PIK3CA inhibitörleri için prediktif bir biyobelirteçtir. Mayıs 2019’da FDA (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi), PIK3CA-mutant, endokrin-tedavi altında veya sonrasında progresyon gösteren ileri evre veya metastatik, ER (+), HER2(-) postmenopozal kadın ve erkek meme kanseri vakalarında, PIK3CA inhibitörünün (alpelisib) fulvestrant ile kombine kullanımını onaylamıştır. Çalışmamızda, Ocak 2025-Ekim 2025 ayları arasında Adana Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde somatik PIK3CA mutasyon analizi incelemesi yapılan 36 vakanın sonuçlarını retrospektif olarak incelenmiştir. Somatik PIK3CA mutasyon analizi, primer meme kanseri dokusu ya da meme kanseri metastaz dokusu FFPE (Formalin-Fixed Paraffin Embedded) materyalinden elde edilen DNA örneklerinden Real-time PCR yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemede PIK3CA geninin 345, 420, 542, 545, 546, 1047 ve 1049. kodon değişimleri incelenmiştir. 9 vakada (%25) 545. kodon mutasyonu, 3 vakada (%8,3) 542. kodon mutasyonu ve 2 vakada (%5,55) 1047. kodon mutasyonu saptanırken, 22 (%61,11) vakanın incelemesinde incelenen bölgelerde bir değişiklik saptanmamıştır. Mutasyon saptanan 1 vaka, triple negatif metaplastik meme karsinomu iken; diğer 13 vaka ER(+), HER2(-) invazif meme karsinomu patolojisindeydi. Çalışmamızda somatik PIK3CA mutasyon analizi için tümör içeren FFPE dokusundan yapılan Real-time PCR yöntemiyle aktive edici olduğu bilinen hotspot kodonların analizi ile literatür ile benzer oranda (%38,89) mutasyon saptanmıştır. Somatik PIK3CA mutasyon analizi, ileri evre hormon terapisi kullanan veya hormon terapisi almakta iken progresyon gösteren meme kanseri vakalarında, hastalar için hedefli tedavi alternatifinin sunulabilmesi için önem arz etmektedir. Bu retrospektif çalışma ile, Real-time PCR yöntemiyle hızlı ve literatür ile benzer oranda somatik PIK3CA mutasyonlarının tespit edilebildiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: PIK3CA, Meme Kanseri, Östrojen Reseptörü, HER2, Real-time PCR

P-37 Çoklu Primer Kanser ile Başvuran Lynch Sendromu Vakası: Aile Çalışması ve Genetik Danışmanlığın Önemi

Derya Kaya¹, İbrahim Kaplan¹

¹ Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Lynch sendromu (LS) ya da herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), yanlış onarım tamir (MMR) genlerinde bulunan germline patojenik/olası patojenik varyantların neden olduğu otozomal dominant kalıtılan bir kanser predispozisyon sendromudur. LS, kolorektal ve endometriyal kanserler başta olmak üzere over, mide ve diğer birçok organ için artmış malignite riski ile karakterizedir. Genetik temeli iyi tanımlanmış olmasına rağmen, klinik farkındalık eksikliği ve aile öyküsünün eksik değerlendirilmesi tanı konulmasında gecikmeye neden olabilmektedir. Erken dönemde yapılacak genetik değerlendirme ve inceleme; artmış malignite riski olan organ-sistemlerin taranmasına ve ek primer kanserlerin önlenmesi ya da erken saptanması ile risk altındaki bireylere prediktif test seçeneklerinin sunulmasına olanak tanımaktadır. Bu çalışmada, 33 yaşında kolorektal kanser, 38 yaşında meme kanseri ve 41 yaşında da over kanseri tanısı alan 41 yaşındaki bir kadın vakayı sunuyoruz. Soygeçmiş incelemesinde erkek kardeşi, babası, babaannesi, iki amcası, iki halası ve amcasının oğlunda olmak üzere üç nesilde kolorektal kanser öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanın öz ve soy geçmiş incelemesi ile Lynch sendromu ön tanısı konuldu. Germline Lynch sendromu yeni nesil dizileme paneli (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerini kapsayan) incelemesinde MLH1 (NM_000249.3) geninde olası patojenik olarak sınıflandırılan c.842C>T (p.Ala281Val) varyantı heterozigot olarak saptandı ve Lynch sendromu genetik tanısı konuldu. Test-sonrası genetik danışmanlık seansında, hastanın kolorektal kanser tanısı ile izlenen kardeşine dış merkezde 5 yıl önce yapılan genetik incelemede aynı varyantın saptandığı öğrenildi. Hastaya genetik danışmanlık verildi ve kaskat tarama ilkelerine göre risk altındaki bireylere prediktif test genetik danışmanlığı almaları önerildi. Bu olgu, çoklu primer maligniteleri ve güçlü aile öyküsü olan bireylerde herediter kanser sendromlarının erken dönemde akla getirilmesinin ve yapılan germline genetik test sonuçlarının ailenin tümü için etkisi ile genetik danışmanlık ve kaskat taramanın önemini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır. Aile bireylerinin bilgilendirilmesi ve genetik danışmanlık hizmetine yönlendirilmesi, risk altındaki bireylerin tarama ve risk azaltıcı cerrahi seçeneklerinin temelini oluşturur. LS’de tipik olmayan meme ve over kanserlerinin birlikte görülmesi, sendromun geniş fenotipik yelpazesini göstermektedir ve klinisyenlerin atipik kanser örüntülerinde de genetik değerlendirme için Tıbbi Genetik hekimlerine hastaların yönlendirilmesini sağlamalarının önemini ortaya koymaktadır. Kalıtsal kanser sendromlarında, tedavi sonuçları iyileştirmek için onkoloji ve genetik arasındaki disiplinler arası iş birliği ve konseylerin güçlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Herediter kanser sendromu, Lynch sendromu, over kanseri, kolorektal kanser , genetik danışmanlık