TIBBİ GENETİK DERNEĞİ

15. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

9-13 Kasım 2022

Hilton Dalaman Sarıgerme
Resort & Spa
ORTACA- MUĞLA

BİLDİRİ KİTABI

Organizasyon Sekreteryası
MOTTO
www.motto.tc
0232 446 06 10
info@motto.tc

www.tibbigenetik2022.org

İÇİNDEKİLER;

	Sayfa
Davet	*3*
Kurullar	*4-7*
Bilimsel Program	*8-15*
Sözel Bildiriler	*16-190*
Konuşmacı Metinleri	*191-193*
Poster Bildiriler	*194-317*

Değerli Meslektaşlarımız;

Tıbbi Genetik Derneği tarafından **9-13 Kasım 2022** tarihleri arasında Hilton Dalaman Sarıgerme de düzenlenecek olan **"15. Uluslararası Katılımlı Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi"** ne davet etmekten mutluluk duyarız.

Hızla değişen ve ilerleyen teknolojik gelişmeler, genetik alanındaki yenilikleri de kaçınılmaz hale getirmekte ve multidisipliner toplantılarda bir araya gelerek bilgi paylaşımını ve güncel yaklaşımları değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır.

Kongrenin asıl amacı, katılımcıların, yurtiçi ve yurtdışından gelecek olan alanında önemli bilim insanlarıyla tanışma fırsatını bulması, meslektaşlarımızın, bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra projelerini sunabilecekleri ortak bir platformda buluşturulmasıdır.

Kıymetli destekleriniz ile zenginleşebilecek bu kongreye katılımınızdan mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla,

Tıbbi Genetik Derneği Yönetim Kurulu

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Doç. Dr. Taha BAHSİ (*Başkan*)

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN (*Başkan Yardımcısı*)

Prof. Dr. Beyhan DURAK ARAS

Doç. Dr. Altuğ KOÇ

Dr. Öğr. Üy. Esra ARSLAN ATEŞ

Dr. Öğr. Üy. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

Öğr. Gör. Dr. Şule ALTINER

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Mehmet ALİKAŞİFOĞLU

Prof. Dr. Beyhan DURAK ARAS

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN

Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ

Prof. Dr. Ajlan TÜKÜN

Prof. Dr. Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ

Doç. Dr. Taha BAHSİ

Doç. Dr. Altuğ KOÇ

Dr. Öğr. Üy. Esra ARSLAN ATEŞ

Dr. Öğr. Üy. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

Öğr. Gör. Dr. Şule ALTINER

***** *İsimler, ünvan ve soyisme göre alfabetik sıralanmıştır.*

KONGRE BİLİM KURULU

Ümmet ABUR

Meltem Olga AKAY

Haluk AKIN

Dilek AKTAŞ

Mehmet ALİKAŞİFOĞLU

Şule ALTINER

Umut ALTUNOĞLU

Mutlu ARAT

Esra ARSLAN ATEŞ

Sevilhan ARTAN

Deniz AYVAZ

Haydar BAĞIŞ

Muhterem BAHÇE

Taha BAHSİ

Stefan BARAKAT

Seher BAŞARAN

Sevcan BOZDOĞAN

Gökay BOZKURT

Silvia CASADEI

Serdar CEYLANER

Ahmet Okay ÇAĞLAYAN

Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL

Sırrı ÇAM

Zerrin ÇELİK

Arda ÇETİNKAYA

Oğuz ÇİLİNGİR

Selçuk DAĞDELEN

Umut DEMİRCİ

Mutlu DOĞAN

Beyhan DURAK ARAS

Burak DURMAZ

Hacer DURMUŞ TEKÇE

Ahmet DURSUN

Munis DÜNDAR

Buğrahan DÜZ

Haktan Bağış ERDEM

Mehmet Ali ERGÜN

Erdem GÖKER

Gülay GÜLEÇ CEYLAN

Evren GÜMÜŞ

İlter GÜNEY

Hakan GÜRKAN

Recep HAS

Hatice ILGIN RUHİ

Emin KANSU

Nuri KARADURMUŞ

Kadri KARAER

Birsen KARAMAN

Hülya KAYSERİLİ

Mary-Claire KING

Mehmet KOCA

Altuğ KOÇ

Cem KORKMAZ

Fatih KÖSE

Gerrit KUHN

Pablo LAPUNZINA

Thomas LIEHR

Tuomo MANTERE

Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

Santiago MUNNE

Özge ÖZALP

Namık Yaşar ÖZBEK

Uğur ÖZBEK

Şebnem ÖZEMRİ SAĞ

Rıdvan Seçkin ÖZEN

Ferda PERÇİN

Nur SEMERCİ

Fatma SILAN

Didier STAINIER

Feride ŞAHİN

Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

Abdülgani TATAR

Şehime Gülsün TEMEL

Hilmi TOZKIR

Esra TUĞ

Yusuf TUNCA

Timur TUNCALI

Alpay TUNCAR

Zeynep TÜMER

Ajlan TÜKÜN

Oya UYGUNER

Sinem YALÇINTEPE

Kanay YARARBAŞ

Selman YILDIRIM

Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ

Ahmet ZEHİR

Martin ZENKER

***** *İsimler, soyisme göre alfabetik sıralanmıştır.*

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ
15. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi
9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme Resort & Spa
ORTACA- MUĞLA
BİLİMSEL PROGRAM
Organizasyon Sekreteryası
MOTTO
www.motto.tc
0232 446 06 10
info@motto.tc
www.tibbigenetik2022.org

15. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme Resort & Spa, ORTACA- MUĞLA

BİLİMSEL PROGRAM

İngilizce Oturumlarda Simultane Çeviri Olacaktır.

9 Kasım 2022 - ÇARŞAMBA

13:15 - 14:00	Açılış Konuşması ***Taha BAHSİ*** ***Tıbbi Genetik Derneği Başkanı***
14:00 - 15:00	Oturum Başkanları: ***Mehmet ALİKAŞİFOĞLU, Hülya KAYSERİLİ*** Keynote Lecture From Mendel to Today, 200th Birthday of Gregor Mendel ***Martin ZENKER***
15:00 - 15:15	**Kahve Arası**
15:15 - 16:45	**OTURUM - 1** **A VISION FOR THE FUTURE OF HUMAN GENETICS** **Oturum Başkanları:** ***Mehmet Ali ERGÜN, Taha BAHSİ***
15:15 - 16:00	Technologies and Strategies on How to Decipher the Non-Coding Genome ***Stefan BARAKAT***
16:00 - 16:45	RNA Sequencing Applications in Medical Genetics ***Silvia CASADEI***
16:45 - 17:30	Kalıtsal Meme ve Yumurtalık Kanserinin Genetik Analizi: Gen Keşfinden Tedavi ve Halk Sağlığına ***Mary-Claire KING***

10 Kasım 2022 - PERŞEMBE

08:45 - 09:15	10 KASIM GAZİ MUSTAFA KEMAL ATATÜRK' Ü ANMA PROGRAMI
09:15 - 10:00	WHAT A DIFFERENCE GOOD CLINICAL GENETICS PRACTICE MAKES Oturum Başkanları: ***Munis DÜNDAR, Ferda PERÇİN*** The Impact of Good Clinical Genetics on Our Daily Practice ***Pablo LAPUNZINA***
10:00 - 10:15	**Kahve Arası**

15 Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme Resort & Spa, ORTACA- MUĞLA

10:15 - 11:45	**OTURUM - 2** **GENETİK BİRİNCİ BASAMAK TANI ÇALIŞMALARININ ARDINDAN** **Oturum Başkanları:** *Uğur ÖZBEK, Oya UYGUNER*
10:15 - 11:00	Precision Diagnostics ***Zeynep TÜMER***
11:00 - 11:45	Zebrafish, Model Organism to Gain Insight for Development, Signaling Pathways and Translational Genetics ***Didier STAINIER***
11:45 - 12:15	UYDU SEMPOZYUM "Implementing WGS-Based Rare Disease Diagnostics in the Stockholm Healthcare Region" Moderatör: ***Mehmet Ali ERGÜN*** Konuşmacı: ***Anna LINDSTRAND***
12:15 - 13:30	**Öğle Yemeği**
13:30 - 14:00	UYDU SEMPOZYUM "Over Kanseri Tanı ve Tedavisinde Olaparib" Moderatör: ***F. Ajlan TÜKÜN*** Konuşmacılar: ***Fatih KÖSE, Tevfik GÜVENAL***
14:00 - 15:30	**OTURUM - 3** **TEDAVİ EDİLEBİLİR GENETİK HASTALIKLAR** **Oturum Başkanları:** *Haluk AKIN, Fatma SILAN, Nur SEMERCİ*
14:00 - 14:30	Doğumsal İmmünite Kusurlarında Güncel Yaklaşım ***Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ***
14:30 - 15:00	Amyotrofik Lateral Skleroz: Multifaktöriyel Hastalık Modeli ve İleri Tedavi Hedefleri ***Hacer DURMUŞ TEKÇE***
15:00 - 15:30	Poligenik Prevalan Kronik Hastalıklarda Bireyselleştirilmiş Tedavi Arayışları: Genotipten Fenotipe Diabetes Mellitus ***Selçuk DAĞDELEN***
15:30 - 15:45	**Kahve Arası**
15:45 - 16:45	**OTURUM - 4** **GENOMİK TIPTA YENİ TEKNOLOJİLER** **Oturum Başkanları:** *Ahmet DURSUN, Haydar BAĞIŞ*
15:45 - 16:15	New Frontiers in Clinical Genomics with HiFi Long-Read Sequencing ***Gerrit KUHN***
16:15 - 16:45	Solving Unsolved: Introduction of Optical Genome Mapping and Solved Cases ***Tuomo MANTERE***

15 Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme Resort & Spa, ORTACA- MUĞLA

17:00 - 18:00	"Hayata Değer Katmak" ***Ahmet Şerif İZGÖREN***

18:15 - 19:00 SÖZLÜ SUNUM

SALON 1	SALON 2	SALON 3	SALON 4	SALON 5
Oturum Başkanları: ***Fatma SILAN, Sinem YALÇINTEPE***	Oturum Başkanları: ***Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ, Şule ALTINER***	Oturum Başkanları: ***Hakan GÜRKAN, Ebru MARZİOĞLU***	Oturum Başkanları: ***Hülya KAYSERİLİ, Kadri KARAER***	Oturum Başkanları: ***Zerrin ÇELİK, Esra ARSLAN ATEŞ***

11 Kasım 2022 - CUMA

09:00 - 10:00 OTURUM - 5
PRENATAL GENETİĞE NONİNVAZİV YAKLAŞIM
Oturum Başkanları: *Sevilhan ARTAN, Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ*

09:00 - 09:30	Perinatoloji Disiplininde Hücre Dışı Serbest DNA Tarama Testi ***Recep HAS***
09:30 - 10:00	Hücre Dışı Serbest DNA Tarama Testine Ulusal ve Uluslararası Yaklaşımlar - Türkiye Modeli ***Seher BAŞARAN***

10:00 - 10:15 Kahve Arası

10:15 - 11:45 OTURUM - 6
PRE-İMPLANTASYON GENETİK TANI TEMEL YAKLAŞIM
Oturum Başkanları: *Muhterem BAHÇE, Dilek AKTAŞ, Yusuf TUNCA*

10:15 - 10:45	Recent Status of PGT-A Technology and Clinical IVF Practices ***Santiago MUNNE***
10:45 - 11:15	PGT'nin IVF Uygulamaları ***Cem KORKMAZ***
11:15 - 11:45	PGT' de Genetik Yöntemler ve Algoritmalar ***Rıdvan Seçkin ÖZEN***

11:45 - 12:15 UYDU SEMPOZYUM

"Qiagen NGS Çözümlerinin Klinikte Kullanımı"
Moderatör: ***Ahmet Cevdet CEYLAN***
Konuşmacı: ***Elif DAGDAN***

QIAGEN

12:15 - 13:30 Öğle Yemeği

15. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme Resort & Spa, ORTACA- MUĞLA

13:30 - 14:00	**UYDU SEMPOZYUM** FLT3 Mutasyonlarına Karşı Etkin Güç Xospata Işığında, FLT3 Mutasyonlarında Ne Durumdayız? Neler İyileştirilmeli? Oturum Başkanı: ***Fevzi ALTUNTAŞ*** Konuşmacılar: ***Sinan DAL, Özge Özer KAYA***
14:00 - 15:15	**OTURUM - 7** **HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE MOLEKÜLER TEDAVİ HEDEFLERİ** **Oturum Başkanları:** *Beyhan DURAK ARAS, Feride İffet ŞAHİN*
14:00 - 14:40	Genetik ve Hematoloji Akılcı Hareket Planı Nasıl Olmalı? Beklentiler ve Gerçekler ***Mutlu ARAT***
14:40 - 15:15	Malign Lenfomalarda Hedefe Yönelik Tedaviler ***Meltem Olga AKAY***
15:15 - 15:30	**Kahve Arası**
15:30 - 16:45	**OTURUM - 8** **ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANEMİDEN MALİGNİTEYE** **Oturum Başkanları:** *Selman YILDIRIM, Hakan GÜRKAN*
15:30 - 16:05	Çocukluk Çağı Lösemi Yatkınlığına Yol Açan Genetik Hastalıklar ***Hatice Ilgın RUHİ***
16:05 - 16:45	Çocukluk Çağı Lösemilerinde Moleküler Tedavi Hedefleri ***Namık Yaşar ÖZBEK***
16:45 - 17:15	TÜMÖR MİKROÇEVRESİ VE TÜMÖRGENEZİS Oturum Başkanları: ***Abdülgani TATAR, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ, Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL***
17:30 - 18:30	**SÖZLÜ SUNUM**

SALON 1	SALON 2	SALON 3	SALON 4	SALON 5
Oturum Başkanları: ***Gökay BOZKURT, Ahmet DURSUN***	Oturum Başkanları: ***Sırrı ÇAM, Buğrahan DÜZ***	Oturum Başkanları: ***Hatice Ilgın RUHİ, Gülay GÜLEÇ CEYLAN***	Oturum Başkanları: ***Nur SEMERCİ, Ümmet ABUR***	Oturum Başkanları: ***Özge ÖZALP, Burak DURMAZ***

15. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme Resort & Spa, ORTACA- MUĞLA

12 Kasım 2022 - CUMARTESİ

09:00 - 10:15 — **OTURUM - 9**
ONKOLOJİDE DÜNDEN BUGÜNE VE SOLİD DOKU KANSERLERİNDE YENİ MOLEKÜLER TEDAVİ HEDEFLERİ
Oturum Başkanları: *Erdem GÖKER, Ajlan TÜKÜN, Altuğ KOÇ*

09:00 - 09:30 — Nobel Ödülleri ve Bilimde Merakın Önemi
Emin KANSU

09:30 - 09:55 — Gastrointestinal Sistem ve Nöroendokrin Sistem Tümörlerinde Yeni Moleküler Tedavi Hedefleri
Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

09:55 - 10:15 — Prostat ve Meme Kanserinde Yeni Moleküler Tedavi Hedefleri
Mutlu DOĞAN

10:15 - 10:30 — **Kahve Arası**

10:30 - 12:00 — **OTURUM - 10**
KANSERDE GENİŞ ÖLÇEKLİ GENETİK TESTLER
Oturum Başkanları: *Taha BAHSİ, Nuri KARADURMUŞ, Haktan Bağış ERDEM*

10:30 - 11:15 — Kanserde Genomik Lezyonların Değerlendirilmesi
Ahmet ZEHİR

11:15 - 11:35 — Jineko-Onkolojide Geniş Ölçekli Testlerin Tedavide Yeri
Fatih KÖSE

11:35 - 12:00 — Tümör Agnostik Yaklaşımda Geniş Ölçekli Testler
Umut DEMİRCİ

12:00 - 12:30 — UYDU SEMPOZYUM

Hedefli NGS Çözümleri İle Kolaylaştırılmış Tümör Profilleme ve Kişiselleştirilmiş Tanı
Konuşmacılar: ***Altuğ KOÇ, Ayça AYKUT***

Roche

12:30 - 13:30 — **Öğle Yemeği**

12:00 - 12:30 — UYDU SEMPOZYUM

Soru ve Cevaplarla HR+ HER2- İleri Evre Meme Kanserinde Yeni Odak: PIK3CA Mutasyonu ve Pimreva Tedavisi
Moderatör: ***Alper GEZDİRİCİ***
Konuşmacı: ***Alper GEZDİRİCİ, Ahmet BİLİCİ***

FARMANOVA

14:00 - 15:00 — **SİTOGENOMİKS**
Oturum Başkanları: ***Birsen KARAMAN, Esra TUĞ***
Kromotripsis
Thomas LIEHR

15:00 - 15:15 **Kahve Arası**

15:15 - 16:45 **OTURUM - 11**
Oturum Başkanları: ***İlter GÜNEY, Ahmet Okay ÇAĞLAYAN***

Tıbbi Genetik Uzmanlık Eğitim Planlaması ve İstihdam Projeksiyonu
Konuşmacılar: ***Mehmet KOCA, Alpay TUNCAR***

17:00 - 18:30 **SÖZLÜ SUNUM**

SALON 1	SALON 2	SALON 3	SALON 4	SALON 5
Oturum Başkanları: ***Rıdvan Seçkin ÖZEN, Arda ÇETİNKAYA***	Oturum Başkanları: ***Selman YILDIRIM, Timur TUNCALI***	Oturum Başkanları: ***Oğuz ÇİLİNGİR, Evren GÜMÜŞ***	Oturum Başkanları: ***Yusuf TUNCA, Şehime Gülsün TEMEL***	Oturum Başkanları: ***Sevcan BOZDOĞAN, Hilmi TOZKIR***

13 Kasım 2022 - PAZAR

09:30 - 10:20 GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZLERİ İÇİN KALİTE VE AKREDİTASYON SÜREÇLERİ
Oturum Başkanları: ***Serdar CEYLANER, Hilmi TOZKIR Kanay YARARBAŞ***

10:20 - 10:30 **Kahve Arası**

10:30 - 12:00 **PANEL**

GENETİK DANIŞMADA ALGORİTMALAR
Moderatörler: ***Hülya KAYSERİLİ, Ferda PERÇİN***
Örnek Vakalar Eşliğinde Prenatal ve Postnatal Genetik Danışma
Panelistler: ***Kadri KARAER, Umut ALTUNOĞLU***

12:00 | KAPANIŞ

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ
15
Ulusal
Tıbbi Genetik
Kongresi
9-13 Kasım 2022
Hilton Dalaman Sarıgerme
Resort & Spa
ORTACA- MUĞLA
GEN
ERA
Organizasyon Sekreteryası
MOTTO
www.motto.tc
0232 446 06 10
info@motto.tc
www.tibbigenetik2022.org

SÖZEL BİLDİRİLER

S-001 A Case Of Partial 2P Duplication With Novel Findings

Levent Şimşek[1], Ayşe Gül Zamani[2], Fatih Akın[3], Yaşar Bekir Kutbay[4], Mahmut Selman Yıldırım[2]

1 Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü
2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd
4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Background: Partial 2p duplications are rare chromosomal syndromes showing both clinical and cytogenetic heterogeneity. IUGR, global growth retardation, hypotonia, hydrocephalus, polymicrogyria, behavioral problems, cataract, strabismus, micro/retrognathia, enamel hypoplasia, and cardiac malformations are among the findings reported in these syndromes. Medial 2p duplications are usually observed as sporadic cases. We present a medial 2p duplication case caused by maternal insertional rearrangement involving p and q arms of chromosome 2. Materials and Methods: A 2 years old boy was investigated for epilepsy and developmental delay. His pedigree and prenatal history revealed no significant findings. Physical examination showed frontal bossing, hypoplasic supraorbital ridge, hypoplasic antihelix, upturned auricular lobules, retrognathia, prominent finger pads on hands and feet, and dermal melanocytosis on the sacrum. The patient's height and weight were below the 3rd percentile, and head circumference was in the 10-25th percentile. Brain MRI revealed atrophy and pachygyria of the frontoparietal lobes and ventriculomegaly. Results: In the karyotype, an additive material was detected in chromosome 2. In addition, the mother's karyotype showed a intrachromosomal insertion in chromosome 2 [46,XX,ins(2)(q31p22p14)]. Thus, the patient's karyotype ascribed to be a derivative of this rearrangement [46,XY,der(2)ins(2)(pter->q31::p22-p14::q31->qter)mat]. Furthermore, a duplication between 2p14-p22.3 containing 77 OMIM genes was detected by aCGH. Conclusion: There is a handful of publications containing knowledge about 2p duplication syndromes. Considering the scarcity and heterogeneity of these syndromes we consider reporting new cases crucial. To our knowledge, there is no reported case having a duplication encompassing the same region nor with the parental rearrangement that we present.

Keywords: 2p duplication, pachygyria, partial trisomy 2p

S-002 Homozigot Chek2 Mutasyonunundaki Artmış Kromozomal Instabilitenin Sitogenetik Yansıması

Burak Aşçıoğlu[1], Aslı Ece Solmaz[1], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Homozigot CHEK2 mutasyonunundaki artmış kromozomal instabilitenin sitogenetik yansıması Giriş: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. ABD verilerine göre her 8 kadından birinde meme kanseri riski bulunmaktadır. Tüm meme kanserlerinin % 5-10 kadarını ailesel geçişli olgular oluşturmaktadır. NCCN kılavuzunda meme kanserinde BRCA1 ve BRCA2 genlerinin yanında CHEK2, PALB2 ve ATM gibi diğer genleri de içeren paneller ile hastaların test edilerek risk altındaki bireylerin belirlenmesi önerilmektedir. Gereç ve Yöntem: 49 yaşındaki olgumuz 2019 yılında sağ memede kitle olması nedeniyle yapılan biyopside invaziv duktal karsinom triple (+) histolojik tanısı konulmuş olup ailesinde çoklu kanser öyküsü olması nedeniyle olası genetik yatkınlık durumunun aydınlatılması amacıyla herediter kanser paneli analizine alınmıştır. Bulgular: Yapılan herediter kanser panelinin analizinde CHEK2 geninde ACMG sınıflamasına göre patojenik olan homozigot c.499 G>A (p.Gly167Arg) varyantı saptanmıştır. Bu homozigot CHEK2 varyantının karyotipte multipl kromozomal translokasyonlara yol açtığı literarürde bildirilmiştir. Biz de hastamızın karyotip analizinde farklı alanlarda çoklu kromozomal değişiklikler (translokasyon,delesyon,marker kromozom) saptadık. Bu durumun hastamızda diğer kanser türlerinin görülme riskinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Sonuç: Olgumuzda DNA tamir genlerinden biri olan CHEK2 geninin homozigot mutasyonu saptanmıştır. Karyotip analizinde kromozomlarda kırıklar oluşturarak translokasyon ve delesyon gibi yapısal anomaliler saptanmış olup kromozomal instabiliteye sebep olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri , CHEK2, kromozomal instabilite

S-003 Kromozom 1Q21.1 Kopya Sayısı Değişikliklerinin Farklı Fenotipik Yansımaları

Ömer Çağrı Akçin[1], Naz Güleray Lafcı[1], Aysel Tekmenuray Ünal[2], Ceren Damla Durmaz[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Kromozom 1q21.1 bölgesi yüksek oranda dizi benzerliği içermesi nedeniyle genomik yeniden düzenlenmelerin sık görüldüğü bir bölgedir. Bu yeniden düzenlenmeler non-alelik homolog rekombinasyon (NAHR) mekanizmasıyla meydana gelir ve delesyon/duplikasyon gibi kopya sayısı değişikliklerine (CNV) yol açar. Kromozom 1q21.1'in kopya sayısı değişiklikleri 1q21.1 delesyon ve 1q21.1 duplikasyon sendromu adıyla iki farklı antite olarak literatürde tanımlanmıştır. 1q21.1 delesyonları ise proksimal ve distal olarak sınıflandırılmıştır ve sırasıyla RBM8A ve GJA5/GJA8 genleri fenotipten sorumlu tutulmaktadır. Bu bölgenin kopya sayısı değişikliklerine sahip bireylerin; dismorfik yüz görünümü, büyüme-gelişme geriliği, entellektüel yetmezlik gibi birçok klinik bulgusu ortaktır. CNV içeren bölgenin büyüklüğü ve gen içeriğine göre fenotipik bulgular çok geniş spektrumda olup, farklı sistemlerin tutulumu kliniğe eşlik edebilmektedir. Bu çalışmada, Tıbbi Genetik polikliniğimize çeşitli klinik bulgularla başvuran ve mikrodizin analizinde 1q21.1 bölgesinde CNV saptadığımız 7 olgunun klinik ve genetik özellikleri sunulmaktadır. Olguların dördü erkek, üçü ise kız cinsiyette olup, başvuru yaşları 1 ay ile 13 yaş arasında değişmektedir. Mikrodizin analizinde boyutları 1.3 kb ila 5.2 Mb arasında değişkenlik gösteren 1q21.1 kopya sayısı değişikliği saptanmıştır. Bu değişiklikler ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre klasifiye edilmiş ve patojenik olarak değerlendirilmiştir. CNV saptanan olguların 6'sında delesyon 1'inde ise duplikasyon saptanmıştır. Patojenik delesyon saptanan tüm olgularda dismorfik yüz görünümü ve büyüme gelişme geriliği ortak bulgu olarak dikkat çekmektedir. Olguların 4'ünde mikrosefali, 2'sinde ise boy kısalığı tespit edilmiştir. TAR (thrombocytopenia with absent radius) sendromu ile ilişkili RBM8A genini de kapsayan 5.2 Mb'lık kayıp tespit edilen; büyüme gelişme geriliği, kardiyak anomali, trombositopeni ve radius yokluğu ile başvuran bir olguda RBM8A geninde hipomorfik alel varlığı gösterilmiştir. Delesyon saptanan iki olguda ise mikrosefali ve büyüme gelişme geriliğine epilepsi de eşlik etmektedir. Ayrıca hipotoni, kardiyak anomali, iskelet bulguları ve yarık damak gibi fenotipik özellikler farklı olgularda izlenmiştir. Boy kısalığı, skolyoz, kubitus valgus, hemivertabra, unilateral renal agenezi ve servikal füzyon bulguları ile başvuran ve MURCS (MUllerian, Renal, Cervicothoracic Somite) asosiasyonu düşündüğümüz bir olguda ise 1q21.1 bölgesinde 2.9 Mb'lık duplikasyon saptanmıştır. Literatürde 1q21.1 duplikasyonu daha önce izole müllerian agenezili iki olguda bildirilmiş olup, MURCS asosiyasyonuyla birlikte ilk kez bu çalışmada bildirilmektedir. Bu çalışma 1q21.1 bölgesi kopya sayısı değişikliklerinin, geniş bir klinik spektrumda görülebileceğini desteklemektedir. Bu fenotipik çeşitliliğe; bireylerde görülen kopya sayısı değişikliklerinin büyüklük ve gen içeriklerinin farklı olmasının yanı sıra, düzenleyici genlerdeki varyantların, epigenetik ve çevresel faktörlerin de katkıları olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu bölge kopya sayısı değişikliklerinde hastalarda hem nörogelişimsel hem de iskelet sistemi bulguları görülmesi nedeniyle pleitropik etkiden bahsedilebilir. Sonuç olarak, 1q21.1 kopya sayısı değişikliği görülen bireylerin izleminde; CNV RBM8A genini içeriyorsa iskelet bulguları, GJA5/GJA8 genlerini içeriyor ise nörogelişimsel bulgular açısından değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: 1q21.1 delesyon sendromu, kopya sayısı değişiklikleri, TAR sendromu, MURCS asosiasyonu, pleiotropi

S-004 Nadir Derivatif 9 ve T(9;15) Translokasyonu: Nadir Bulguları Olan İlk Olgu Sunumu

Beyza Karaca Doğan[1], Deniz Ağırbaşlı[1], Aysel Kalaycı[1], Mehmet Seven[1]
1 İuc Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş: Yapısal yeniden düzenlemelerin en sık görülen tipi dengeli translokasyonlar olup, taşıyıcı kişilerde sıklıkla fenotipik bir etki oluşturması beklenmez. Ancak mayoz bölünme esnasında dengesiz gamet oluşturma riski mevcuttur. Dengesiz gametler çoğunlukla spontan abortusla sonuçlanırken, yaşamla bağdaşan kromozomal abnormaliteler de görülebilmektedir. Olgu: Hasta yarık damak şikayetiyle GETAM'a refere edildi. Anne baba akraba değildi. Hastanın 3 aylıkken unilateral inguinal herni ve bilateral katarakt nedeniyle opere edildiği, 10 aylıkken başını dik tutmaya başladığı, hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği nedeniyle, desteksiz oturma ve yürümenin henüz mevcut olmadığı belirtildi. Hastanın fizik muayenesinde; kilo:4660 gr (10-25 per), boy: 61 cm (97 per), baş çevresi 40 cm (90-97 per) olarak ölçüldü. Aşağı eğimli palpebral fissürler, epikantus, geniş burun köprüsü, bifid burun ucu, aşağı dönük ağız köşeleri, mikrognati, yarık damak, bilateral katarakt ,küçük kulak heliksleri, dolgun yanaklar, araknodaktili, üst üste binmiş ayak parmakları mevcuttu. Laboratuar tetkiklerinde; Hipokalsemi, PDA (ince), bilateral sensorinöral işitme kaybı, bilateral grade 2 hidronefroz, ince kosta yapısı, klavikula distal 1/3 bölgesinde periostal değişiklikler ve birkaç adet koroid pleksus kisti tespit edildi. 12 aylıkken yapılan muayenesinde; hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği devam etmekteydi. Materyal ve Method: Vakada Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle dengesiz translokasyon tespit edildiğinden ebeveynlerine de karyotip, olguya ise mikroarray analizi yapıldı. Mikroarray analizinde Illumina CytoSNP-12 mikroarray sistemi kullanıldı. Sonuçlar Illumina iScan platformunda BlueFuse multi v4.5 Annotation Database programında analiz edildi. Sonuç: Olgunun karyotipinde; 46,XX,der(9),t(9;15)(p24;q24) tespit edildi. Mikroarray analizinde; 4,5 MB büyüklüğünde 9p24.3p24.1(46,587-4,616,385) delesyon ve 26 MB büyüklüğünde 15q24.2q26.3 (75,826,751-101,857,633) duplikasyon saptandı. Segregasyon analizinde baba 46,XY,t(9;15)(p24;q24); anne 46,XX kromozom yapısına sahipti. Ayrıca amca, hala ve babaannede aynı dengeli translokasyon mevcuttu. Proband ailenin tek çocuğu olup, dengesiz translokasyon taşıyıcısıydı. Tartışma: Literatürde bildirilen 9p delesyonlu olgular trigonosefali, yukarı eğilimli palpebral fissürler, strabismus, midface hipoplazi, basık burun köprüsü, düşük yerleşimli kulaklar, yüksek damak, uzun filtrum gibi dismorfik özelliklerle birlikte konjenital kalp hastalığı, mental, motor ve konuşma geriliği ile karakterizedir. Ayrıca XY genotipli olan olgularda ambigus genitalya görülebilmektedir. Literatürde distal 15q duplikasyonlu vakalar dar asimetrik yüz, aşağı eğilimli palpebral fissürler,büyük belirgin burun köprüsü, mikrognati, belirgin yanaklar, araknodaktili, kamptodaktili gibi dismorfik özellikler, mental ve motor gerilik, konjenital kalp hastalığı ve uzun boy ile karakterizedir. Bu vakalarda nadir bildirilen yarık damak, bilateral işitme kaybı, ince kosta yapısı, klavikula distal 1/3 bölgesinde periostal değişiklikler olgumuzda da mevcuttu. Bilateral katarakt ise şimdiye kadar hem 9p delesyonlu hemde distal 15q duplikasyonlu vakalarda bildirilmemiş yeni bir bulgudur. Olgunun fenotipik bulguları daha ziyade distal 15q duplikasyonlu vakalara benzemekle birlikte, bilişsel/motor gerilik ve konjenital kalp hastalığı gibi semptomlar her iki yeniden düzenlenmede de görüldüğünden bu yeniden düzenlenmelerin klinik etkisi net olarak ayırt edilememektedir. Literatürde de novo 46,XY,der(9)t(9;15)(p23;q25.3) karyotipli birkaç vaka bildirilmiştir. Ancak olgumuzda tespit edilen 46,XX,der(9),t(9;15)(p24;q24)pat karyotipli ve bilateral kataraktı olan vaka bildirilmemiştir. Vakamız bu özellikleriyle ilk vaka olması nedeniyle literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Parsiyel 9p monozomisi, Parsiyel 15q trizomisi, mikroaarray, dengesiz yeniden düzenlenme

S-005 De Novo 2Q12.1Q14.3 Delesyonu Saptanan Olgunun Klinik Özellikleri ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Büşra Eser Çavdartepe[1], **Müşerref Başdemirci**[1]
1 Konya Şehir Hastanesi

Giriş: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon uygulaması, gen kopya sayısı varyantlarını tespit etmede güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Array CGH ile gelişimsel geriliği olan hastalarda tarama sonucunda son zamanlarda çok sayıda yeni bitişik mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromu karakterize edilmiştir. Kromozom 2q delesyonu çok nadir görülen bir durumdur. Kayıp segmentin kromozom üzerindeki lokalizasyonu ve boyutuna göre fenotipik etiklenme değişiklik gösterir. Burada, ikinci kromozomda 2q12.1q14.3 bölgesinde heterozigot delesyon saptanan bir olgu sunulacaktır. Olgu: Annenin dördünücü gebeliğinden, miadında NSVY ile doğan prenatal, natal ve postnatal özellik görülmeyen kız hasta 8.5 aylık iken hipotoni ve mikrosefali olması üzerine genetik polikliniğine konsulte edildi. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Konjenital hipotiroidi nedeniyle tedavi alan hastanın, ilk yapılan fizik muayenesinde boy:57cm (<3p) vücut ağırlığı:4.5kg (<3p) baş çevresi:37cm (<3p) ölçüldü. Hastada basık burun kökü, bilateral inferior epikantus, yay şeklinde kaşlar, ince üst dudak, retrognati, sağ elde 2-3 parsiyel kütanöz sindaktili, ayaklarda bilateral 2-3 kütanöz sidaktili ve postaksiyel polidaktili saptandı. Sağ uyluk iç kısımda hemanjiom mevcuttu ve karın distandü görünümdeydi. Hastada motor gelişim geriliği mevcuttu. Abdomen US ve Beyin MR görüntülemelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaya kromozom analizi ve mikroarray analizi yapıldı. Kromozom analizi; 46,XX,del(2)(q12.1q14.3) ve mikroarray analizi; arr[GRCh38]2q12.1q14.3x1 (102859139-125324525) olarak sonuçlandı. Hastada 2. kromozom uzun kolunda interstisyal 22.5Mb büyüklüğünde heterozigot delesyon olduğu görüldü. Bu bölgede 80 OMIM, 19 Morbid OMIM geni yer almaktadır. Hastanın ebeveynlerinden segregasyon analizi çalışılması sonucunda delesyonun de novo olduğu tespit edilmiştir. Sonuç: Literatür taramasına göre şimdiye kadar vakamızla aynı bölgede delesyon bildirilmemekle birlikte, rapor edilen benzer bölgelerdeki 2q delesyon vakalarında dismorfik bulgular, hipotoni, mikrosefali, psikomotor retardasyon, öğrenme güçlüğü, kardiyak tutulum gibi özellikler bildirilmiştir. Etkilenen bölgenin içerdiği genlere ve boyuta göre farklı fenotiplerle karşılaşılabilir. Bu olgu sunumunda, nadir görülen bu kromozomal delesyonun klinik özelliklerini ve literatür kıyaslamasını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Mikroarray, Kromozomal Delesyon, Gelişim Geriliği

S-006 Yarık Damak-Dudak Anomalisi Bulunan Olgularda Moleküler Karyotipleme Yönteminin Önemi

Kübra Ateş[1], Murat Öztürk[1], Kübra Baysal[1], Zeynep Esener[2], Hatice Saraç[1], Büşra Yeninarcılar[1], Alperen Fettahlıoğlu[1], İbrahim Tekedereli[1]
1 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Amaç: Yarık damak ve/veya yarık dudak sıklığı 1000 canlı doğumda 1-7 sıklıkla en sık gözlenen doğum defektlerinden biridir. Sendromik ve non-sendromik olarak ikiye ayrılmaktadır. Sendromik yarık damak-dudak anomalisi 400'den fazla sendromla ilişkili olarak görülebilmektedir. Çalışmamızda, sendromik yarık damak-dudak anomalisi bulunan olgularda retrospektif olarak kopya sayısı değişikliklerinin moleküler karyotipleme yöntemi ile tespit edilmesi, yöntemin tanısal değerinin belirlenmesi ve kliniğimizde yarık damak-dudak anomalisi bulunan olgularda saptanan değişimlerin sunulması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran sendromik yarık damak-dudak anomalisi mevcut 25 olgu klinik olarak incelenmiştir. Tanı alan olgular sunularak moleküler karyotipleme yönteminin yarık damak-dudak anomalisi bulunan olguların tanısına olan katkısı değerlendirilmiştir. Periferik kandan çalışılan kromozom analizi ile tanı alan 4 olgudan üçü trizomi 13 ve biri trizomi 18 tanılı olup çalışma dışında bırakılmıştır. Olgularda öncelikle periferik kan örneğinden G-bantlama yöntemiyle karyotip analizi çalışılmış, sonucu normal saptanan olgular moleküler karyotipleme açısından değerlendirilmiştir. Bu retrospektif çalışmada Agilent platformunda 8x60K çözünürlükte array-CGH ve Illumina platformunda SNP array analizi (yaklaşık 299.140 tek nükleotid polimorfizminin genotiplemesi) olmak üzere 2 farklı protokolle çalışılmıştır. Bulgular: Çalışmaya alınan 25 olgunun 13'ü erkek (% 52), 12'si dişi (% 48) cinsiyetteydi. Olguların yaş ortalaması 2.6 yıl olarak hesaplandı. 15 olguda yarık damak, 4 olguda yarık dudak, 6 olguda ise yarık damak ve dudak beraber bulunmaktaydı. 23 olguda moleküler karyotipleme analizi normal sonuçlanırken 2 olguda kopya sayısı değişikliği saptandı. Çalışma grubumuzda, sendromik yarık damak-dudak anomalisi için moleküler karyotipleme analizinin tanısal değeri % 8 (2/25) olarak saptandı. Klinik ile ilişkili kopya sayısı değişikliği saptanan olgulardan ilkinde 22q11.21 bölgesinde 2.4 Mb'lık heterozigot, patojenik duplikasyon ve 14q11.2 bölgesinde 0.5 Mb'lık heterozigot, klinik önemi bilinmeyen delesyon saptandı. Diğer olguda ise 13q12.3 bölgesinde 88 kb'lık homozigot delesyon gözlendi. Asemptomatik anne ve babada aynı delesyon heterozigot olarak saptandı. Sonuç: Bu çalışmada sendromik yarık damak-dudak anomalisi saptanan olgularda moleküler karyotipleme analizinin tanısal değeri % 8 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak moleküler karyotipleme analizi normal sonuçlanan olgularda ayırıcı tanıda tek gen hastalıkları göz önünde bulundurulmalı ve bu amaçla olgular ek moleküler testler açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: kopya sayısı değişiklikleri, moleküler karyotipleme, yarık damak, yarık dudak

S-007 Microarray Analysis In Congenital Heart Diseases

Zeynep Esener[1], Kübra Ateş[2], Murat Öztürk [2], Cemşit Karakurt[2], Özlem Elkıran[2], İbrahim Tekedereli[2]
1 S.b.ü. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Congenital heart diseases that include anatomical and physiological abnormalities of the heart, are the most common birth defects. The etiology of congenital heart diseases is quite diverse. Although it mostly shows a multifactorial inheritance pattern, chromosome abnormalities, copy number variations, single gene diseases and environmental factors are involved in the etiology. Genetic etiology can be detected at a higher rate in syndromic cases, but it has not been elucidated in most syndromic and non-syndromic cases. In our study, it was aimed to detect copy number changes in syndromic and non-syndromic cases by the microarray method, to reveal the diagnostic value of the microarray method and to determine possible new loci. Patient documents, photographs and laboratory results of 55 syndromic and 30 non-syndromic cases, 85 in total, who had congenital heart disease and microarray analysis were evaluated, retrospectively. The differences between the groups were analysed with Chi-Square and Mann-Whitney U tests. Pathogenic/likely pathogenic copy number variations were detected in 32.7% (18/55) of the syndromic case group and 6.6% (2/30) of the non-syndromic case group, in the microarray results. Statistically, significant differences between two groups in terms of both the diagnostic efficacy of microarray and the age at the time of admission were detected. Our study suggest that the microarray method is significant to clarify the genetic etiology of congenital heart diseases.

Anahtar Kelimeler: Congenital heart disease, copy number variations, microarray

S-008 Prenatal Diagnosis Of 1P36 Deletion Syndrome Due To Pericentric Inversion On Chromosome 1: A Case Report

Behiye Tugce Yavuz[1], Tugba Kalayci[1], Gulnihal Bulut[1], Tugba Sarac Sivrikoz[2], Bilge Ozsait Selcuk[1], Seher Basaran[1], Birsen Karaman[1]

1 Department Of Medical Genetics, Istanbul Faculty Of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

2 Perinatology Unit, Department Of Obstetrics And Gynecology, Istanbul Faculty Of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Introduction: 1p36 deletion syndrome is one of the well-defined microdeletion syndromes, caused by a loss in the distal region of the short arm of chromosome 1. The most common clinical findings are congenital hypotonia, global developmental delay, seizures, structural central nervous system abnormalities, congenital heart disease, acral defects, and facial dysmorphic features comprising straight eyebrows, deeply-set eyes, broad and flat nasal bridge, midfacial hypoplasia, and pointed chin. Here, we report a fetus diagnosed with pericentric inversion and 1p36 interstitial deletion detected by cytogenetic and molecular cytogenetic analyses due to pathological ultrasound (US) findings. Case Presentation: A 31-year-old gravida 3, parity 2 woman was referred to our prenatal diagnosis clinics at 22 weeks of gestation (GW) due to pathological US findings of retromicrognathia and echogenic focus in the left ventricle. The chromosome analysis from fetal blood revealed an apparently balanced pericentric inversion on chromosome 1 [46,XY,inv(1)(p36.3?q42.1?)], which was confirmed by FISH, using arm specific painting probe. Array-CGH analysis showed a 2.8 Mb deletion at the p36.12p36.11 region of the chromosome 1 (arr(GRCh37] 1p36.12p36.11(22586920_25427655)x1). The parental karyotypes yielded normal results, and the chromosomal abnormality in the fetus was considered de novo. A subsequent US at 24 GWs showed polyhydramnios and rocker bottom feet. At 24+5 weeks, the pregnancy was terminated due to molecular cytogenetic results and sonographic findings. Postmortem fetal examination demonstrated a male fetus with a weight of 580 g (-1.09 SD), length of 32 cm (0.04 SD), arm span of 29 cm, and occipitofrontal circumference of 21.5 cm (-0.74 SD). The fetus had hypertelorism, broad nasal bridge, short and broad columella, long philtrum, retromicrognathia, cleft palate, camptodactyly of second to fifth digits bilaterally, clinodactyly of fifth finger bilaterally, and rocker bottom feet. Discussion: Apparently balanced chromosomal rearrangements (ABCRs) (including translocations, inversions and complex chromosomal rearrangements) are structural chromosomal abnormalities with no apparent loss or gain of genetic material in classical karyotyping. ABCR carriers have an increased risk of phenotypic affection compared to the normal population. Therefore, an array-CGH analysis should be performed to detect submicroscopic chromosomal alterations in fetuses with an apparently balanced chromosomal abnormality, even if there are no clinical findings.

Keywords: Apparently balanced chromosomal rearrangements, 1p36 deletion syndrome

S-009 Kardiyak Anomalili Fetuslarda Konvansiyonel Genetik Tanı Testlerinin Etkinliği

Hilal Şentürk[1], Bilge Özsait-Selçuk[2], Tuğba Saraç Sivrikoz[3], Tuğba Kalaycı[2], İbrahim H. Kalelioğlu[3], Recep Has[3], Birsen Karaman[4], Seher Başaran[2], Gülnihal Bulut[1], Evrim Kömürcü-Bayrak[2]

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Ve İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

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

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

4 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Konjenital kalp anomalileri (KKA), her 1000 canlı yenidoğanın yaklaşık 7'sinde gözlenen en yaygın doğumsal anomalilerdendir. Etiyopatogenezindeki genetik ve çevresel faktörlerin çeşitliliği genetik tanıyı güçleştirmektedir. Bu ön çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda değerlendirilen fetal olgularda KKA sıklığı, malformasyonun tipi/dağılımı ve konvansiyonel genetik tanı yöntemlerinin KKA'lerin prenatal tanısındaki etkinliğinin araştırılması, tanı konulamayan olguların tüm ekzom dizileme çalışmasına alınması için olgu seçim kriterlerinin belirlenmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: 2014-2021 yılları arasında, fetal ultrasonografide saptanan anomaliler nedeniyle Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilen ve genetik tanı amacıyla amniyosentez, fetal kan örneklemesi, koryonik villüs biyopsisi veya postmortem deri örneklerinde karyotip analizi ile sayısal ve gros yapısal anomalilerin dışlandığı 951 gebeliğe ait klinik dosyalar incelendi. KKA saptanan 192 olgu olası 22q11.2 mikrodelesyonu açısından floresan in-situ hibridizasyon (FISH) incelemesi ve diğer submikroskobik mikrodelesyon/duplikasyonların araştırılması amacıyla yapılan kromozomal mikrodizin analiz (KMA) sonuçları değerlendirildi. Bulgular: KKA'li olguların aile öyküsünde, olguların %9,9'unda pozitif aile öyküsü, %42,3'ünde tekrarlayan fetal kayıp ve/veya ani bebek ölümlerinin olduğu belirlendi. KKA'li olguların 27'sine karyotip analizi, FISH incelemesi ve KMA yöntemleriyle tanı konuldu (27/192, %14). Bu olguların 7'sinde sayısal bir kromozom anomalisi saptanırken (%25,9), 16'sında patojenik bir kopya sayısı değişimi (CNV) saptandı (%59,3). CNV saptanan olgularda septal defektler ile konotrunkal defektlerin daha yaygın olduğu gözlendi (12/16, %75). Kalan olgularda (n=4) ise bağımsız kardiyak defektler saptandı. Tanı alan olgularda daha çok birden fazla kardiyak anomali ve/veya organ tutulumları gözlendi. Tanı konulamayan 165 olgunun 22'sinde (%13,3) fetal ultrasonografide tek bir kardiyak anomali (izole) saptanırken, üç ya da daha fazla sayıda kardiyak anomali (kompleks) bulgusu tespit edilen olgu sayısı 39 idi (%23,6). Geriye kalan 104 olguda ise (%63) kardiyak anomalinin yanı sıra minör veya major tutulumlar (multisistemik tutulum) mevcuttu. Sonuç: KKA olguların önemli bir kısmında cerrahi onarım ya da palyatif bakım ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. KKA'nin prenatal dönemde saptanması durumunda cerrahi prosedürlerin önceden planlanması ve yenidoğan döneminde uygulamasına olanak sağlamaktadır. KKA'nin genetik temelinin açıklanması, risk ve tedavi olanaklarının değerlendirmesine, prognoz ve tekrarlama riskinin belirlenmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Genetik tanıda konvansiyonel tekniklere ilaveten, günümüzde artık yeni nesil dizileme yöntemleri de (panel, klinik ekzom, tüm ekzom analizi) tanı algoritmasında yerini almış ancak henüz Türk populasyonuna ait KKA ilişkili bir seri çalışması yayınlanmamıştır. Kromozom anomalileri dışlanmış olgu grubunda tüm ekzom analizlerinin özellikle akraba evliliği yapan ya da pozitif aile öyküsü olan ailelerde önemli katkı sağlamasını beklemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Kalp Anomalileri, Fetal Kalp, Genetik Tanı

S-010 Reprodüktif Hastalıklar ile Kromozomal Anormallikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Tek Merkezli ve Büyük Ölçekli 10 Yıllık Retrospektif Bir Çalışma

Mustafa Gökhan Ertosun[1], Duygu Gamze Aracı[2], **Alp Peker**[2], Sezin Yakut Uzuner[3], Aslı Toylu[2], Murat Özekinci[4], Mustafa Faruk Usta[5], Özden Altıok Clark[2]

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

4 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

5 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Amaç: Kromozomal değişimler reprodüktif hastalıkların önemli bir nedenidir. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezimize üreme bozukluğu/hastalığı nedeniyle başvuran bireylerde kromozom değişiklikleri ve patolojilerinin prevalansı araştırıldı. Malzemeler ve Yöntemler: 2011-2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezine başvuran reprodüktif hastalık öntanısı olan 4345 bireyin kromozomal bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Sonuçlar: Bu çalışmada toplam 138 bireyde (87 erkek ve 51 kadın) anormal karyotip bulguları görüldü. Bu anormal karyotipin görülme sıklığı, reprodüktif hastalıklar alt grupları arasında farklılık göstermekle birlikte en sık azospermide (%17.0) görüldü. Diğer bir ilginç sonuç ise çalışmamızda konjenital uterus veya vajina yokluğu hastalarında, düşük mozaisizm için özellikle tarandığında, literatürde belirtilenden daha sık bir şekilde kromozomal anomali görüldüğü saptandı. 138 anomalinin 75'i sayısal, 54'ü yapısaldı. Kalan 9 anormallik, 6 cinsiyet değişikliği ve hem sayısal hem de yapısal anomalileri olan 3 hastadan oluşuyordu. Ek olarak, X kromozomu bu anormalliklerde en sık yer alan kromozomdu. Tartışma: Bu 10 yıllık, tek merkezli çalışma, reprodüktif hastalıklar alt tiplerini ve kromozomal ilişkilerini araştırmak için literatürdeki en büyük vaka serilerinden birini içermektedir. Günümüzde kromozom analizinin öneminin üzerinde durulmasa da, kılavuzlar tarafından kullanılması hala tavsiye edilmektedir ve bu çalışmanın sonuçlarının gösterdiği gibi, reprodüktif hastalıkların araştırılmasında hala oldukça etkili bir yöntemdir. Ayrıca, reprodüktif hastalık teşhisi konan bireylerde kromozom analizi de giderek artan bir şekilde kullanılan preimplantasyon genetik tanı (PGD) pratiğinde oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: sitogenetik reprodüktif hastalıklar kromozomal anomali azospermi

S-011 840 Prenatal Hastada Tek Gen Hastaliklarinin Mutasyonlarinin Analizi ve Değerlendirilmesi: Ege Genetik Deneyimi

Bilgesu Ak[1], Ayça Aykut[1], Asude Durmaz[1], Emin Karaca[1], Burak Durmaz[1], Erhan Parıltay[1], Aslı Ece Solmaz[1], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik

GİRİŞ Prenatal tanı fetüslerin doğum öncesi çeşitli hastalıklar açısından gebelik haftasına uygun yöntemlerle alınan materyallerinin çeşitli tekniklerle genetik anomaliler açısından incelenmesi yöntemidir. Koryon villus biyopsisi, amniyosentez ve kordon kanı örneklerinde yapılan sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler testler tanıda kullanılan araçlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Tek gen hastalıklarında, gen düzeyinde mutasyonları taramak için öne çıkan moleküler testler tercih edilen yöntem olmaktadır. Bu derlemenin amacı Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na 2009-2022 yılları arasında tek gen mutasyonları ön tanıları ile başvuran 840 prenatal hastanın sonuçlarının incelenmesidir. GEREÇ-YÖNTEM Prenatal dönemde tek gen hastalığı ön tanısı veya ailede daha önceden saptanmış tek gen hastalığı olan 840 olgudan toplanan materyallerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Ön tanılara uygun olarak ilgili genler reverse dot blot, MLPA, Sanger DNA dizi analizi, veya yeni nesil dizi analizi çalışıldı. Maternal kontaminasyonun ekarte edildiği ve yeterli bulunan örnekler çalışmaya dahil edildi. BULGULAR Gelen 840 materyalin 540'ı (%64) amniyosentez, 290'ı (%34) CVS ve 10'u (%2) kordosentez idi. Tek gen hastalıklarından en sık başvuru 396 (%47) materyalle talasemiye ait olurken kistik fibrozis ön tanısı için 214 (%25) materyal, SMA ön tanısı için 51 (%6) materyal, rasopati ön tanısı için 47 (%5) materyal, iskelet displazi ön tanısı için 16 (%2) materyal, metabolik hastalık ön tanısı için 35 (%4) materyal incelendi. Talasemi ön tanısıyla gelen 390 materyalden 87 (%22) tanesi hastalık tablosuyla uyumlu, 191 (%49) tanesi taşıyıcı ve 110 (%28) tanesi de normal bulunurken, 2 tanesi maternal kontaminasyon nedeniyle değerlendirilemedi. Kistik fibrozis ön tanısıyla gelen 214 materyalin 7 (%3) tanesi hastalık tablosuyla uyumlu, 13 (%6) tanesi taşıyıcı ve 194 (%90) tanesi normaldi. SMA ön tanısıyla gelen 51 materyalin 7 (%13) tanesi hastalık tablosuyla uyumluydu. Rasopati ön tanısıyla gelen 47 hastanın 42 (%89) tanesi normal, 5 (%10) tanesi hastalıkla uyumlu, normal çıkan hastalardan 4 tanesi yapılan QF analizi sonucu trizomi 21 ile uyumlu bulundu. İskelet displazi ön tanısıyla gelen 16 hastanın 4 (%25) tanesi hastalıkla uyumlu bulundu. Metabolik hastalık ön tanısıyla gelen 35 hastanın 3'ü (%8) hastalıkla uyumlu, 12'si (%34) taşıyıcı, 20'si (%58) normal bulundu. Kayıt yetersizliğinden dolayı tahliyesine karar verilen fetüs sayısı belirlenemedi. SONUÇ Prenatal tanıda amaç, gebelik esnasında fetüse tanı koymak, aileyi bilgilendirmek ve etik açıdan terminasyona uygun olduğu dönemde sonlandırılmasını sağlamaktır. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim dalının 14 yıl boyunca tek gen hastalıklarında prenatal tanı araştırılması konusundaki moleküler analiz deneyimi sunulmaktadır

Anahtar Kelimeler: tek gen hastalığı, prenatal tanı

S-012 Gebelik Kayıplarında Konvansiyonel ve Moleküler Karyotip Sonuçlarının Karşılaştırılması

Mustafa Bakırtaş[1], Mert Polat[1], Yunus Kasım Terzi[1], Zerrin Yılmaz Çelik[1]
1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.b.d

Gebelik Kayıplarında Konvansiyonel ve Moleküler Karyotip Sonuçlarının Karşılaştırılması Giriş ve Genel Bilgiler Günümüzde gebelik kayıplarında kromozom analizi konvansiyonel ve/veya moleküler yöntemlerle yapılabilmektedir. Konvansiyonel analizin materyal kalitesine ve kültür şartlarına bağlı olarak kültür başarısızlığı riski, 5-10megabazdan daha küçük submikroskobik değişiklikleri tespit edememe, fetusun dişi(46,XX) olması durumunda maternal hücre kontaminasyonunu saptayamama gibi kıstlılıkları vardır. Moleküler karyotipleme (Mikroarray) yöntemi kültür gereksinimi olmaması, maternal hücre kontaminasyonunu saptaması, submikroskobik delesyon ve duplikasyonları göstermesi, daha düşük materyal kalitesiyle çalışılabilmesi açısından konvansiyonel karyotiplemeye göre avantaj sağlamaktadır. Ancak bu yöntem de kromozom düzeyinde dengeli değişiklikleri ve düşük oranlı mozaikliği saptayamamaktadır. Bu çalışmada gebelik kaybı ile başvuran hastaların konvansiyonel ve moleküler karyotipleme sonuçları incelenerek anomali saptama oranlarının karşılaştırılması ve saptanan anomalilerin yöntem bazında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem Çalışmaya 26.08.2018-10.02.2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümüne kabul edilen ve ileri araştırmalar için bilgilendirilmiş onayı olan 228 hasta dahil edilmiştir. Hastaların konvansiyonel ve moleküler karyotip sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Her örnek başvuru zamanında kullanılan array platformu(The Illumina CytoSNP-12 v2.1 Bead Chip(300K); Affymetrix, CytoScan® Optima Suite (315K); Agilent Human Genome G3 Sure Print 8X60K ISCA Oligonucleotide Microarray; SurePrint G3 ISCA V2 CGH 4X180K Array Kit (Agilent Technologies) ile test edilmiştir. Her platform kendi analiz kalite ve kriterlerine uygun olarak analiz edilmiştir. Array analiz sonucu saptanan değişikler en az üç veritabanında araştırılarak ACMG kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bulgular Konvansiyonel karyotipleme ile 228 hastanın 139(%60,96)'unda normal karyotip saptanırken, 62(%27,19)'sinde anormal karyotip saptanmıştır. 139 hastanın 116(%83,45)'sında 46,XX, 23(%16,55) tanesinde 46,XY karyotipi saptanmıştır. Konvansiyonel yöntemle 27(%11.84) hastada kromozom elde edilememiştir. Bu hastaların 16(%59,26)'sında mikroarray ile kromozom bozukluğu belirlenmiştir. Konvansiyonel yöntem ile analizi sonucu 46,XX saptanan 116 hastanın 71(%61,21)'inde mikroarray sonucu uyumludur, ancak 6(%5,17)'sında 46,XY karyotipi saptamıştır. 116 hastanın 36(%31,03)'sında konvansiyonel analizden farklı olarak mikroarray ile kromozomal anormallik saptanmıştır. 3(%2.6) hasta kalite skorları uygun olmadığı için değerlendirilmemiştir. Konvansiyonel yöntemle anormal karyotip saptanan 62 hastanın 52(%83,87)'sinde mikroarray ile sonuç uyumludur. Hastaların %16,13'ünde sonuçlar arasında uyumsuzluk görüldü. Aynı hasta grubunda konvansiyonel yöntemle anomali saptama oranı %27,19 iken, mikroarray ile bu oran % 42,98 olmuştur. Sonuç verememe oranları ise sırasıyla %11,8 ve %1,31 olarak saptanmıştır. Tartışma Gebelik kaybı yaşayan hastalarda kromozom eldesi ve analizine yönelik farklı testler kullanılmaktadır. Bu testlerin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarının bilinmesi yöntem seçimi ve hasta yararı açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda kromozomal mikroarrayın, düşük oranlı mozaikliği ve dengeli değişiklikleri saptayamama gibi dezavantajları olmasına rağmen, konvansiyonel olarak değerlendirilemeyen veya açıklanamayan durumlarda, düşüğe neden olan anormallikleri saptaması ve karyotipleme sonucu bulunan dengesiz değişikliklerin tanımlanması açısından değerli olduğu görülmüştür. Ancak tek başına kullanımı durumunda da dengeli anomalileri kaçırma olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiği kanısına varılmıştır. Konvansiyonel

ve moleküler karyotiplemenin birlikte kullanılması, olası anomalilerin saptanma oranını yükselteceği için risklerin belirlenmesi, tanısal test algoritmalarının oluşturulması ve genetik danışma açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konvansiyonel karyotipleme Moleküler karyotipleme Kromozomal anormallik Gebelik kaybı

S-013 Prenatal Tani Amaciyla Yönlendirilen Olgularda Klinik ve Genetik Bulgular: Tek Merkez Deneyimi

Zeynep Münteha Başer[1], Ceren Alavanda[2], Hamza Polat[2], Şenol Demir[1], Esra Dirimtekin[1], Ayşenur Ersoy[1], Esra Arslan Ateş[3], Mehmet Ali Söylemez[2], Pınar Ata[2], Esra Esim Büyükbayrak[4], Bilgen Bilge Geçkinli [2]

1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul, Türkiye

2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye

3 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye

4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ad, Perinatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Giriş: Prenatal tanı (PT), genetik hastalık açısından yüksek risk altındaki fetüsün doğum öncesi dönemde saptanmasına yönelik yapılan işlemlerdir. İleri anne yaşı, prenatal tarama testlerinde artmış riskin saptanması, fetüste anormal ultrasonografik bulguların olması, ailede önceden kromozom anomalili ve/veya doğumsal anomalili bir çocuğun varlığı, ailede bilinen bir genetik hastalık olması ve ebeveynlerden birinde translokasyon taşıyıcılığı PT endikasyonlarıdır. Koryonik Villus Örneklemesi (CVS), amniyosentez veya kordosentez işlemlerini içeren invaziv yöntemlerle alınan fetal materyal sitogenetik/moleküler genetik tetkikler ile incelenerek genetik tanı konulmaktadır. Amaç: Bu çalışmanın amacı kliniğimize genetik danışma ve PT amacıyla yönlendirilmiş olan genetik hastalıklar açısından yüksek riskli gebelerin kohortunu sunmaktır. Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında genetik danışma ve PT amacıyla kliniğimize yönlendirilmiş 559 gebenin verileri toplanmıştır. Veriler ilk başvuru endikasyonuna, invaziv işlem talebine, genetik analiz sonuçlarına, endikasyon-invaziv işlem talebine, endikasyon- genetik analiz sonucuna göre değerlendirilmiştir. Sonuç: Polikliniğimizde değerlendirdiğimiz 559 gebenin 422'sinde (%75) prenatal tarama testlerinde artmış anöploidi riski vardı. Bu 422 gebenin 137'sinde (%32) ileri anne yaşı mevcuttu. Gebelerin 94'ünde (%17) anormal ultrason bulguları saptandı ve bu gebelerin 24'ünde (%26) ileri anne yaşı eşlik ediyordu. Ailelerin 74'ü (%13) invaziv tanısal işlemi kabul etti. Tanısal işlem kabul eden ailelerin 21'inde (%28) prenatal tarama testlerinde artmış anöploidi riski, 11'inde (%15) ileri anne yaşı ve prenatal tarama testlerinde artmış anöploidi riski, 23'ünde (%31) anormal prenatal ultrason bulguları, 8'inde (%11) ileri anne yaşı ve anormal prenatal ultrason bulguları; 6'sında (%8) önceki çocukta genetik hastalık öyküsü, 3'ünde (%4) parental genetik hastalık taşıyıcılığı ve 2'sinde (%3) maternal toxoplazma enfeksiyonu vardı. PT yapılan 11 fetüsün (%15) genetik testlerinde anomali saptandı. Saptanan anomalilerin 3'ü (%27) Trizomi 21, 1'i (%9) Trizomi 18, 1'i (%9) Trizomi 13, 1'i (%9) Monozomi X, 1'i (%9) Duplikasyon 3q, 1'i (%9) Triploidi, 1'i (%9) NF1 heterozigot mutasyonu, 1'i (%9) P3H1 homozigot mutasyonu, 1'i (%9) SMN1 homozigot mutasyonu idi. Tartışma: PT amacıyla yönlendirilmiş ve genetik hastalıklar açısından yüksek riskli gebelerin genetik danışma alması ve uygun tanı yöntemlerinin belirlenmesi önemlidir. Merkezimizde, ailelerin prenatal tanıyı tercih etme oranı en yüksek olarak anormal fetal ultrasonografi bulguları olan grupta saptanmıştır. Fetal kromozom anomalilerinden en sık anöploidi, ayrıca triploidi ve dengesiz kromozom anomalisi saptanmıştır. Çalışmamız, prenatal genetik danışma ve tanı tecrübesinin paylaşılması ile genetik kliniğinde değerlendirilecek riskli gebelere yaklaşıma katkı sağlamak amacıyla sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prenatal Tanı, Anöploidi, Amniyosentez

S-014 Multikistik Displastik Böbrek Hastalığı Gözlenen ve Amniyosentez Sıvısından Çalışılan Microarray Testinde Maternal Komplet Uniparental Dizomi 8 Saptanan Fetus

Özlem Anlaş[1], Ümran Kılınçdemir Turgut[2]
1 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Adana
2 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.b.d, Perinatoloji B.d, Adana

Giriş ve Amaç: Uniparental dizomi (UPD) bir kromozomun her iki homoloğunun tek bir ebeveynden kalıtılması durumudur. Anneden aktarılmışsa maternal UPD, babadan aktarılmışsa paternal UPD olarak adlandırılmaktadır. Embriyonik gelişim sürecinde meydana gelen monozomi veya trizomi rescue, inkomplet kromozomal segregasyon ve mitotik rekombinasyon UPD gelişiminden sorumlu başlıca mekanizmalardır. Hücre bölünmesinin hangi evresinde meydana geldiğine bağlı olarak izodizomi (mayoz II hatası) veya heterodizomi (mayoz I hatası) olarak adlandırılmaktadır. Bir kromozomun tamamının UPD'si (komplet UPD) veya kromozomun bir parçasının UPD'si (segmental UPD) şeklinde oluşabilmektedir. Prenatal tanınan multikistik displastik böbrek hastalığı ise, ailevi geçişi belirsiz olup, sporadik olgular halinde kliniğe yansımaktadır. Unilateral ve izole saptanan olgular yaşamla bağdaşmakla beraber, bilateral multikistik böbrek hastalığına sahip fetüslerin yaşam beklentisi düşüktür. Yöntem: Amniyosentez materyalinden QF-PCR ile anoploidi taraması ve kromozom analizi çalışıldı. Amniyon sıvısından elde edilen fetal DNA'dan HumanCytoSNP-12 v2.1 BeadChip Kiti ile SNP Array testi çalışılmıştır. Olgu: Geçmişinde bikornuat uterus dışında özellik olmayan 20 yaşında, G1P0, son adet tarihine göre 20 hafta 4 gün gestasyonal gebelik haftasına sahip gebe perinatoloji kliniğinde fetal organ taraması amacıyla değerlendirildi. Nazal kemik <%5 persantil altında, sol böbrek renal pelvis çapı 5 mm pyelektazi mevcut, sağ böbrek boyutlarında artış ile beraber 5-6 adet farklı boyutlarda birbiri ile ilişkisiz kistler saptanarak multikistik displastik böbrek hastalığı ön tanısı ile genetik danışmanlık ve tanı amacıyla tarafımıza konsulte edildi. Eşi ile arasında akrabalık bulunmamaktadır. Pedigri analizi yapıldığında annenin bir kız kardeşinde Down sendromu olduğu ve babanın da bir erkek kardeşinin DMD hastalığı nedeniyle exitus olduğu öğrenilmiştir. Hastadan yapılan 2'li test taraması normal olarak raporlanmıştır. Fetal USG bulguları nedeniyle prenatal tanı önerilen hastadan amniyosentez yapılmıştır. QF-PCR ve kromozom analizi sonucunun normal saptanması üzerine fetal microarray planlandı. Microarray sonucu arr[GRCh38]8p23.3q24.3(226818_145067700)x2 hmz olarak raporlanmış olup bu sonuç 8. kromozomun tamamında heterozigotluk kaybını (LOH) göstermektedir. Parental microarray analizi sonucunda bu durumun maternal UPD kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Aile gebeliğe devam etme kararı almıştır. Tartışma ve Sonuç: Multikistik displastik böbrek hastalığı sporadik olarak görülmekle beraber ailevi geçiş gösterebilen olgu bildirimleri mevcuttur. Hastalığın genetik geçişi net olarak ortaya konulamamıştır. Uniparental dizomiler hangi kromozomda meydana geldiğine bağlı olarak imprinting gen sendromlarına veya heterozigotluk kaybına bağlı olarak karşı allelde mutasyon saptanması durumunda otozomal resesif kalıtılan hastalıklara sebep olabilmektedirler. 8.kromozomun komplet UPD'si nadir karşılaşılan bir genetik tablodur. Literatüre, herhangi bir ultrason anomalisi olmayan fetusta prenatal dönemde saptanan, gebeliğe devam edilen ve doğumdan sonra fentotipik olarak normal görünen 8. kromozomun paternal segmental UPD'si bildirilmiştir. 8. kromozomun komplet UPD'sinin uzun dönem klinik etkileri henüz tam bilinmemektedir. Bu olgu literatüre katkı amaçlı bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uniparental Dizomi 8 Multikistik Displastik Böbrek

S-015 Demans Hastalarında Plazma Strem2 Düzeyi: Trem2 Varyantları ve Beyin Omurilik Sıvısındaki Amiloid ve Tau Düzeyleri ile Ilişkisi

Gamze Güven[1], Bedia Samancı[2], Haşim Gezegen[2], Çağrı Ulukan[2], Erdi Şahin[2], Haşmet Hanağası[2], Hakan Gürvit[2], Nadia Dehghani[3], Rita Guerreiro[3], Jose Bras[3], Ebru Erzurumluoğlu [4], Merve Alaylıoğlu[5], Duygu Gezen-Ak[5], Erdinç Dursun[5], Başar Bilgiç[2]

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

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

3 Van Andel Institute, Department Of Neurodegenerative Science,grand Rapids, Mı, Usa

4 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bil. Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

5 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı

Amaç: Mikroglial aktivasyonda görev alan bir sinyal reseptörü olan TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) geninin Alzheimer hastalığı (AH) başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir. Çözünür formdaki TREM2 proteininin (sTREM2), AH hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) yüksek olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, sTREM2 düzeyinin AH'nin seyri boyunca değişkenlik gösterdiği ileri sürülmektedir. Aβ ve tau patolojisi BOS sTREM2 düzeylerini farklı şekilde etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, TREM2 genindeki heterozigot varyantların AH riskini arttırdığı ve bu varyantların da sTREM2 düzeyini etkileyebileceği gösterilmiştir. BOS'un aksine, kandaki sTREM2 seviyeleri ile ilgili yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda klinik durum ve TREM2 genindeki varyasyonlara bağlı olarak demans hastalarında plazma sTREM2 düzeyinin nasıl değiştiğinin belirlemesi ve sTREM2 düzeyinin BOS biyobelirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Yöntem: Plazma sTREM2 düzeyi ELISA yöntemi ile belirlendi. Hasta ve kontrollerin TREM2 geni tüm ekzonları yeni nesil dizileme teknolojisi ile dizilendi. Bulgular: Çalışmaya 56 demans hastası ve yaş uyumlu 24 kontrol dahil edildi. Çalışmaya katılan toplam 80 kişiden sekizi heterozigot, biri homozigot yanlış anlamlı TREM2 varyasyonu taşımaktaydı. Hastaların plazma sTREM2 konsantrasyonlarının (21,048 pg/mL, SD5389, n=56) kontrollere (18,759 pg/mL, SD=5813, n=24) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p=0.048, Mann-Whitney). TREM2 genindeki heterozigot varyasyonların sTREM2 düzeyine etkisini incelemek için çalışma grubu TREM2 varyasyon taşıyıcılık durumuna göre gruplandırldığında, plazma sTREM2 düzeyinin TREM2 varyasyonu taşıyan ve taşımayanlar arasında anlamlı düzeyde değişmediği görüldü (p=0.359, Mann-Whitney). Demans hastaları güncel 2018 sınıflamasının getirdiği BOS biyobelirteç profillerine göre amiloid pozitif (A+), amiloid negatif (A-) ve tau pozitif (T+), tau negatif (T-) olarak dört gruba ayrıldığında, A+T+ grubunun (20,900 pg/mL, SD=4931, n=28) plazma sTREM2 konsantrasyonunun A-T- grubuna (25,366 pg/mL, SD=1402, n=6) göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (p=0.022, Mann-Whitney). Benzer şekilde, A+T- grubunun (19,294 pg/mL, SD=7153, n=14) plazma sTREM2 konsantrasyonunun A-T- grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p=0.027, Mann-Whitney). Sonuç: Hastalarda saptadığımız yüksek plazma sTREM2 düzeyi artmış mikroglial yanıtın bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte sonuçlarımız, amiloid birikiminin tau'dan bağımsız olarak düşük plazma sTREM2 düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: sTREM2, plazma, BOS, varyasyon, amiloid, tau

S-016 Demans Ön Tanılı Hastaların Yeni Nesil Dizileme Panel Yöntemi Ile Araştırılması

Etkin Özkan[1], Ayfer Ülgenalp[1], Ahmet Okay Çağlayan[1], Elçin Bora[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Demans ön tanılı hastaların yeni nesil dizileme panel yöntemi ile araştırılması Etkin Özkan, Elçin Bora, Ayfer Ülgenalp, Ahmet Okay Çağlayan GİRİŞ: Demans, bir veya daha fazla bilişsel alanı (öğrenme ve hafıza, dil, yürütücü işlev, karmaşık dikkat, algısal-motor, sosyal biliş) içeren bilişte azalma ile karakterize bir hastalıktır. 55 yaş ve üzeri tüm insanların %25'inin ailesinde demans öyküsü vardır. Nüfus yaşlandıkça, demansın genel yükü dünya çapında artmaktadır. Klinisyenlerin demans hastalarını doğru bir şekilde teşhis etmesi hastalık yönetimi açısından çok önemlidir. AMAÇ: Bu çalışmanın amacı merkezimizde test edilen Demans panelinde tespit edilen gen varyantların sıklıklarının literatürle karşılaştırılması, genotip fenotip korelasyonlarının yapılması, daha önce tanımlanmamış yeni varyantların literatüre kazandırılmasıdır. GEREÇ-YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniklerine 2019 – 2022 yılları arasında ön tanısı demans olan 134 hastaya uygulanan A2M, AAAS, ACE, APOE, APP, ATP13A2, ATP1A3, C9ORF72, CHMP2B, CSF1R, DCTN1, DNMT1, EIF4G1, FBXO7, FUS, GBA, GCH1, GRN, HTRA2, LRRK2, MAPT, MPO, NOTCH3, PARK7, PINK1, PLA2G6, POLG, PRKN, PRKRA, PRNP, PSEN1, PSEN2, SLC6A3, SNCA, SNCB, SORL1, SQSTM1, TAF1, TARDBP, TH, TREM2, TYROBP, UBQLN2, UCHL1, VPS35 genlerini içeren prob-yakalama (capture) metoduna göre çalışılan targeted yeni nesil dizileme paneline ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BULGULAR: Demans paneli ile araştırılan 134 hastanın 10 tanesine tanı konulmuştur. Tespit edilen patojenik/muhtemel patojenik varyantlar NM_005211.3(CSF1R_v001):c.1985T>C, NM_002087.4(GRN_v001):c.1145del, NM_002087.4(GRN_v001):c.687T>A, NM_000435.3(NOTCH3_v001):c.226T>C, NM_007375.4(TARDBP_v001):c.1147A>G, LRG_661t1:c.708+1G>A, NM_000021.4(PSEN1_v001):c.1172T>C, NM_000435.3(NOTCH3_v001):c.946G>A, NM_000435.3(NOTCH3_v001):c.1164T>A, NM_001302691.2(APOE_v001):c.137T>C heterozigot olarak tespit edilmiştir. NOTCH3 c.1164T>A mutasyonu literatürde ilk kez, GRN c.687T>A ve CSF1R c.1985T>C mutasyonları ülkemizde ilk kez saptanmıştır. SONUÇ: Hastalıklara neden olan gen mutasyonları yeni nesil dizileme yöntemi yardımıyla kolaylaşmıştır. Bu çalışmamızda genetik etiyolojisi açıklanamamış demans hastalarındaki sorumlu genlere uygulana yeni nesil dizileme panelinin tanılama oranı %7,5 olarak saptanmıştır ve yeni mutasyonların tespit edildiği hastaların fenotipleri literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır. ANAHTAR KELİMELER: Demans, Genotip-Fenotip Korelasyonu, Yeni Nesil Dizileme Paneli

Anahtar Kelimeler: Demans, Genotip-Fenotip Korelasyonu, Yeni Nesil Dizileme Paneli

S-017 Parkinson Hastalarında Klinik Ekzom Analizi Sonuçları

Sezin Canbek[1], Mehmet Güney Şenol[2]
1 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2 Sultan 2.abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Parkinson Hastalığı (PH) beyinde dopaminerjik nöronların kaybıyla ilişkili, bazal ganglionlardan, başta substansia nigra olmak üzere, diğer beyin sapı nöronlarını da etkileyen kronik ve progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Türkiye için prevalans 111/100 000 olarak bildirilmiştir. Başlıca klinik belirtileri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral refleks bozukluğudur. Semptomların gelişmesinden sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir. Kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın bu süreçte önemli bir rol oynadığını ve etyopatogenezde multifaktöriyel nedenlerin öne çıktığı görülmektedir.Beyin sapında yer alan substansiya nigra 800.000 civarında hücreden oluşur; bu hücrelerin en az %60-80'inin kaybolması durumunda PH ortaya çıkabilir. Bundan dolayı aslında hastalığın, belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başladığı söylenebilir. Belirtiler, tüm hücrelerin %60-80'i kaybedildikten sonra ortaya çıkar. Yaşamları boyunca hiçbir PH belirtisi olmadan başka bir sebepten vefat eden insanların beyinleri histopatolojik ve morfolojik olarak incelendiğinde substansiya nigrada %50 oranında hücre kaybı olduğu görülmüştür.Nöropatolojik etkenler; vasküler hastalıklar, geçirilmiş SSS enfeksiyonları, bazı ilaçlar, arteroskleroz, ailevi sebepler, travma, zehirlenmeler, toksinler, tümörler ve kırmızı kan hücrelerin artışına bağlı sinaps kaybı, nöron kaybı ve diğer nörotransmitterlerin kaybı şeklinde sıralanabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların ölümünde pek çok genetik faktörün mutasyonlarına bağlı oluşan anormalliklerin rol aldığını göstermiştir. Bu mutasyonlar kalıtsal nedenlerle gerçekleşmekle birlikte, yaşlanma ve çevresel faktörlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. PH'nın önlenmesi veya tedavisinde önemli adımların atılabilmesi için moleküler mekanızmanın ve bunun hasta klniği ile korelasyonunun belirlenmesi oldukça büyük önem taşımaktadır. Parkinson hastalığının genetik faktörlerine bakıldığında, hastaların %5-10'luk kısmının monogenik / Mendelian formdan, ailesel kalıtılan nadir mutasyonlardan etkilendiği görülmektedir. Metot: Klinik olarak PH tanısı almış 125 hasta klinik ekzom analizi ile değerlendirilmiş ve virtual panel ile derin biyoinformatik analiz yapılarak hastalarda saptanan varyantlar, hastaların aile öyküleri ve klinik gidişleri ile beraber nöroloji bölümü ile takip sürecine alınmıştır. Sonuç: Hastalarda saptanan varyantların ve bu mutasyonlara yol açan ve ardından nöron ölümüne giden süreçlerde hangi faktörlerin rol oynadığının belirlenmesi hastalığın gen terapisi ile de tedavisine ışık tutması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, Klinik Ekzom Analizi, Dopamin, Biyoinformatik, Gen Terapisi, HPO, Substantia Nigra, Beyin Sapı, Nörodejeneratif Hastalık

S-018 On Parkinson Olgusunun Tüm Exom Dizileme (Wes) Ile Değerlendirilmesi

Hanife Saat[1], Halil Önder[2]
1 Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eah
2 Anlara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eah

Parkinson hastalığı, bazal ganglionları etkileyen dejeneratif bir süreç olup, tüm parkinsonizm olgularının %80'ini oluşturmaktadır. İstirahat tremoru, kas sertliği, bradikinezi (yavaş hareket etme) ve sıklıkla postural instabilite ile karakterizedir. Parkinson hastalığı, genetik ve genetik olmayan faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın etyolojisinde genetik faktörler giderek artan bir şekilde kabul görmektedir. Bireylerin yaklaşık % 10-15'inde pozitif bir aile öyküsü vardır. Tüm Parkinson hastalıklarının yaklaşık %5-10'unda monogenik bir kalıtım tespit edilmiştir. Monogenik Parkinson genellikle otozomal dominat (OD) yada otozomal resesif (OR) olarak kalıtılmakla birlikte nadir olarak X'e bağlı kalıtım da görülebilmektedir. Bilinen yaklaşık 30 gen tanımlanmıştır. Bu sayı giderek artmaktadır. Çoklu gen panelleri bilinen genlerdeki mutasyonları saptamakla birlikte, bazı olgularda tanı koymayı sınırlandırmakta, özellikle Parkinson benzeri bulguları olan ve klinik olarak karışabilecek hastalıkların tanısında yetersiz kalabilmektedir. Polikliniğimize başvuran 10 Parkinson tanısı ile takipli olan hastayı tüm exom dizileme (WES) yöntemi ile çalıştık ve 4 hastada anlamlı genomik değişim saptadık. Bir olgumuzda geç başlangıçlı parkinson ilişkili GBA geninde patojenik genomik değişim, ikinci olguda PRKN geninde exon 2 delesyonu, bir diğerinde ise distoni ve parkinsonizm ilişkili GCH1 geninde genomik değişim saptandı. Son olarak yine parkinson tanısı ile takip edilen bir hastamızda Wolfram Sendromu'na neden olan WFS1 geninde muhtemel patojenik olarak sınıflanan genomik değişim tespit edildi. Hastanin Wolfram sendromu kliniğine uygun olarak diyabet ve hipotiroidi gibi bulgular nedeniyle de diğer bölümlerce takipli olduğunu gördük. Sonuç olarak hem Parkinson olgularının etyolojisini açıklamakta hem de Parkinson benzeri bulgulara sahip hastalıkların tanısında moleküler çalışmalar oldukça faydalı olmaktadır. Bu açıdan çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, wes

S-019 Cadasil Kliniği İle Başvuran Hastalarin Genetik Olarak Değerlendirilmesi

Sevcan Tuğ Bozdoğan[1], **Muhammed Burak Bereketoğlu**[2], Ayşe Filiz Koç[3], Turgay Demir[1], Mehmet Balal[3], Atıl Bişgin[1]
1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Ve Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye
2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
3 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş CADASIL (subkortikal enfarkt ve lökoensefalopatiyle giden otozomal dominant serebral arteriyopati), erken yaşta görülen inmenin ve vasküler demansın bilinen en sık monogenik kalıtılan nedenidir. Klinik olarak en sık erken yaşta geçici iskemik atak veya inme görülmektedir. Yirmili yaşlarda başlayan auralı migren, duygudurum bozuklukları, apati ve ilerleyici kognitif kayıp ve demans CADASIL'ın karakteristik özelliklerindendir. NOTCH3 geni, vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen 2321 aminoasitten oluşan tek geçişli bir transmembran proteinini transkripte eder. Ekstraselüler kısmı, 34 EGFr domaini ve 3Lin/Notch(LNR) tekrarından oluşmakta olup 10. ve 11. EGFr domaini ligand bağlama işlevi göstermektedir. İntraselüler parçasıysa sinyal transdüksiyonunda rol alır. Hastalığın patofizyolojisi, NOTCH3 genindeki mutasyonların sebep olduğu EGFr domainindeki sistein sayısının artması ve azalması reseptörün tersiyer yapısının bozmakta olup hatalı katlanarak vasküler düz kas hücrelerinin anormal proliferasyonuna ve apoptozuna neden olur. Bu durum özellikle serebral vasküler damarların tunika mediasını etkileyip erken yaşta başlayan vasküler patolojilerin nedeni olmakla birlikte, CADASIL'ın patognomonik bulgusu olan cilt biyopsilerinde vasküler yapıların elektron mikroskopi incelemesinde gözlenen arteriollerin tunika mediasında biriken granüler osmofilik cisimlerin oluşumuna neden olur. CADASIL'ın prevelansı literatürde 2-4/100.000 olsa da genom dizileme çalışmalarında NOTCH3 geninin EGFr domainini kodlayan bölgesindeki sistein sayısı değişimine sebep olacak mutasyonların frekansının Güney Asya popülasyonlarında 1/300'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum hastalığın klinik spektrumunun oldukça geniş olmasına, klinik olarak az tanınmasına ve bazı varyantların inkomplet penetrans göstermesine bağlı olabilmektedir. Bu çalışma, polikliniğimize CADASIL şüphesi ile başvuran hastalarda doğru tanı ve tespit edilen varyantların klinik ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır GEREÇ VE YÖNTEM ÇÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran 169 hastanın periferik kan örneğinden gDNA izolasyonları yapılarak MiSeq (Illumina) ile NOTCH3 tüm gen dizi analizi yeni nesil dizileme yöntemiyle yapılmıştır. Biyoinformatik ve in-siliko analizler "American College of Medical Genetics and Genomics" kılavuzu doğrultusunda sınıflandırılmış ve test öncesi ile sonrasında genetik danışmanlıklar verilmiştir. BULGULAR Erken yaşta vasküler demans ve inme kliniğiyle başvuran hastalardan CADASIL ön tanısı düşünülmüş ve 169 hastadan yapılan tüm gen analizi sonucunda 29 hastada NOTCH3 geninde non-sinonim 17 farklı varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen en sık 4 varyant sırasıyla, 10 hastada p.C435R, 3 hastada p.R1231C, 2 hastada p.R558C ve 2 hastada p.R90C varyantları olup, diğer tespit edilen varyantlar ise p.C106Y, p.C1099W, p.G1347R, p.R141C, p.R449H, p.C478F, p.R1761C, p.C123Y, p.Q151E, p.T577A, p.V1952M ve c.2994+2_17del16bp varyantlarıdır. Bu varyantlar içinde p.C106Y, p.C1099W, p.R449H, p.C478F ve c.2994+2_17del16bp varyantları literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bir hastamızda p.R1231C varyantı homozigot olarak, başka bir hastamızda ise p.R141C ile p.R449H varyantları birleşik heterozigot olarak tespit edilmiştir. SONUÇ Çalışmamızda 5 yeni varyant bildirilmiş olup, bunlar in-siliko olarak patojenik

değerlendirildiğinden p.C106Y, p.C1099W ve p.C478F varyantlarının EGFr domainini etkileyen sistein rezidüsünü azaltabileceği, c.2994+2_17del16bp varyantının ise ekzon kesim bölgesini etkileyerek hatalı protein üretimine neden olabileceği düşünülmektedir. Saptanan diğer p.R449H varyantının ise bilinen patojenik p.R141C varyantı ile birleşik heterozigot olarak bulunması ve hastanın kliniğiyle uyumlu olması sebebiyle ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca literatürde CADASIL tanısı almış hastalarda, mutasyonların %71,8’inin ekzon 1 ve 6 arasında olduğu tespit edilse de çalışmamızda mutasyonların %20,5’inin 1. ve 6. ekzonlar arasında olduğu, geri kalan mutasyonlarınsa 7 ile 33. ekzonlar arasında olduğu gösterilmiş olup popülasyonlar arası farklılığın genetik olarak önemini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: CADASIL, NOTCH3, İnme, genetik tanı

S-020 Herediter Polinöropatiler: Koç Üniversitesi Hastanesi Kas Hastalıkları Merkezi Deneyimi

Şahin Avcı[1], Gulshan Yunısova[1], Ayfer Arduç Akçay[1], Esra Börklü[1], Serpil Eraslan[1], Hülya Kayserili[1], Zehra Piraye Oflazer[1]
1 Koç Üniversitesi Hastanesi

Herediter polinöropatiler (Charcot-Marie-Tooth hastalığı, CMT), simetrik, yavaş ilerleyen, distal motor ve duysal sinirleri tutan bir grup genetik hastalıktır. Elektromiyografik (EMG) bulgularına göre CMT'ler; CMT1, CMT2 ve dominant ara form (DI-CMT) olarak ayrılır. Sinir ileti hızının belirgin olarak yavaşladığı (<35 m/s) demiyelinizan özellik gösteren formlar CMT1, sinir ileti hızının 45 m/s' den büyük olduğu aksonal özellik gösteren formlar CMT2 olarak ayrılırken, bu ikisi arasındaki formlar ise DI-CMT olarak gruplandırılır. CMT'ler genetik olarak oldukça heterojen olup, 80'den fazla ilişkili gen tanımlanmıştır. PMP22 duplikasyonu, CMT olgularının %50'sinden, klinik sınıflandırma yapıldığında CMT1 olgularının %70-80'inden sorumludur. En sık ilişkili diğer genler arasında GDAP1, GJB1, HINT1, MFN2, MPZ, PMP22, SH3CT2 ve SORD genleri yer alır. Bu çalışma ile 54 aylık süreçte (Ocak 2018-Temmuz 2022) Koç Üniversitesi Hastanesi Kas Hastalıkları Merkezi'ne başvuran, herediter polinöropati klinik öntanısı alan 41 olguda bulgulara göre planlanan genetik tanı şeması ve sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır. Olguların 14'ü dişi, 27'si erkek ve yaş ortalaması 35.7 (3/4-86 yaş) idi. İzole demiyelinizan polinöropati saptanan 14 olgu ile klinik ve EMG bulguları herediter basınca duyarlı nöropati (HNPP) düşündüren 6 olgu olmak üzere toplam 20 olguya ilk aşamada PMP22 MLPA analizi yapıldı. Bu olguların 9'unda duplikasyon, 5'inde delesyon saptanırken, 6 olgunun PMP22 MLPA analizi normal sonuçlandı. PMP22 MLPA analizi normal olan CMT1 ile uyumlu 2 olguya ve 7 farklı olguya (aksonal polinöropati: 6, mikst tip: 1) klinik ekzom analizi yapıldı. Bu olguların ikisinde patojenik (TRPV4 ve PMP22 genleri), birinde olası patojenik (PLEKHG5 geni), ikisinde klinik önemi bilinmeyen (MFN2 ve DNM2 genleri) ve zigositesi ilgili fenotipin kalıtım modeli ile uyumlu değişimler saptanırken, dört olguda klinik ile uyumlu değişim saptanmadı. Toplam 14 olguya (polinöropatiye ek nörolojik bulgu/-lar gösteren: 6, mikst tip polinöropati: 3, aksonal polinöropati: 2, motor nöropatinin ön planda olduğu: 2, PMP22 delesyonu saptanan ancak klinik bulguları HNPP ile uyumlu olmayan: 1) tüm ekzom analizi yapıldı. Bu olguların ise dördünde patojenik (CYP27A1, PMP22, BTD, SORD genleri), altısında olası patojenik (COA7, ZFYVE26, IGHMBP2, MFN2, GDAP1 ve MCM3AP genleri), birinde klinik önemi bilinmeyen (MPZ geni) ve zigositesi ilişkili fenotipin kalıtım modeli ile uyumlu değişimler saptandı, üç olguda ise klinik bulgular ile uyumlu değişim saptanmadı. Klinik önemi bilinmeyen değişim saptanan tüm olgular, klinik bulguların ve aile içi segregasyonun uyumu ile kesin tanı aldı. Bir erkek olguda klinik ve EMG bulgularının yönlendirmesi ile GJB1 dizi analizi yapıldı ve olguda hemizigot olası patojenik bir değişim saptandı. Herediter polinöropati olgu serimizde; tüm olguların %36'sında (15/41), izole CMT1 bulguları gösteren olguların ise %78'inde (11/14) patojenik PMP22 değişimi (delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonu) saptandı. Tüm CMT kohortunda olguların %76'sına (31/41) kesin tanı konulurken, %24 olgu (10/41) tanısız kaldı. Tanısız kalan 10 olgudan 4'ünün genetik analizleri PMP22 MLPA düzeyinde kaldı (olgular ileri tetkik yaptırmak istemedi). Klinik ekzom analizi %55 (5/9), tüm ekzom analizi %78 (11/14) moleküler tanı koydurucu idi. EMG'si demiyelinizan özellik gösteren izole polinöropati olgularında, PMP22 MLPA ilk aşama genetik test olarak planlanmalıdır. PMP22 MLPA analizi normal sonuçlanan veya ek nörolojik bulguları olan herediter polinöropati olgularında ise tüm ekzom analizi, tanı oranı yüksek ve en uygun seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Herediter polinöropati, PMP22, Charcot-Marie-Tooth

S-021 Herediter Spastik Parapleji Ön Tanılı Hastalarda Etiyolojinin Tüm Ekzom Dizi Analizi Verileriyle Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Ayşe Savaş[1], Gülsüm Kayhan[1], Bülent Cengiz[2], Mehmet Ali Ergün[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı

Herediter spastik parapleji (HSP), kortikospinal yolları tutan, alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve güçsüzlük ile kendini gösteren heterojen bir grup nörodejeneratif bozukluktur. Şimdiye kadar, HSP'ler için 80'den fazla gen/lokus tanımlanmasına rağmen HSP'nin genetik altyapısı tam olarak çözülebilmiş değildir. HSP'ler hem klinik hem de genetik heterojenite göstermektedir. Bu çalışmada tanı amaçlı WES analizi yapılmış HSP şüphesi bulunan hastalar ile ilgili kesitsel bir arşiv çalışması yapılarak genotipler ve ilgili fenotipler arasında ilişki kurmak amaçlanmaktadır. Dahil edilme kriterleri üst motor nöron bulgusu (hiperrefleksi ve ekstansör plantar yanıt) ya da progresif alt ekstremite spastisitesi ve güçsüzlüğü olarak belirlenmiştir. Bu kriterleri karşılayan 22 ailenin 12'sinde toplam 10 farklı gende 6'sı HSP geni olacak şekilde (FA2H, NIPA1, SPAST, SPG7, SPG11, ZFYVE26) patojen/olası patojen varyant tespit edilmiştir. En sık görülenler SPAST ve SPG11 genleri olmuştur. Dört hasta ise HSP-dışı diğer nörolojik hastalıklarla (Adrenolökodistrofi (ALD), Amiyotrofik lateral skleroz, Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve Herediter duyusal ve otonomik nöropati) ilişkili tanı almıştır. Bu durum nörogenetik hastalıkların klinik prezentasyonlarının örtüşebileceğini ve bu örtüşmenin yanlış klinik tanı konmasına neden olabileceğini göstermektedir. Özellikle pür HSP olarak prezente olan bir hastada erkekten erkeğe geçiş olmadığında, ALD düşünülmeli ve ABCD1 geninin dizilenmesi veya çok uzun zincirli yağ asidi plazma konsantrasyonunun ölçülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. WES analizinin tanısal verimi yaklaşık olarak %54 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürdeki oranlarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma HSP şüpheli hastaların küçük bir örneğini oluşturmaktadır. HSP'nin alt yapısının tamamen çözülebilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin oluşturabilmesi için daha büyük hasta gruplarında daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Spastik parapleji, WES, piramidal yol hastalıkları, nörolojik hastalıklar, retrospektif değerlendirme

S-022 Yetişkin Başlangıçlı Mpan Tanılı Olgu Sunumu

Okan Kurtçu[1], Vehap Topçu[2], İbrahim Kaplan[1], Cenk Akbostancı[3], Berna Sevim[1], Hatice Ilgın Ruhi[1]
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
2 Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü
3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

MPAN (mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration) 19. kromozomda yer alan C19orf12 genindeki bialelik patojenik varyantlar (daha nadir heterozigot varyantlar) sonucu meydana gelen, beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif (NBIA - neurodegeneration with brain iron accumulation) hastalık grubunda en sık gözlenen dördüncü hastalıktır. Hastalık, üst-alt motor nöron tutulumu ile ilerleyici distoni, parezi gibi hareket bozuklukları, optik atrofi, bilişsel gerileme ve nöropsikiyatrik bulgular ile karakterizedir. Son dönemde bulgulara parkinsonizm ve idrar-gaita inkontinansı eklenebilir. Bu çalışmada yetişkin başlangıçlı MPAN vakası sunulacaktır. Anne babası arasında 3. dereceden akrabalık olan 30 yaşında kadın hasta, bir senedir devam eden hareketlerde yavaşlama, dişli çark rijiditesi, duygudurum değişikliği, idrar inkontinansı şikayetleriyle nöroloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın yapılan kraniyal MR görüntülemesinde bilateral globus pallidus ve substantia nigrada demir birikimini düşündüren T2 sekansta hipointens alanlar dikkati çekmiştir. Bu görüntünün 'kaplan gözü bulgusu' olduğu düşünülerek hasta PKAN (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration) ön tanısıyla bölümümüze yönlendirilmiştir. PKAN'a yönelik yapılan PANK2 geni dizi analizi normal olarak sonuçlanmıştır. Hastanın mevcut klinik ve görüntüleme bulguları tekrar değerlendirildiğinde beyinde demir birikimi ile karakterize hastalık grubundan 'kaplan gözü bulgusu' ile karışabilen görüntüleme bulgusu olan MPAN ön tanısı düşünülmüştür. MPAN moleküler tanısı için C19orf12 geni dizilenmiştir ve c.32C>T (p.Thr11Met) varyantı homozigot olarak tespit edilmiştir. Bu varyant daha önce literatürde ve ClinVar veritabanında MPAN ilişkili olarak bildirilmiş olup in-silico tahmin araçlarında da patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Saptanan bu varyant için aile çalışması planlanmıştır. MPAN hastalığında başlangıç tipik olarak çocukluk döneminde (5-15 yaş) olmaktadır. Yetişkin başlangıçlı MPAN'da ise başlangıç erken yetişkinlik (17-35 yaş) dönemindedir. Hastamızda da saptanan bu varyant, MPAN vaka serilerinde Türk toplumunda en sık görülen varyant olarak bildirilmiş ve geç başlangıçlı (ortalama 25 yaş), hızlı ilerleyen olgular ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca geç başlangıçlı ve bulguların hızlı ilerlediği hastalarda parkinsonizm daha yaygın olarak görülmektedir. 'Kaplan gözü bulgusu' T2-ağırlıklı MR görüntülemesinde anormal demir birikimine bağlı olarak globus pallidusta lezyonun merkezinde hiperintens alanları olan simetrik bilateral hipointens alanlar olarak tanımlanmıştır. Hastanın kraniyal MR görüntülemesindeki globus pallidusta görülen hipointens alanlar nedeniyle hastada öncelikli olarak PKAN ön tanısı düşünülmüş olsa da 'kaplan gözü bulgusu' ile karışabilen görüntüleme bulgusu veren MPAN ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: MPAN, NBIA, PKAN, Kaplan gözü bulgusu

S-023 Nadir Bir Olgu: Pallister-Hall-Like Sendromu

Mertcan Tan[1], Kadri Karaer[1], Özmert Muhammed Ali Özdemir[2], Musa Turgut[2], Hakan Akça[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pallister-Hall-like sendrom (MIM# 241800); hipotalamik hamartom, kraniyofasiyal dismorfizm, iskelet (polidaktili) ve kalp anomalileri (Atrioventriküler septal defekt - AVSD) ile karakterize, otozomal resesif kalıtılılan oldukça nadir sendromlardan biridir. 7. kromozomun uzun kolunda lokalize olan SMO (Smoothened) geninde ortaya çıkan biallelik, patojenik varyantlara bağlı oluşur. Bu gen Hedgehog sinyal yolağını düzenleyen, G-proteini aracılı transmembran proteini olan SMO'yu kodlar. Pamukkale Üniversitesi Yenidoğan yoğun bakım ünitesinden kliniğimize sendromik görünümde olması nedeniyle konsulte edildi. Postnatal 3 günlük bebeğin yenidoğanın geçici takipnesi, AVSD ve polidaktili tanılarıyla takip ve tedavi edildiği öğrenildi. Natal öyküsü sorgulandığında, 28 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden sezaryen ile 38 haftalık 2995 gr. doğduğu öğrenildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastanın tarafımızca muayenesinde seyrek saçlı olduğu, kulak yerleşiminin düşük, heliksinin katlanmış, burun kökünün basık ve köprüsünün geniş, gingiva ile bukkal mukoza arasında birden fazla frenulum olduğunu gördük. Bebeğin toraksı dar ve uzundu, mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Üst ekstremitelerde rizomelik kısalık, bilateral el ve ayak tırnaklarında hipoplazi ile postaksiyel polidaktili vardı. Hastanın bu bulguları doğrultusunda yapılan Klinik Ekzom Analizi sonucunda SMO geninde homozigot, patojenik c.1726 C>T , R576W varyantının klinikle uyumlu olduğunu tespit ettik. Klinik yaklaşımımıza katkı sağlayacağını düşündüğümüz bu olgunun otozomal resesif kalıtılan Ellis-van Creveld sendromu ile otozomal dominant kalıtılan Pallister-Hall sendromunun fenotipik benzerliği dikkate değerdir. Bu olgu; polidaktili, rizomelik kısalık ve tırnak hipoplazisi bulgularının birlikteliği olanlarda nadir rastlanan Pallister-Hall-like sendromunun ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekliliği nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Polidaktili, AVSD, Dismorfizm

S-024 Fatco Sendromlu İki Olgu

Ezgi Urtekin[1], Özge Beyza Gündoğdu Öğütlü[1], Gülsüm Kayhan[1], E. Ferda Perçin[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş FATCO Sendromu (#246570) fibular aplazi, tibial kampomeli ve oligosindaktili ile karakterize prevelansı <1:1000000 olan nadir bir sendromdur. Bu sendromun genetik etiyolojisi ve kalıtım paterni henüz bilinmemektedir. Çoğunlukla izole vakalar bildirilmiş olmakla birlikte literatürde değişken ekspresivite, azalmış penetrans veya gonadal mozaisizm ile birlikte otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Hasta bulguları ve metot Ebeveynleri 3.derece akraba olan 3 günlük kız hasta (H1) ve ebeveynleri akraba olmayan 1 günlük erkek hasta (H2) ekstremite anomalileri nedeniyle tarafımızca değerlendirildi. Her iki hastada tibia üzerinde gamze ve ellerde unilateral oligosindaktili mevcuttu. H1'de bilateral ve H2'de unilateral olmak üzere her iki hastada da fibula aplazisi ve ayaklarda oligosindaktili gözlendi. H1'in doğum boyu 3 persentilin altında, H2'nin doğum kilosu 3 persentilde olup diğer ölçümleri normal sınırlardaydı. H2'de ek olarak konjenital kalp anomalileri bulunmaktaydı. H2'nin prenatal dönemdeki ayrıntılı ultrasonografisinde iskelet anomalileri saptanmıştı. Klinik olarak FATCO sendromu ile uyumlu bulunan hastalara ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması açısından mikroarray analizi (H1) ve tüm ekzom dizileme (WES) analizi (H1 ve H2) yapıldı. Sonuç Her iki hastada da yapılan WES analizlerinde iskelet bulgularını açıklayan patojen/olası patojen varyant saptanmamış olup literatürdeki diğer hastalarla birlikte değerlendirildiğinde klinik olarak FATCO sendromu ile uyumlu bulunmuştur. FATCO sendromunun ayrıcı tanısında bulunan WNT7A, TP63, and WNT10B genlerinin dizilenen bölgeleri normal saptanmıştır. Array analizi normal olarak sonuçlanmıştır. Hastalarda nadir varyantlar arasından ortak olan genler analiz edilmiş ve değerlendirilmiştir. Tartışma FATCO sendromu ilk kez Courtens ve ark. tarafından 2005 yılında isimlendirilmiş olmakla birlikte ilk hastalar Hetch ve ark. tarafından (1981) tanımlanmıştır. Literatürde bugüne kadar yaklaşık 32 hasta bildirilmiştir ve yaklaşık 10 hastada prenatal dönemde klinik bulgular saptanmıştır. Bizim hastalarımızdan H2'nin iskelet bulguları da ayrıntılı prenatal ultrasonografisinde saptanmıştır. Literatürde bildirilen FATCO sendromlu hastalarda alt ekstremite bulguları üst ekstremite bulgularına kıyasla daha sık görülmektedir ve en sık bulgusu fibular aplazi-hipoplazi ve tibial kampomelidir. Bizim hastalarımızda hem alt hem üst ekstremite bulguları mevcuttur. FATCO sendromunda bu şekilde klinik değişkenlikler görülmesi değişken ifadelenme olarak değerlendirilebilir. Bizim hastalarımızda da H1'de fibula aplazisi ve ayaklardaki oligosindaktili bilateral iken H2'de unilateral olması ve H2'de kalp anomalilerinin gözlenmesi gibi klinik değişkenlikler dikkat çekmektedir. Literatürdeki hastalarda çoğunlukla iskelet bulguları izole olarak bulunmakla birlikte 2 hastada VSD, bir hastada yarık damak-dudak ve bir hastada trigonosefali gibi ek bulgular bildirilmiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle bu bulguların sendromun bir parçası olup olmadığı netleştirilememiştir. Literatürdeki hastalarda WNT7A, TP63 ve WNT10B genleri analiz edilmiş ancak mutasyon saptanmamıştır. Bizim hastalarımızda da bu genlerde mutasyon bulunmamaktadır. FATCO sendromuna klinik olarak tanı konulabilmekle birlikte, etyolojisi hala aydınlatılamamıştır. Aday genlerin saptanması ve onlar ile ilgili yapılacak ileri analizler, etyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: FATCO sendromu, fibular aplazi, tibial kampomeli, oligosindaktili

S-025 Nefrolitiazisin Eşlik Ettiği Zttk Sendromlu Nadir Bir Vaka

Leyla Rezan Aydın[1], Rüveyda Nur İz[1], Kadri Karaer[1], Hakan Akça[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim (ZTTK) sendromu ilk olarak 2015 te tanımlanan; 21. kromozom üzerinde bulunan SON genindeki (OMIM #617140) heterozigot de novo mutasyonlar sonucu meydana gelen nadir bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtılan bu sendrom, psikomotor ve zihinsel gelişim geriliği ile karakterize ciddi bir multisistemik bozukluktur. Etkilenen bireylerde karakteristik dismorfik yüz özellikleri, hipotonisite, beslenme bozuklukları, büyüme-gelişme geriliği ve göz/görme anormallikleri vardır. Çoğu hastada ayrıca kas-iskelet anormallikleri; bazılarında da doğuştan kalp ve ürogenital sistem anomalileri vardır. Beyin görüntülemede genellikle giral değişiklikler, kortikal ve/veya serebellar atrofi ve ince korpus kallozum gibi anormallikler görülür. SON, hem DNA'ya hem de RNA'ya bağlanabilen bir nükleer proteindir. Bu protein hücre döngüsünün normal bir şekilde ilerlemesinde ve embriyonik kök hücre korunmasında görev almakla beraber RNA splicinginin ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde de rol oynar. SON genindeki mutasyonlar beyin gelişimi, nöronal göç ve metabolizma için kritik olan çoklu genlerin kusurlu RNA splicingine yol açar ve ciddi beyin malformasyonları ile ilişkili karmaşık bir nörogelişimsel bozukluğa neden olur. OLGU: 1 yaşında erkek hasta inmemiş testis + hipospadias + sakral sinüs + nefrolitiazis + fokal nöbet nedeniyle takip edilirken dismorfik özelliklerin eşlik etmesi nedeniyle bölümümüze yönlendirilmiş. Anne babası 1. kuzen olan hastanın annesinin iki abort öyküsü vardı. Ailede benzer özelliklere sahip başka birey belirtilmedi. Hastanın fizik muayenesinde; kıvırcık saçlar, kaşların lateralde aşağı eğimli olması, downslanting palpebral fissürler, bilateral strabismus, telekantus, burun kökü basıklığı, burun kökü genişliği, filtrumun silik olması, ince dudaklar, kulakların posteriora deviyasyonu, umblikal herni, sakral gamze saptandı. Hastada hipotonisite yoktu ve büyüme gelişmesi normal olarak gözlemlendi. Hastanın çekilen MR'ında 3. ve lateral ventriküllerin normal ancak hafif geniş olduğu saptandı. Hastaya kromozom analizi ve tüm ekzom dizileme(WES) planlandı. 46, XY normal karyotipe sahip hastanın WES sonucunda SON geni Ekson 3'te heterozigot c.5753_5756del saptandı. SONUÇ: WES'in geniş uygulaması ve artan erişilebilirliği, son birkaç yılda yeni ZTTK sendromu vakalarının belirlenmesine yardımcı olmuştur. Günümüze kadar literatürde toplamda 50 vaka bildirilmiştir. Ürogenital sendromların eşlik edebildiği ZTTK sendromunda nefrolitiazis net olarak literatürde vurgulanmamıştır. Bu çalışmayla nadir görülen ZTTK sendromuna, nefrolitiazisin eşlik ettiği klinik bulgulara sahip kendi vakamız üzerinden tekrar vurgu yapmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: ZTTK SENDROMU, SON GENİ

S-026 Mandibuloakral Displazi Progeroid Sendromunda Türkiye'Den İlk Vaka Raporu: Mtx2 Geninde Yeni Bir Varyant

Ayşe Gül Zamani[1], **Betül Okur Altındaş**[1], Makbule Nihan Somuncu[1], Sevgi Keleş[2], İsmail Reisli[2], Mahmut Selman Yıldırım[1]
1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya
2 Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mandibuloakral displazi progeroid sendrom(MADaM), biallelik MTX2 geni patojenik varyantlarından kaynaklanan laminopati-benzeri bir hastalıktır. Büyüme gelişme geriliği, progeroid yüz özellikleri, kemik rezopsiyonu, arterial kalsifikasyon, hipertansiyon ve bazı saç, deri, tırnak bulguları ile karakterizedir. 2q31 bölgesinde yer alan MTX2 geninin klinik bulguları ilk kez 2020 yılında tanımlanmıştır. Bu gende novel bir varyasyona sahip olan bir Türk mandibuloakral displazi progeroid sendromlu vakayı takdim ediyoruz. 6 yaşındaki kız hasta dismorfik görünüm, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, hipertansiyon nedeniyle bölümümüze yönlendirildi. Fizik muayenede boy kısalığı, mikrosefali, seyrek saçlar ve kaşlar, derin yerleşimli gözler, konveks burun, uzun filtrum, mandibular hipoplazi, mikrostomi, atrofik cilt, tırnak displazisi saptandı. Hastanın anne babası hala-dayı çocuklarıydı. Daha önce, ailenin 5 yaşındaki bir kız çocuğunun da benzer şikayetlerle araştırıldığı ancak tanı alamadan kaybedildiği öğrenildi. Hastanın karyotipi ve mikroarray analizi normaldi. Yapılan tüm ekzom analizinde MTX2 geninde c.135+2T>C splice donör değişimi homozigot olarak izlendi. Bu varyantın herhangi bir literatür verisi bulunmuyordu, populasyon veritabanlarında izlenmemişti ve in silico analizlerde splice mekanizmasını bozucu yönde etki göstereceği öngörülmüştü. Null etki oluşturarak genin okuma çerçevesini bozan bu değişim ACMG kriterlerine göre Olası Patojenik olarak değerlendirildi. Sanger sekans analizi ile değişim konfirme edildi ve ebeveynlerde heterozigot halde mevcut olduğu gösterildi. Aileye detaylı genetik danışma verildi. Vakamız progeroid hastalardaki yaygın lokus heterojenitesini vurgulamak ve literatüre katkı oluşturması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: MADaM, MTX2, Mandibuloakral displazi progeroid

S-027 Nectin4 İlişkili Ektodermal Displazi-Sindaktili Sendromu 1: Yeni Fenotipik Bulguları İle Literatürdeki 11. Olgu

Hasan Taşlıdere[1], Ayşe Esra Koku Aksu[2]
1 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul
2 İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar, İstanbul

Ektodermal displazi-sindaktili sendromu 1 (EDSS1) çok nadir görülen otozomal resesif kalıtılan bir ektodermal displazi formudur. NECTIN4 geninin biallelik mutasyonları hastalığa neden olmaktadır. Klinik bulguları saç, kaş ve kirpiklerin seyrek olması ya da yokluğu, hipoplastik tırnaklar, diş minesi hipoplazisi, konik şekilli dişler, palmoplantar keratoderma, hiperhidrozis / hipohidrozis ve parsiyel kutanöz sindaktili ile karakterizedir. Günümüze kadar bu sendrom ile ilişkili sadece 10 olguda 11 mutasyon bildirilmiştir. 45 yaşındaki kadın olgu alopesi üniversalis, palmoplantar keratoderma, anhidroz, diş-tırnak distrofisi ve parmak izi yokluğu nedeniyle genetik polikliniğimize konsülte edildi. Fizik muayenesinde ek olarak ellerde 3. ve 4. ayaklarda ise 2. ve 3. parmaklarda bilateral parsiyel kutanöz sindaktili saptandı. Anne-babası arasında akraba evliliği olan olgu iki erkek kardeşinde de benzer şikayetleri olduğunu belirtti. Olguya klinik ekzom dizileme uygulandı. Yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda NECTIN4 geninde daha önce tanımlanmamış c.385del (p.Val129SerfsTer25) homozigot frameshift değişimi saptandı. Bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirildi (PVS1, PM2). Literatürde belirtilen klinik bulgularla uyumlu olan olgunun bulgularına ek olarak daha önce literatürde bildirilmemiş parmak izi yokluğu ve duyma kaybı da mevcuttu. Sunduğumuz olgu EDSS1'in klinik özelliklerini taşımakla birlikte, saptanan değişim daha önce literatürde bildirilmemiştir. Bu çalışma ile NECTIN4 mutasyon spektrumuna yeni bir varyant eklenmesinin yanı sıra EDSS1 fenotipik spektrumunun genişletilmesine de katkıda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: EKTODERMAL DİSPLAZİ, SİNDAKTİLİ, NECTIN4

S-028 Tiroid Transkripsiyon Faktörü 2'yi (Ttf-2) Etkileyen Homozigot Foxe1 Varyantı ve Literatürde Nadir Görülen Bir Sendrom: Bamforth-Lazarus

Deniz Esin[1], Büşra Göksel Tulgar[1], Talha Laçin[1], Özkan Bağcı[1], Ebru Marzioğlu Özdemir[1], Tülün Çora[2]
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
2 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Bamforth-Lazarus sendromu, otozomal resesif kalıtılan, tiroid disgenezisi veya agenezisi, yarık damak, spiky olarak adlandırılan anormal saç yapısı, koanal atrezi ve bifid epiglot ile karakterize, çok nadir görülen bir konjenital hipotiroidizm sendromudur. Bu sendrom tiroid transkripsiyon faktörü 2'yi (TTF-2) kodlayan 9q22 de yer alan FOXE1 geninin homozigot missense varyantlarından kaynaklanır. TTF-2, tiroid bezinde, dil, epiglot ve damakta eksprese edilir ve tiroid morfogenezinde elzem bir role sahiptir. 2,5 yaşında kız hasta cansız, seyrek saç ve ablasında da aynı şikâyetin olması sebebiyle ektodermal displazi ön tanısıyla tarafımıza konsülte edildi. Hastanın 37w4d 4500 gram C/S ile doğduğu ve doğduktan hemen sonra bilateral koanal atrezi sebebiyle opere edildiği öğrenildi. Hastanın prenatal polihidramnios öyküsü mevcuttu. Ayrıca hasta yarık damak nedeniyle de opere olmuştu. Hasta konjenital hipotiroidi sebebiyle tedavi alıyordu. Tiroid ultrasonografisi 'tiroid parankimi heterojenite nedeniyle çevre dokulardan zor ayırt edilebilmiştir' şeklindeydi. Hastanın nöromotor gelişim basamakları normal olarak değerlendirildi. Beyin MR'ı normal raporlanmıştı. Hastaya yapılan klinik ekzom (CES) dizileme analizi sonucunda FOXE1 geninde homozigot c.304C>T missense varyant saptandı. Bu varyant VUS(önemi bilinmeyen varyant) olarak sınıflandırılmış ve ilk kez 2006 yılında Barış ve arkadaşları tarafından Türkiye'den bildirilmiştir. Benzer bulgular gösteren ablasına ve ebeveynlerine bilinen varyant analizi çalışıldı. Aynı varyant ablasında da homozigot şekilde bulundu, ebeveynler ise taşıyıcı idi. Ablasında bütün bulgular dışında konuşma geriliği mevcuttu. Bu vaka sunumuyla bugüne kadar dünya üzerinde 6 ailede sadece 8 vaka bildirilmiştir. Çok nadir görülen bu genetik sendromun tanısını koyduğumuz iki vakanın daha literatüre kazandırılmasını ve sendroma dikkat çekmeyi amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: foxe1 gen,ttf2,bamforth-lazarus

S-029 Zswim6 Geninde Patojenik Varyant Saptanan Nadir Bir Olgu

Süheyl Önal[1], Taner Durak[1], Hakan Akça[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Denizli

GİRİŞ VE AMAÇ: NEDMAGA (Neurodevelopmental disorder with movement abnormalities, abnormal gait, and autistic features) (MIM #617865) 5q12 bölgesinde bulunan ZSWIM6 genindeki heterozigot patojenik varyantlardan kaynaklanan bir nörogelişimsel bir bozukluktur. İnfantil başlangıçlı şiddetli entelektüel yetersizliğin eşlik ettiği nörogelişimsel gerilik, gecikmiş yürüme, anlamlı konuşmanın yokluğu bu bozukluğun karakteristik özelliklerindendir. Palmer ve ark. tarafından 2017 yılında 7 birbiriyle ilişkisiz olgu yayınlanmıştır. Burada ZSWIM6 geninde patojenik varyant saptadığımız nöromotor gelişim geriliği nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 2 yaşında erkek hastayı sunduk. OLGU: 2 yaşında erkek hasta Çocuk Nöroloji polikliniği tarafından yürüyememe, konuşamama, mental retardasyon nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. 28 yaşında annenin ilk çocuğu olarak 38+4 haftalık 3500 gr. C/S doğan hastanın solunum sıkıntısı nedeniyle 4 saat küvözde kalma öyküsü mevcuttu. Bebeklik döneminde hipotoni mevcutmuş. Anne baba arasına akrabalık yoktu. Yapılan fizik muayenede boy, vücut ağırlığı, baş çevresi değerleri (Boy : -0.9 SDS, Vücut ağırlığı: -0.97 SDS, Baş çevresi: -0.41 SDS) normal aralıktaydı. Baş kontrolü vardı (10 aylıkken başını tutabilmeye başlamış), desteksiz oturabiliyor, destekle ayakta durabiliyor fakat yürüyemiyordu. Ek olarak hasta hiperaktifti ve otistik özellikler mevcuttu. Frontal belirginlik ve derin yerleşimli gözler dışında ek dismorfik özellik bulunmamaktaydı. Hastadan kromozom analizi ve moleküler karyotipleme istendi. Kromozom analizi 46, XY normal karyotip olarak raporlandı. Moleküler karyotiplemede 1p36.33 bölgesini kapsayan 855 kbp'lik bir kopya artışı tespit edildi. Anne babadan yapılan moleküler karyotiplemede ise babada kopya sayısı değişikliği saptanmazken annede de 1p36.33 bölgesinde 564 kbp'lik bir kopya artışı saptandı. Bu sonuçlar hastamızın klinik bulguları ile uyuşmadığından hastadan WES (tüm ekzom dizileme) planlandı. Yapılan analiz sonucunda ZSWIM6 geninde heterozigot, patojenik c.2737C>T p.Arg913Ter varyant saptandı. Hastanın klinik bulguları ve WES analizi sonucu NEDMAGA ile uyumlu olarak değerlendirildi. TARTIŞMA VE SONUÇ: ZSWIM6 geninde patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluk olan NEDMAGA, şu ana kadar yalnızca 7 hastada bildirilmiştir. Oldukça nadir görülen bu hastalık hakkından yeni bir olguyu sunarak literatüre katkı sağlayabileceğimizi düşündük.

Anahtar Kelimeler: ZSWIM6, NEDMAGA

S-030 Lhermitte Duclos Olgusunda Sufu Geninde Saptanan De Novo Novel Patojenik Varyant

Özge Güngör[1], Aslı Ece Solmaz[1], Emin Karaca[1], Taner Akalın[2], Elif Bolat[3], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik
2 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji
3 Ege Üniversitesi Hastanesi Beyin Ve Sinir Cerrahisi

LHERMİTTE DUCLOS OLGUSUNDA SUFU GENİNDE SAPTANAN DE NOVO NOVEL PATOJENİK VARYANT Özge GÜNGÖR, Aslı Ece SOLMAZ, Taner AKALIN, Emin KARACA, Elif BOLAT, Haluk AKIN Serebellumun displastik gangliositomu olarak da bilinen Lhermitte Duclos hastalığı(LDH), serebellar parankimin granüler hücre tabakasını etkileyen, kortikal bölgeleri etkilemeyen posterior fossanın iyi huylu nadir görülen kitlesel bir lezyonudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre derecesi 1' dir.LDH en sık yaşamın 3. ,4. dekadında ortaya çıkar ancak doğumdan 6. dekada kadar görülebilir.Şu ana kadar herhangi bir cinsiyet dominansı gösterilmemiştir. Literatüre göre semptom süreleri birkaç aydan 10 yıla kadar değişmektedir.Karakteristik semptomları arasında kraniyal sinir felçleri, ataksi, akut veya kronik hidrosefali nedeniyle ani nörolojik bozulma yer alır. Büyüyen tümörün kitle etkisinden kaynaklanan baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, papilödem, zihinsel rahatsızlıklar ve bilinç kaybı gibi belirti ve semptomlar, hastalığın daha sonraki bir aşamasında ortaya çıkar.Ayrıca LDH ile Cowden sendromu arasında bir ilişki olduğu son dönemde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Burada sunulan olgu, 13 yaşında, 3 yıl önce düşme sonucu baş ağrısının devam etmesi nedeniyle yapılan manyetik rezonans(MR) görüntülemede rastlantısal olarak posterior fossada kitle saptanan kadın hastadır. Muayenesinde aktif şikayeti olmayan hasta medullablastom ön tanısıyla opere edilmiştir. Patoloji tarafından incelenen operasyon materyali, displastik gangliositom (Lhermitte Duclos) olarak değerlendirilmiştir. Dismorfolojik özelliği ve aile öyküsü olmayan hastanın yapılan PTEN geni analizinde patojenik bir varyant saptanmamıştır. Sonrasında kanser paneli çalışılan hastanın analizinde SUFU geninde heterozigot c.183-2A>G (NM_016169.4) splice bölgesinde yeni bir varyant saptanmıştır. Varyant ACMG kriterlerine göre PVS1, PS2, PM2 patojenik olarak değerlendirilmiştir. Doğrulaması ve segregasyonu sanger ile yapılmıştır. Bu varyant anne, baba ve kardeşte saptanmamış de novo bir değişikliktir. SUFU, Sonic Hedgehog yolağında PTCH1 ile birlikte Gorlin sendromunun patogenezinde yer alan bir gendir.Yapılan son çalışmalara göre SUFU geninde saptanan patojenik varyantlara sahip hastaların hayatları boyunca en az 1 kere tümör geliştirme oranı %68' dir.Bu tümörler arasında en sık görülenler: medullablastom, bazal hücreli nevüs, gonadal tümörlerdir. Daha önce PTEN geni dısında herhangi bir gen ile ilişkisi gösterilmemiş olan LDH bu olgu ile SUFU geni ile de ilişkilendirilmesiyle literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: SUFU, LHERMİTTE DUCLOS, COWDEN SENDROMU, NOVEL MUTASYON

S-031 Karakterize Edilemeyen Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliklerinde Genetik Nedenlerin Araştırılması

Hasibe Nesligül Gönen[1], Şule Ünal[2], Hande Melisa Acun[3], Pelin Özlem Şimşek Kiper[4], Fatma Gümrük[2], Arda Çetinkaya[1], Nurten Ayşe Akarsu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
3 Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoinformatik Anabilim Dalı
4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği Sendromları kemik iliğinde tek bir hücre serisinde azlık şeklinde ortaya çıkabildiği gibi ikili ya da üçlü seride yetmezlik şeklinde de ortaya çıkabilen heterojen bir hastalık grubudur. Klasik örneklerini Fanconi Anemisi, Diskeratozis Konjenita, Shwachman Diamond Sendromu gibi hastalıklar oluşturur. Bilinen kemik iliği yetmezliği sendromları ile uyumlu olmayıp, bir ya da daha fazla hücre serisinin etkilendiği ve diğer sistemik bulguların da eşlik edebildiği fenotipler ise "Karakterize Edilemeyen Kemik İliği Yetmezlikleri" (KKİYS) başlığı altında toplanmaktadır. Bu çalışmada Türkiye genelinden KKİYS ön tanısı ile gönderilen 17 indeks vaka genom boyu kopya sayısı değişiklikleri (CNV) açısından mikrodizin ve kısa varyantlar açısından ise tüm ekzom dizileme yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Çalışılan kohortun %47'sinde (n=8) her biri farklı genlerde (EFL1, TERT, MYH9, TCN2, VPS13B, PEPD, SLC7A7 ve yeni bir gen) hastalıktan sorumlu olan genetik değişiklikler saptanmış, 1 bireyde ise 2q32.1 bölgesinde ZC3H15 genini içeren, klinik önemi bilinmeyen, denovo delesyon belirlenmiştir. Genetik nedenini belirlediğimiz etkilenmiş bireylerde %87,5 oranında otozomal resesif kalıtılan hastalıklar bulunmaktadır. Saptanan moleküler nedenler değerlendirildiğinde, klinik tanıyı zorlaştıran oldukça nadir etyolojilerin ya da harman fenotiplerin bu grupta yer aldığı gözlenmiştir. TERT geninde saptanan homozigot c.1700C>T (p.Thr567Met) mutasyonu, TERT geni heterozigot mutasyonları ile ortaya çıkan diskeratozis konjenitadan daha ağır bir fenotip ile ilişkili, nadir bildirilen ve klinikte çok düşünülmeyen Hoyeraal-Hreidarrson Sendromu'na (OMIM 305000) sebep olmaktadır. Bir diğer hastada EFL1 geninde homozigot c.3284G>A (p.Arg1095Gln) değişikliği belirlenmiştir. Belirlenen mutasyon daha önce Shwachman-Diamond Sendromu 2 (OMIM 617941) ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastada Shwachman-Diamond Sendromu 2 ile uyumlu kemik iliği yetmezliği, pankreas yetmezliğini düşündürecek kronik ishal ve gelişme geriliği gözlenmiştir. Ayrıca bu hastada EFL1 germline değişikliğinin yanında TP53 geninde somatik c.527G>T (p.Cys176Phe) değişikliği saptanmıştır. EFL1'in birlikte çalıştığı SBDS proteininin biallelik mutasyonları ile meydana gelen Shwachman-Diamond Sendromu'nda kemik iliği hücrelerinde aşırı aktive olarak apoptozu tetikleyen p53 aktivitesini azaltmak için TP53 geninde somatik fonksiyon kaybı mutasyonlarının görülmesi oldukça sık görülen bir somatik kurtarma mekanizmasıdır (Kennedy ve ark. Nat. Commun 2021; 12: 1334). SBDS germline mutasyonları için bilinen somatik kurtama, EFL1 genindeki bir germline mutasyon için ilk kez gösterilmektedir. Buna ek olarak; incelenen KKİYS'li bireylerde prolidaz eksikliği ile yarık damak/dudak birlikteliği ve lizinürik protein intoleransı ile kistik fibroz birlikteliği 2 farklı ailede klinik tanıyı zorlaştıran harman fenotipler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, kemik iliği yetmezliği, gelişim geriliği, dismorfik bulgulara sahip bir birey ve etkilenmiş kardeşinde aile boyu homozigotluk haritalaması da yapılarak p53 ilişkili apoptotik yolaklarda görevli güçlü bir aday gen belirlenmiştir. Sonuç olarak, KKİYS beklenmeyen klinik bulgular, harman fenotipler ve germline mutasyona eklenen somatik

mutasyonlar ile zengin bir genotip-fenotip çeşitliliğine sahip olup, klinik ve genetik iş birliğine en çok ihtiyaç duyulan hastalık gruplarından birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık oluşu, genetik etyolojisi büyük oranda çözülmemiş olan bu grupta otozomal resesif kalıtım kalıbı ile uyumlu yeni hastalık genlerinin bulunmasını kolaylaştırmaktadır. Literatürde ve bizim çalışmamızda da gözlemlediğimiz gibi yüksek çözünürlüklü genomik yöntemlerin kullanılmasına rağmen bu grup hastalıkların ancak yarısında genetik nedenlerin bulunuyor oluşu, genomun kodlanmayan bölgelerini de içine alacak ileri analizlerin yapılmasını gerekli kılmaktadır. Çalışma Hasibe Nesligül Gönen’in tez çalışması olup, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: 319S062).

Anahtar Kelimeler: Karakterize Edilemeyen Kemik İliği Yetmezlikleri, sitopeni, tüm ekzom dizileme, genetik-fenotipik heterojenite

S-032 Mutyh Geni Fenotip Genotip Korelasyonu: Tek Merkez Tecrübesi

Alper Baysal[1], Zeki Sakallı[1], Aslı Ece Solmaz[1], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

MUTYH bir baz eksizyon tamir enzimi olup guanin oksidasyonuna bağlı DNA hasarlarının tamirinde önemli rol oynar. Bu mekanizmadaki başarısızlık adenin bazı oluşumuyla sonuçlanıp APC ve KRAS gibi birçok gende CG-AT transversiyonlarına neden olur. Bu genlerde oksidatif hasara bağlı oluşan bu mutasyonlar polipozis fenotipine yatkınlık oluşturur. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki en sık varyantlar Tyr151Cys ve Gly368Asp varyantlarıdır. MUTYH ilişkili polipozis otozomal resesif geçişli olup biallelik MUTYH varyantlarına bağlı oluşur. Monoallelik varyantlarda kanser ilişkisi tartışmalı olup protein yapısına etkisinin polipozis dışı hastalıklarla ilişkisi daha aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmada 2014-2022 arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılan herediter kansere yatkınlık panelinde MUTYH varyantları saptanmış 36 kanser hastası analiz edilmiştir. En sık görülen malignite kolorektal kanser olup 16 hastada gözlenmiştir.19 hastada ailede akrabalık mevcuttur. Tarananan hastalarda saptanan varyantların 11'i biallelik, 25'i monoalleliktir. Saptanan 11 biallelik varyantın 4'ü homozigottur. Dördü novel olmak üzere 24 farklı varyant saptanmıştır En sık Pro267Leu varyantı saptanmıştır. Varyantların 8'i patojenik, 3'ü olası patojenik, 13'ü önemi bilinmeyen varyanttır. Çalışmadaki 17 hastada MUTYH geni dışındaki genlerde de varyant saptanmış olup, en sık MSH2 ve MSH6 genlerindeki varyantlar eşlik etmektedir. İzole heterozigot MUTYH varyantı 11 hastada saptanmış olup 8'inde meme kanseri mevcuttur. Bu çalışma Türkiye'deki MUTYH gen mutasyonu spektrumuna yönelik ilk çalışmadır. Çalışmamız MUTYH geninde saptanan novel varyantlar ve fenotip genotip korelasyonu değerlendirmesi ile literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: MUTYH, kolorektal kanser, meme kanseri, polipozis

S-033 Genetik Testin Mutyh-Ilişkili Polipozis Sendromu Tanısındaki Yeri ve Önemi

Taner Karakaya[1], Gizem Akıncı[1]
1 Isparta Şehir Hastanesi

Giriş "MUTYH-ilişkili polipozis [MUTYH-associated polyposis (MAP)]" otozomal resesif geçişli polipozis sendromlarından birisidir. Klinikten sorumlu olan MUTYH geni (MutY Homolog Escherichia Coli) "Baz Eksizyon Tamiri (BER)" mekanizmasında görev alan genlerden birisidir ve ilk kez 2002 yılında Britanya'lı bir ailedeki kolorektal adenom ve karsinomların genetik sebebi olarak tanımlanmıştır. MAP'lı bireylerde multipl kolorektal adenomlar ve bu adenomlardan kaynaklanan kolorektal kanser risk artışının yanında ekstrakolonik (ovaryen, mesane, duodenal, meme, endometrial vb.) tutulumlar da görülebilmektedir. Fenotipik özellikler diğer polipozis sendromlarında da (Familyal Adenomatöz Polipozis Koli (FAP), Attenüe FAP ve NTHL1-ilişkili polipozis vb.) benzer olarak görülebildiği için tanı koymada genetik testin yeri vazgeçilmezdir. Vaka Sunumu Bu sunumda 5 yıl önce postmenapozal kanama, lökore ve pelvik hassasiyet nedeniyle kadın hastalıkları bölümüne başvurup yapılan radyolojik ve laparoskopik değerlendirmeler sonrası biyopsilenen örneklerde "yüksek dereceli, endometrial stromal sarkom" tanısı nedeniyle tedavi görmüş [total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) + pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) + adjuvan kemoterapi (gemsitabin+dosetaksel)], son dönemde ise melena şikayeti üzerine yapılan kolonoskopisinde rektum, bulbus ve tüm kolonda polip görülmesi nedeniyle önceki tanıdan bağımsız olarak yeni tanı FAP ya da attenüe FAP düşünülen 55 yaşındaki kadın hastaya genetik test yapılması sonrası tanısının ve takibinin nasıl değiştiği anlatılmıştır. MUTYH geninde literatürde daha önceden bildirilmiş biallelik in-frame germline patojenik varyantın [MUTYH(NM_012222.2):c.1428_1430del (p.Glu477del)] saptanması sonrası hastanın iki farklı organ sisteminde birbirinden bağımsızmış gibi görülen bulgularının kökeninin aslında tek sebep olarak "MAP" olduğu ortaya konulmuştur. Tartışma MUTYH-ilişkili polipozis gerek uygun şekilde takip ve tedavinin yapılmadığı durumlarda yaşam boyu kolorektal kansere yakalanma riskinin 80%-90% gibi ciddi seviyelerde olması gerekse heterozigot formda (monoallelik) mutasyon taşıyanların sayısının genel popülasyon içerisinde oldukça yaygın (%1-2) olup ilgili rehberlerde bu kişilerin de bazı özel durumlarda kanser tarama programlarına dahil edilmesi gerekliliğini belirtmeleri nedeniyle önemli polipozis sendromları arasında bulunmaktadır. Özellikle APC geninin yabanıl (wild) tip olarak saptandığı polipozis hastalarında MAP sendromunun da mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmesi olguların takip ve tedavileri açısından oldukça büyük önem arz etmektedir. MUTYH monoallelik varyant taşıyacılarında ise aile öyküsü mutlaka sorgulanmalı, endikasyon dahilinde bireylerde öykü ya da şikayet olmasa dahi belirli bir yaştan itibaren kolonoskopi ile polip takiplerinin yaptırılması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: MUTYH, MUTYH-ilişkili polipozis, kolorektal kanser

S-034 Krebs Siklus Defektleri İlişkili Herediter Kanser Sendromları

Burak Tahir Yazar[1], Ebru Tunçez[2], Ceren Damla Durmaz[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Fumarat hidrataz (FH), süksinat dehidrogenaz (SDH) ve izositrat dehidrogenaz gibi Krebs siklusunda yer alan genlerin mutasyonlarının kanserin kalıtsal ve sporadik formlarına yol açtığının gösterilmesi ile mitokondriyal disfonksiyonun kanser gelişimindeki rolü güçlenmiştir. Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom (HLRCC) fenotipine fumarat hidratazı kodlayan FH geninin; süksinat dehidrogenaz ile ilişkili herediter paraganglioma ve feokromositoma (PGL/PCC) fenotipine ise süksinat dehidrogenaz enzim kompleksini kodlayan (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD ve SDHAF2) genlerinin heterozigot, germline fonksiyon kaybı mutasyonları yol açmaktadır. Krebs siklusunda yer alan bu genler aynı zamanda tümör supresör genlerdir. FH ve SDH enzimlerinin çalışmaması sırası ile ortamda fumarat ve süksinatın birikmesine yol açmaktadır. Artan bu metabolitlerin, hipoksi ile indüklenen faktörü (HIF) uyardığı ve HIF'in hipoksi olmaksızın uygunsuz aktivasyonunun tümör formasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, novel FH mutasyonu saptanan HLRCC tanılı bir hasta, uterin leiomyoma dokusunda FH ekspresyon kaybı saptanan diğer bir hasta ile SDHB geninde bilinen patojenik bir mutasyon tespit edilen PGL/PCC tanılı bir hasta sunulmaktadır. Birinci olgu 26 yaşında, unilateral RCC tanısı alarak nefroktomi yapılan bir hastadır. Fizik muayenesinde ayak sırtında iki adet cilt lezyonu saptanmış ve patolojisi kütanöz leiomatozis ile uyumlu bulunmuştur. Aile öyküsünde özellik olmayan hastada bu bulgularla HLRCC ön tanısı düşünülmüş ve hastanın periferik kan örneğinden FH geni tüm gen dizi analizi çalışılmıştır. Analiz sonucunda FH(NM_000143.4) geninde heterozigot c.1064A>G;p.Glu355Gly değişikliği saptanmış ve literatürde daha önce bildirilmemiş bu değişiklik in-silico tahmin programlarına göre muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. İkinci olgu 34 yaşında gebelik sırasında leiomyom tanısı alan ve leiomyom materyalinin FH ekspresyonuna yönelik immünohistokimya (IHK) incelemesinde boyanma kaybı gözlemlenen bir hastadır. Aile öyküsü olmayan hastanın, erken tanı yaşı ve IHK'de negatif boyanma saptanması nedeniyle, periferik kan örneğinden FH geninin tüm ekzonları Sanger dizi analizi çalışılmıştır ancak herhangi bir genomik değişiklik saptanmamıştır. Bu durum Sanger dizi analizi ile tespit edilemeyen delesyon/duplikasyonların varlığı ile de ilişkili olabileceği gibi, FH boyanma kaybının, leiomyoma sınırlı somatik genetik değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Üçüncü olgu 17 yaşında yaygın kemik ve intraabdominal metastazları olup malign paraganglioma ve feokromasitoma tanıları altında izlenmektedir ve aile öyküsünde belirgin bir özellik bulunmamaktadır. PGL/PCC ön tanısı ile etiyolojide birden fazla gen olması nedeni ile hastanın periferik kan örneğinden herediter kanser paneli paneli yapılmış, analiz sonucunda SDHB(NM_003000.3) geninde daha önce literatürde bildirilmiş heterozigot, patojenik c.725G>A;p.Arg242His değişikliği saptanmıştır. Krebs siklusunda yer alan, SDH komponentlerini ve FH enzimini kodlayan genlerin heterozigot mutasyonları kalıtsal kanser sendromlarına yol açarken, somatik mutasyonları da sporadik kanserler ile ilişkilendirilmiştir. Tümör dokularından yapılan IHK incelemeleri herediter vakalar için uyarıcı olmakla beraber, somatik mutasyonların varlığına da işaret edebilir. Bu nedenle, hastalar klinik özellikleri, patolojik bulguları ve aile öyküleri ile bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Ek olarak, FH'ın bialelik mutasyonları şiddetli neonatal ve erken infantil ensefalopati ile seyreden fumarik asidüriye yol açarken; SDHA, SDHB, SDHD ve SDHAF2 genlerinin bialelik mutasyonlarının ise multisistemik tutulum ile karakterize mitokondrial komplex II defektlerine neden olduğu bilinmektedir. FH, SDHA, SDHB, SDHD ve SDHAF2 heterozigot mutasyonu bulunan

hastalara otozomal resesif hastalık taşıyıcılığı nedeni ile etkilenmiş çocuk sahibi olma riski; homozigot mutasyonu bulunan etkilenmiş bireylerin ebeveynlerine ise artmış kanser riski anlatılmalı ve bu kişiler düzenli olarak izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: FH, SDHx, Krebs Siklusu, Herediter Kanser Sendromları, HLRCC, PGL/PCC

S-035 Investigation Of Genetic Etiology Medullary Thyroid Cancer Patients With Next Generation Sequencing Method

Drenushe Zhuri[1], Hazal Sezginer Guler[1], Fulya Dusenkalkan[1], Engin Atli[1], Selma Demir[1], Sinem Yalcintepe[1], Hakan Gurkan[1]
1 Departmant Of Medical Genetics, Trakya University, Faculty Of Medicine, Edirne,turkey

Introduction: Thyroid cancers are generally divided into four main groups: papillary, follicular, medullary and anaplastic cancers. Medullary thyroid cancer (MTC) with an aggressive disease course is a rare group and constitutes 4% of the thyroid cancer group; 75% of them are sporadic, 25% are familial and are usually distinguished by RET gene mutations. Materials and Methods: Our study included 18 patients who applied to Trakya University Health Research and Aplication Center, Genetic Diseases Evaluation Center, with the diagnosis of medullary thyroid Cancer between April, 2017 - August, 2022. DNA samples isolated from peripheral venous blood of patients were analyzed with the Nextseq 550-Illumina system using the Illumina Trusight Cancer Kit (Illumina) and the Qiaseq Targeted (Qiagen) DNA panel. Results: As a result of analysis for targeted Cancer genes, pathogenic/ likely (P/LP) pathogenic variantions were detected in 5 (27,77 %) out of 18 patients, and 4 (22,22 %) clinical significance unknown variations (VUS) were determined. Discussion: Comprehensive investigation of the molecular alterations of MTCs is important for patient groups at different risk levels. Therefore, next-generation sequencing technologies are becoming increasingly important for rare cancer groups such as MTC.

Keywords: Medullary thyroid Cancer, next generation sequencing technology, RET

S-036 Rps29 İlişkili Dba'Da Kalıtım Kalıbı Yeniden Tanımlanıyor

Ayşe Gürel[1], Şule Ünal[2], Dilber Talia İleri[3], Mehmet Ertem[3], Fatma Gümrük[2], Arda Çetinkaya[4]

1 Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

3 Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

4 Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı; Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik Anabilim Dalı

Diamond-Blackfan Anemisi (DBA, MIM #105650) genellikle yaşamın ilk yıllarında eritrositer serinin etkilendiği hipoplastik anemi ve buna eşlik eden konjenital malformasyonlarla karakterize nadir bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Bu hastalık, "ribozomopati"lerin klasik örneği olarak bilinmekte ve genellikle ribozomun büyük ve küçük alt ünitelerini oluşturan ribozomal proteinlerin (RP) heterozigot mutasyonları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ribozom biyogenezini bozan otozomal dominant etiyolojilerin yanı sıra, ribozomla ilgisiz çeşitli proteinleri kodlayan genlerin biallelik mutasyonları da nadiren DBA benzeri fenotiplere yol açabilmektedir. Bu çalışmada, bir RP geninde ilk defa otozomal resesif kalıtıma işaret eden homozigot RPS29 mutasyonuna sahip DBA fenotipi gösteren bireylerin bulunduğu bir aile incelenmiştir. Böylece, DBA'da ribozomal proteinlerde otozomal resesif kalıtım kalıbının da mümkün olabileceği ortaya konulmuştur. Aralarında birinci derece akraba evliliği bulunan sağlıklı bir anne ve babanın dördüncü çocuğu olarak doğan 10 yaşındaki erkek indeksin 1 yaşındayken aralıklı ishal, kusma ve halsizlik şikayetleri nedeniyle yapılan tetkiklerinde anemi saptanmıştır. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda eritroid seride belirgin azalma görülmüş ve aylık eritrosit transfüzyonu ihtiyacı ortya çıkmıştır. DBA'lı bireylerin bir kısmının steroid tedavisinden büyük fayda sağladığı düşünülerek 3 yaşında başlanan steroid tedavisi sonucu, hemoglobin düzeyinin normalleşmesi üzerine tedavi azaltılarak kesilmiştir. Fizik muayenesinde minör dismorfik bulgular ve büyüme geriliği gözlenmiştir. Anne ve bir kız kardeşinde demir preparatıyla normale dönen hafif düzeyde anemi bulunmakta iken, birinci dereceden kuzeninin oğlunda ise küçük yaşta indeksle benzer şikayetler bulunduğu öğrenilmiştir. Benzer şikayetleri bulunan akrabası, gelişim geriliği ve dirençli epilepsi nedeniyle takip edilmekte olup, 2 yaşındayken anemi ve kemik iliğinde eritrositer seride baskılanma nedeniyle DBA öntanısıyla bir süre izlenmiştir. Bunun üzerine başlanan steroid tedavisine iyi yanıt veren çocuğun 1 yıl sonra tedavisi kesildiği ve son 10 yıldır anemi bulgusunun gözlenmediği anlaşılmıştır. İndekste yapılan tüm ekzom dizileme analizi sonucu, RPS29 geninde homozigot c.129C>A (p.Phe43Leu) varyantı saptanmıştır. Sanger dizi analizi ile bu varyant indeksin ve etkilenmiş akrabanın ebeveynleri ile indeksin 2 kardeşinde heterozigot; etkilenmiş akrabada ise homozigot bulunmuştur. Bu missense değişiklik daha önce bildirilmemiş olup evrimsel olarak korunmuş bir bölgede (PhyloP:5,368, PhastCons:1) bulunmakta ve in silico tahmin programlarında patojenik (MutationTaster:disease causing, 0.99) olarak sınıflandırılmaktadır. İndekste yapılan Affymetrix Cytoscan Optima mikrodizin analizinde ise 24 farklı genomik bölgede >5 Mbp homozigosite blokları saptanmış olup, RPS29 değişikliği 14. kromozomdaki 18 Mbp'lik homozigot blok içinde bulunmaktadır. DBA'da RPS29 mutasyonları çok nadir olarak gözlenmekte olup bu çalışmada sunulan literatürdeki üçüncü ailedir. Diğer iki DBA ailesinde saptanan missense mutasyonlar, bu çalışmada bildirilen değişiklikle aynı korunmuş bölge içinde bulunmakta olup literatürdeki ailelerde eksik penetrans

ve değişken ekspresivite de gözlenmiştir. RPS29 genindeki değişikliklerin ribozom fonksiyonu üzerindeki etkileriyle ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar, RPS29 mutasyonları ile ilişkili eksik penetransı açıklamakta kullanılabilecek hipomorfik aleller sonucu ortaya çıkan karmaşık kalıtım kalıplarına veya kodlanmayan genomik bölgelerdeki nadir varyantlara işaret edebilir. Her hücre için ribozom fonksiyonunun mutlak gerekli olduğu düşünüldüğünde, ribozomu oluşturan RP’lerin işlevlerini tamamen ortadan kaldıran biallelik mutasyonların yaşamla bağdaşmayacağı açıktır. Bu çalışmada saptanan homozigot RPS29 değişikliği ise, DBA’da ilk defa biallelik RP mutasyonları sonucu tüm ribozom işlevi ortadan kaybolmaksızın bir hastalık fenotipinin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, RiboEurope konsorsiyumu çerçevesinde TÜBİTAK (319S062) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diamond-Blackfan Anemisi, RPS29, Ribozomopati

S-037 Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Genetik Etiyolojinin Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi Verilerine Dayanarak Retrospektif Olarak Araştırılması

Özden Öztürk[1], Kübra Ateş[2], Murat Öztürk[2], Zeynep Esener[3], Bilge Özgör[2], Serdal Güngör[2], İbrahim Tekedereli[2]
1 Ankara Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
2 İnönü Üniversitesi
3 Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Epilepsi çocukların %1'ini etkileyen tekrarlayan nöbetlerle karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Etiyolojisinde çeşitli faktörler bulunmakla birlikte genetik faktörler etiyolojinin %40-50'sinde yer almaktadır. Son zamanlarda yeni nesil dizileme teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde, epilepsili hastalarda etiyolojide çok sayıda moleküler değişik saptanmıştır. Bu da epilepsi hastalarında kesin etiyolojinin belirlenerek kişiselleştirilmiş tedavilerin önünü açmıştır. Bu çalışmada epilepsi tanılı çocuk hastalarda hedeflenmiş NGS verileri retrospektif olarak incelenerek, epilepsi panelinin klinik karar verme üzerindeki etkisinin incelenmesi ve NGS sisteminin pediatrik epilepsi hastalarındaki tanı değerinin saptanması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği'nde 2018-2021 tarihleri arasında epilepsi tanısı ile değerlendirilen ve tanı testi olarak hedefli NGS analizleri yapılmış 107 çocuk hasta(0-18 yaş) dahil edildi. Çalışmada patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyantlar yer aldı. Elde edilen nedensel varyantlar ile NGS panelinin tanı değeri hesaplandı. Bulgular: Çalışmada 20 patojenik, 5 muhtemel patojenik ve 49 klinik önemi bilinmeyen olmak üzere 74 varyant saptandı. VUS varyantlar yeniden analiz edildikten sonra 13'ü benign, 6'sı muhtemel benign, 4'ü muhtemel patojenik, 2'ü patojenik olmak üzere 25 varyantın ACMG sınıflandırması tekrar belirlendi. Buna göre toplamda 31 patojenik- muhtemel patojenik (P, LP) ve 24 VUS varyant tespit edildi. Bu çalışmada, 110 epilepsi geni içeren NGS panelinin prediktif değeri %27 (P, LP) ve %42 (P, LP ve VUS) olarak hesaplandı. Sonuç: Çalışmamızda, epilepsi hastalarındaki hedefli yeni NGS analizinin tanısal değeri güncel literatür verileriyle uyumlu olarak tespit edilmiştir. Olgularda NGS ile genetik etiyolojinin belirlenmesi prognozun tahmin edilmesi ve uygun tedavinin seçilmesine olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, gen paneli, yeni nesil dizileme

S-038 Genetik Epilepsi İçin Önemli Risk Faktörlerinden Olan Kopya Sayısı Değişikliklerinin Genom Seviyesinde Değerlendirilmesi

Barış Salman[1], Emrah Yücesan[2], Betül Baykan[3], Sibel Uğur İşeri[4], Nerses Bebek[3]
1 İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
2 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilimi Anabilim Dalı
3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı
4 İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

Epilepsi WHO verilerine göre dünya çapında 50 milyon kişiyi etkileyen bir hastalıktır. Genetik bir altyapısı olduğu düşünülen jeneralize epilepsiler tüm epilepsilerin %23-35'ini oluşturmaktadır. Genomda farklı bireyler arasında belirli bir bölgenin kopya sayısının artması veya azalması ile giden kopya sayısı değişimleri (copy number variation; CNV), genetik epilepsilerin en az %1,5-3'ü ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Epilepsi vakalarında anlamlı artışın gözlendiği bölgeler olan 15q ve 16p CNV'leri özellikle dikkat edilmesi gereken "hotspot" varyasyonlardır. Bu çalışma kapsamında, 57 genetik jeneralize epilepsi, 16 gelişimsel epileptik ensefalopati, 66 nedeni bilinmeyen fokal epilepsi ve 44 diğer epilepsi tanılı olgulardan oluşan 183 kişilik epilepsi kohortunun tüm genom SNP dizilim verisi analiz edilerek hastalıkla ilişkili olabilecek CNV'ler açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızın verilerinin temelleri dünya çapında 40 epilepsi çalışma grubunun katkı sağladığı Epi25 Uluslararası Epilepsi Konsorsiyumu'na dayanmaktadır (https://epi25.broadinstitute.org). Yöntem olarak klinik önemi olabilecek CNV'lere yönelik sistematik ve filtre tabanlı önceliklendirme adımları uygulanmıştır. GenomeStudio ile 183 hastada çağrılmış 9969 CNV'den ilk filtreleme adımında 2269'u OMIM genleri ile örtüşmüş ve ikinci adımda bu CNV'lerin 134 tanesi epilepsi ile ilişki genlerde bulunmuştur. Filtreleme işleminin üçüncü adımında, teknik problem olan, çağrılan erkek bireylerdeki tek X kromozomundaki tek kopyalı CNV'ler atılmış ve uzunluğu 10k bç'inden kısa CNV'ler elenmiştir. Toplam olarak kalan 60 CNV, 52 hastaya (hasta başına ~1) eşit olmayan bir şekilde (21'i WWOX, 10'u SCN1A, ve 6'sı ise CDKL5 genine ve geri kalan 23'ü de 17 farklı gene) dağılmaktadır. Bu CNV'lerin tek bir olgunun izole analizinde görülmesi ortolog yöntemlerle doğrulamasını ve segregasyonu analizi gerektirebilirdi. Elde edilen varyantların otomatik ACMG sınıflandırılması sonucu bir hastada bulunan, epilepsiyle ilişkili SCN1A ve SCN2A genlerini içine alan 634826 bç uzunluğundaki arr[GRCh37] 2q24.3 (166213297-166848123)x0 CNV'si muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Fenotipleri, haplo-duyarlılıklar ile beraber ele alındığında muhtemel patojenik olmaya aday olabilecek diğer bulgular olarak CACNA1B, DALRD3 ve P4HTM, GABBR2 genlerinde duplikasyonlar ve NBEA, ATP6V1A genlerindeki delesyonların klinik açıdan önemleri öncelikli olarak değerlendirilmiştir. CNV çağırma algoritmaları, teknik ya da biyolojik nedenlerden dolayı yanlış pozitifler üretebilirler. Bu CNV'ler ortolog yöntemler ile doğrulanmadan önce genomik ve gendeki lokalizasyonu, genin haplo-duyarlılığı ve CNV veritabanları göz önüne alınarak değerlendirilmelidirler. Bu yanlış pozitiflerin ya da popülasyonda normal gözüken CNV'lerin elenmesi ve klinik önemi olabilecek bulgulara odaklanmak çok sayıdaki CNV'i bulgusunu azaltacak ve analiz işlemini hızlandıracaktır. SAUI'yi Üstün Başarılı Genç Bilim İnsanı Ödülüne layık görerek destekledikleri için TÜBA'ya teşekkür ederiz. BS TOA-2021-37862 numaralı İÜ BAP projesi dahilinde desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Kopya Sayısı Değişimi, Tüm Genom Genotipleme, ACMG

S-039 Pcdh19 Geninde Mutasyon Saptanan İki Olgu

Lale Yılmaz Çelik [1], Elvin Kazancıoğlu[1], Gülsüm Kayhan[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad, Ankara

Giriş: Protokaderin 19 (PCDH19) geni beyin gelişiminde rol oynayan bir transmembran protein olan Protocadherin 19 proteinini kodlayan ve Xq22.1 bölgesinde yer alan bir gendir. PCDH19-ilişkili epilepsi sendromu, sıradışı bir X'e bağlı kalıtım paterni ile karakterizedir: Bu hastalıkta yalnızca kadınlar ve mozaisizm saptanan erkekler etkilenmekte olup, klinik bulguların hücre-hücre etkileşiminin bozulması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Etkilenmiş kadınlarda; infantil dönemde başlayan febril nöbetler, hafif ila şiddetli entellektüel yetersizlik, konuşma geriliği, nörokognitif ve motor regresyon, ataksi, otizm ve psikiyatrik özellikler bildirilmiş olup, bulgular hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Hemizigot mutasyon taşıyan erkekler genellikle asemptomatiktir, bazı bireylerde davranış problemleri ve psikiyatrik bulgular görülebilmektedir. Somatik mozaisizm saptanan erkeklerde heterozigot kadınlardakine benzer olarak değişken tipte nöbetler, EEG bozukluğu, otizm ve davranış problemleri, konuşma geriliği ve entellektüel yetersizlik bildirilmiştir. Metot: Birinde entelektüel yetersizliğin (EY) de eşlik ettiği aralarında akrabalık bulunmayan epilepsili iki kadın hasta değerlendirildi. EY ve epilepsisi olan hastanın (H1) babasında da hafif bulgular mevcuttu. Kromozom analizi ve mikroarray analizleri normal bulunan hastalarda yeni nesil dizileme yöntemi ile tüm ekzom dizi analizi çalışıldı. Sonuç: H1'de PCDH19 geninde heterozigot yanlış anlamlı NM_001184880.2 c.1682C>G (p.Pro561Arg) patojen varyantı saptandı. Yalnızca epilepsinin olduğu hastada (H2) PCDH19 geninde proteinde erken sonlanmaya neden olması beklenen heterozigot NM_001184880.2 c.1914T>A (p.Tyr638Ter) patojen varyantı saptandı. Tartışma: PCDH19-ilişkili epilepside hastalık mekanizması iki teori ile açıklanmaktadır; birinci teoride kadınlarda klinik bulguların skewed X inaktivasyonu sonucu hücreler arası ekspresyon farklılığına bağlı olarak hücre-hücre etkileşiminin bozulması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Somatik mozaisizm saptanan erkeklerde kadınlara benzer klinik bulguların varlığı da bu teoriye kanıt olarak gösterilmiştir. Diğer teoride ise, PCDH19'un defektinin kan-beyin bariyeri işlev bozukluğuna neden olduğu öne sürülmektedir. PCDH19 geni endotel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ancak bu teoriye zıt olarak, esas epileptik odaklar kan beyin bariyerinin olmadığı periventriküler bölgeye yakın olan limbik bölgede yer alır. Ek olarak bu teori, hastalarda görülen nöbet remisyonunu artan yaş ile birlikte kan-beyin bariyeri olgunlaşması ile açıklayabilir. H1'de babanın da hafif etkilenmiş olması, literatür bilgileriyle uyumluydu. Bilinen X-linked kalıtımın aksine bu hastalarda prenatal danışmanlık farklılık gösterdiğinden önemlilik arzetmektedir. Genellikle kadın bireylerin etkilenmesi beklenmektedir. Ancak erkek çocuklarda da hafif etkilenme olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu vaka, genetik hastalıklarda kalıtım paterninin aydınlatılmasının genetik danışmanlık sırasında önemini göstermektedir. PCDH19-ilişkili epilepsi nadir bir genetik hastalıktır. Bu hastalıkta allopregnanolon eksikliğinin yakın zamanda keşfedilmesi ile ganaksolon (bir allopregnanolon analoğu) tedavisinin etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için şu anda bir faz III klinik çalışması devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: PCDH19 geni, X'e bağlı kalıtımlı hastalıklar, prenatal danışmanlık

S-040 The Role Of Whole Exome Sequencing At Identification Of Neurodevelopmental Disorders

Ömer Faruk Karaçorlu[1], Nigar Duygu Torlak Boraer[2]
1 Ministery Of Health, University Of Health Sciences, Haseki Training And Research Hospital, Medical Genetics Department, Istanbul, Turkey,
2 T.c. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Avrupa Yakası Sultangazi Haseki Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Introduction: Neurodevelopmental disorders(NDD) are a group of conditions in which the central nervous system is disturbed. They are characterized by wide genetic heterogenity and clinical variability and mostly affecting brain development and function. In this study, it is aimed to present cases diagnosed by whole exome sequencing(WES). Method: Patients with NDD were evaluated at medical genetics clinic according to their signs and symptoms. After physical examination and obtaining informed consent, DNA isolation performed from peripheral blood samples and WES panel used in next generation sequencing system. Data collected from WES analysis were filtered according to human phentype ontology terms and clinical features and variants were interpretated according to ACMG 2015 variant classification criteria. Results: Patients were diagnosed with infantile epileptic encephalopathy, progressive myoclonic epilepsy, intellectual deficiency, hereditary spastic paraplegia, neurodevelopmental disorder with or without seizures and hypotonia. Most common mutations were detecteed at STXBP1, GRIN2B, CLCN2, KIF1A, SLC9A6. It is set to explain clinical manifestations and variant interpretations according to genotype-phenotype correlations at oral presentation session. Conclusion: After genetical diagnosies were confirmed by segregation analyses detailed genetic counseling provided for the patients and and their families. The more WES analyses are becoming increasingly in daily medical genetics routine practice, the more extremely rare NDD have been identified at last decade. WES studies have many implications at diagnosis, treatment and clinical management of NDD.

Keywords: Medical genetics, Neurodevelopmental disorders, Genetic diagnosis, Whole exome sequencing, Genetic counseling

S-041 Tüm Ekzom Dizileme Yapılan Bilişsel Gerilik Fenotipi Ile Takipli 72 Olgunun Klinik ve Genetik Bulgularının Değerlendirilmesi

Ayberk Türkyılmaz[1], Safiye Güneş Sağer[2]
1 Ktü Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Pediatrik Nöroloji Kliniği

Giriş: Bilişsel gerilik (BG) tüm populasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen bir klinik durumdur. Olguların %25-50'sinde etyolojide genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. BG'nin etyolojisi ve klinik bulguları oldukça heterojendir. Genetik ve fenotipik heterojenite moleküler tanıyı zorlaştırmaktadır. BG temelde sendromik ve non-sendromik olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. BG ile ilişkili farklı kalıtım paternleri gösteren 700'den fazla farklı gen tanımlanmıştır. Bu çalışmada BG sebebiyle başvuran ve moleküler etyolojisi saptanan olguların klinik ve genetik bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: Çalışmaya BG sebebiyle takip edilen toplam 63 farklı aileden 72 olgu dahil edilmiştir. Klinik değerlendirme sonrası olguların 38'i (%53) sendromik ve 34'ü (%47) non-sendromik kategoriye dahil edilmiştir. Mikroarray analizinde patojenik kopya sayısı değişikliği (CNV) saptanan, Frajil X sendromu ve Angelman Sendromu tanısı koyulan olgular çalışma dışında tutulmuştur. Tüm olgular klinik genetikçi ve çocuk nörolojisi uzmanı tarafından muayene edilmiştir. Moleküler analiz için ilk aşamada periferik kan örneğinden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. QIAseq Human Exome Kits kullanılmış ve Illumina Novaseq platformu ile dizileme yapılmıştır. İndeks olguda saptanan varyasyon sonrasında ebeveynler, sağlıklı ve etkilenmiş kardeşlerde segregasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Genetik analize alınan 63 indeks olgunun 27'si (%43) kız ve 36'sı (%57) erkekti. Olguların yaş ortalaması 7.45±5.39 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen 63 ailenin 26'sında (%41) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. BG fenotipine ek olarak olguların 38'inde (%53) fasiyal dismorfizm, 27'sinde epilepsi (%37.5), 12'sinde (%17) davranış problemleri ve 7'sinde (%1) otizm spektrum bozukluğu eşlik etmekteydi. Tüm ekzom dizileme (WES) analizi sonrası saptanan genler incelendiğinde çalışmaya dahil edilen ailelerin 30'unda (%48) otozomal resesif kalıtım (26'sı homozigot, 4'ü birleşik heterozigot), 23'ünde (%37) otozomal dominant kalıtım (tümü de novo varyant), 10'unda (%15) X'e bağlı kalıtım (7'si kalıtılmış, 3'ü de novo varyant) saptandı. 54 farklı gende toplam 64 varyant (32 novel) saptanmış olup ACMG kriterlerine göre bunların 32'si (%50) patojenik, 24'ü (%37.5) olası patojenik ve 8'i (%12.5) klinik önemi bilinmeyen varyasyon (VUS) idi. Varyasyon saptanan 54 farklı genin 3'ü primer mikrosefali ilişkili genler (ASPM, WDR62, PCNT), 7'si epilepsi fenotipinin de eşlik ettiği kanal proteinlerini kodlayan genler (CLCN4, GRIN1, SLC6A1, SLC6A8, GRIN2B, GRIA2, SLC9A6), 4'ü metabolik ve mitokondriyal hastalıklarla ilişkili genler (SURF1, HSD17B10, PGK1, PHKA2) genlerdir. Varyasyon saptanan diğer 40 genin birçoğu BG fenotipinin eşlik ettiği nadir tek gen hastalıkları ile ilişkilidir. Tartışma: BG fenotipik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalık olup moleküler etyolojisinden tek gen defektleri, kopya sayısı değişiklikleri (CNV), tekrar sayısı artışları ve metilasyon defektleri sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada WES analizi ile saptanan novel tek gen varyasyonları ile genetik spektruma ve novel klinik bulgularla fenotipik spektruma katkıda bulunulmuştur. Moleküler etyolojinin saptanması sayesinde ailelere tam ve uygun genetik danışma verilebilmiş ve sendromun bulguları açısından multidisipliner takip planlanabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: tüm ekzom dizileme, bilişsel gerilik, epilepsi

S-042 Entelektüel Yetersizlik Ön Tanılı Hastaların Yeni Nesil Dizileme Yöntemi Ile Araştırılması

Yağmur Küçümen[1], Tufan Çankaya[1], Ayfer Ülgenalp[1], Ahmet Okay Çağlayan[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Entelektüel yetersizlik ön tanılı hastaların yeni nesil dizileme yöntemi ile araştırılması Yağmur Küçümen, Tufan Çankaya, Ayfer Ülgenalp, Ahmet Okay Çağlayan GİRİŞ: Entelektüel yetersizlik (EY), önemli ölçüde bozulmuş zihinsel işlevler ve uyumsal davranışlarda eksiklikler ile karakterize heterojen bir bozukluk grubudur. EY, dünya nüfusunun yaklaşık %1-3'ünde mevcuttur ve toplumda önemli bir sosyo-ekonomik sorunu temsil eder. Hastaların %25-35'inin genetik nedenlere bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Hastalığın arkasında yatan moleküler patolojiyi belirlemek prognoz ve genetik danışmanlık açısından son derece önemlidir. Erkekler arasında kadınlara göre 1,3-1,4'e 1 oranında daha fazla EY görülmektedir. Erkeklerde X' e bağlı EY formlarının, kalıtsal tüm vakaların %10' u olduğu tahmin edilmektedir. Dişi taşıyıcılar ise X inaktivasyonu nedeniyle hafif semptomlar gösterebilir. AMAÇ: Bu çalışmamızda amaçlarımız, genetik etiyolojisi açıklanamamış entelektüel yetersizlik tanılı hastalara uygulanan yeni nesil dizileme panelinin patojenik/muhtemel patojenik varyantları tespit etme oranını analiz etmek, tespit edilen gen varyantların sıklıklarının literatürle karşılaştırılması, genotip-fenotip korelasyonlarının yapılması, daha önce tanımlanmamış yeni varyantların literatüre kazandırılmasıdır. GEREÇ-YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik polikliniklerine 2018–2022 yılları arasında entelektüel yetersizlik tanısı ile başvuran 189 hastadan (124 erkek 65 kadın) karyotip analizi, Frajil-X testi ve mikrodizin testleri sonucu tanı konulamayan ve X'e bağlı kalıtım özelikleri gösteren 99 hasta (98 erkek 1 kadın), prob-yakalama (capture) metoduna göre çalışılan ve "AP1S2, ATRX, BRWD3 , CASK, CUL4B, DCX , DLG3, FGD1, FMR1, IL1RAPL1, IQSEC2 , KDM5C , MED12, MID1, OPHN1 ,PHF8 , PQBP1 , RPS6KA3, SLC9A6, UBE2A , UPF3B, ZDHHC9" genlerini içeren, X'e bağlı EY yeni nesil dizileme paneli ile test edilmiş, sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. BULGULAR: 99 hastanın 5 tanesine (%5) tanı konulmuştur. Tespit edilen patojenik/muhtemel patojenik varyantlar hemizigot ARX(NM_139058.3):c.1105G>T(p.Glu369Ter), CASK(NM_001367721.1):c.82C>T(p.Arg28Ter), MID1(ENST00000317552.9):c.1142-1G>A, IQSEC2(NM_001111125.3):c.754_755del (p.Pro252ArgfsTer3) ve heterozigot DCX(NM_000555.3):c.799C>T(p.Arg267Cys) genlerinde bulunmaktadır. MID1 ve IQSEC2 genlerinde saptanan varyantlar ise ilk defa çalışmamızda tespit edilmiştir. SONUÇ: İki yeni mutasyon ve ilişkili fenotipleri literatüre sunulmuştur ve tartışılmıştır. X'e bağlı EY yeni nesil dizileme panelimizin tanı oranı literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Olası sebepleri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yeni varyant,X'e bağlı entellektüel yetersizlik,Yeni Nesil Dizileme

S-043 Serebellar Atrofide Nadir Bir Genotip: Gemin5 Geninde Compound Heterozigot Varyant Saptanan Bir Olgu

Ezgi Gökpınar İli[1], Emek Uyur Yalçın[2], Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu[2]
1 Başakçehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

GEMIN5, "survival motor neuron (SMN)" kompleksinin bir parçası olan bir RNA-bağlayıcı proteindir. "Spliceosome"ların temel bileşeni olan küçük nükleer ribonükleoproteinlerin (snRNP) oluşumunda rol alır. Yakın zamanda gelişimsel gerilik, hipotoni ve serebellar ataksi bulguları olan bir grup hastada GEMIN5 geninde bialelik patojenik varyantlar tanımlanmıştır. Takip eden bir başka çalışmada 162 hastalık bir serebellar atrofi/hipoplazi grubundan iki olguda bialelik patojenik GEMIN5 varyantları saptanmıştır. Burada, yürümede güçlük ve dengesizlik nedeni ile merkezimize başvuran ve GEMIN5 geninde compound heterozigot varyant saptanan bir olgu sunulmaktadır. Prenatal ve natal öyküsünde özellik bulunmayan 4 yaş 5 aylık erkek hasta polikliniğimize dengesiz yürüme şikayeti ile başvurdu. Hastanın sekiz aylıkken desteksiz oturduğu, 18 aylıkken ayağa kalkabildiği ve ilk kez 21 aylıkken yürüyememe nedeni ile hastaneye başvurduğu öğrenildi. Başvuru anında hasta ataksik yürüyüşe sahipti. Konuşmaya zamanında başladığı ancak kelimelerin telaffuzunda güçlük yaşadığı belirtildi. Hastanın beyin MR görüntülemesi serebellar folyolarda belirginleşme ve 4. ventrikülde genişlemenin izlendiği serebellar atrofi ile uyumlu bulunmuştu. Fizik muayenesinde belirgin ayırt edici yüz özelliği izlenmedi. Anne baba arasında akrabalık ve ailede benzer klinik bulguları olan birey yoktu. Hastanın kromozomal mikroarray analizi normal olarak değerlendirilmiştir. Tüm ekzom dizi analizi sonucunda GEMIN5 (NM_015465.5) geninde c.3040C>T (p.Arg1014Trp) ve c.2034C>G (p.Phe678Leu) varyantları heterozigot olarak saptanmıştır. Segregasyon çalışması ile bu varyantların hastada compound heterozigot olduğu gösterilmiş, hastanın sağlıklı kardeşinde ise yalnızca c.2034C>G varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Varyantlar literatürde veya ClinVar'da daha önce bildirilmemiştir. Toplum sıklık çalışmalarında (gnomAD Exomes, gnomAD Genomes) c.2034C>G varyantı hiç görülmemiştir. c.3040C>T varyantı ise çok nadir olarak (f=0.0000241) heterozigot bulunsa da homozigot olarak bildirilmemiştir. Serebellar atrofi/hipoplaziler yüksek genetik heterojenitenin görüldüğü bir grup hastalıktır. Nadir ve literatüre yakın zamanda kazandırılan nedenlerin saptanmasında tüm ekzom dizileme tanı için önemlidir. Burada GEMIN5 geninde biri daha önce bildirilmemiş iki varyant tanımlanan bir olgu ile nadir bir serebellar atrofi nedeni olan GEMIN5-ilişkili hastalığın fenotipik ve genotipik çeşitliliğine katkı sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: serebellar atrofi serebellar hipoplazi GEMIN5 tüm ekzom dizileme

S-044 Nöroplastisite Ilişkili S100B ve Gfap Genlerinin Otizm Ile Ilişkisinin Araştırılması

Aynur İslamova[1], Deniz Ağırbaşlı[1], Aysel Kalaycı Yiğin[1], Ertuğrul Kıykım[2], Mehmet Ağırbaşlı[3], Mehmet Seven[1]
1 İstanbul Universitesi-Cerrahpaşa Tıbbi Genetik Abd
2 İstanbul Universitesi-Cerrahpaşa Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bd
3 Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ad

Giriş: Otizm Spektrum Bozukluğu, belirtileri çocukluk döneminden itibaren ortaya çıkan, sosyal etkileşim ile iletişim kurma becerilerini olumsuz etkileyen, sınırlı ilgi ile tekrarlı davranışlar ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Otim Spetrum bozukluklarının global prevalansı yıllar içinde artmakta, Türkiye'de de yakın zamanlı verilere göre (erkeklerde kızlardan 5 kat fazla) 59 çocuktan 1'i otizm tanısı ile dünyaya gelmektedir. Otizm genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı mulitfaktöryel kalıtım gösteren kompleks bir hastalıktır. Nöroplastisite beynin ortamdaki değişikliklere uyum sağlamak için, nöronun anatomik ve fonksiyonel bağlantılarını yeniden düzenleme ve değiştirme yeteneğini ifade eder. Nöroplastisite süreci normal olarak ergenliğe kadar devam etmekte, sinirsel entegrasyona, dil ve sosyal becerilerin gelişmesini sağlamaktadır. Erken matürizasyon ile bu periyodun erken kapanması, daha kısa bir gelişim periyodu ve fonksiyon kaybıyla sonuçlanabilir. Nöroplastisitde en önemli hücrelerden biri astrosit hücreleridir. Bu çalışmada astrositlerin sırasıyla erken ve geç matürleşme faktörleri olarak bilinen GFAP ve S100B gen ifade ve serum düzeylerinin otizmle ilişkisi araştırılmıştır . Materyal-Metod: Çalışmaya Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konulmuş 34 çocuk ve anneleri ile 32 sağlıklı çocuk ve anneleri dahil edildi. Çalışmamızda literatürde ilk kez S100B ve GFAP gen ifadeleri Eş Zamanlı PZR yöntemi ile vaka ve kontrol grubunda çalışılmış, ayrıca otizmli anne ve çocuklarda ELISA yöntemi ile bu proteinlerin serum düzeyleri kontrol anne ve çocuklarla karşılaştırılmıştır. Sonuç: Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında S100B ifadesi (7.7±2.9, 7.2±2.5 p=0.4) ve S100B serum düzeyleri (1.1±0.9, 1.5±1.3 p=0.2) için istatiskisel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Vaka grubunda çocuk ve annelerde kontrol grubuna göre GFAP ifiadesi istatistiksel olarak anlamlı değildi (7.5±3.7; 5.7±4.3;p=0.07). Ancak vaka grubunda kontrol grubuna göre hem çocuk hem de annelerde GFAP serum düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (292±30; 260±25.6 (pg/ml); p= 0.0001, 294.1±46.8; 264.6±17.3 (pg/ml);p= 0.002). S100B ve GFAP gen ifadeleri sırasıyla hem vaka hem de kontrol grubunda birbiriyle korale olarak tespit edildi (r=0.69, p=0.0001 ve r=0.46, p=0.005). S100B miktarları için sırasıyla vaka ve kontrollerde çocuklar ve anneler arasında korelasyon bulunurken (r=0.52, p=0.002, r=0.54, p=0.003), GFAP miktarı için bu korelasyon sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı (r=0.44, p=0.018). Ayrıca korelasyon testlerinde Otizm tanı yaşı ile GFAP miktarı arasında ilişki bulundu (r=0.35, p=0,04). Tartışma: Nöroplastisite ilişkili genlerin Otizm Spektrum Bozuklukları etyopatogenezinin belirlenmesinde, hastalığın klinik seyrinin izlenmesinde ve tedavi ve prenatal hastalık taramasında yeri olabileceği yakın zamanlı yayınlarda tartışılmaktadır. Çalışmamızda nöroplastisitede erken dönem matürleşme faktörü olan GFAP düzeyinin hem otizmli çocuklar hem de annelerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olması klinik öneme haiz olup erken dönem nöroplastisite ilişkili genlerin otizm için önemini göstermektedir. Nöral tüp defektlerini önlemek amaçlı gebe kalmadan 6-8 hafta önce başlanan ve gebeliğin ilk 12 haftası boyunca günlük 0.4 mg olacak şekilde kullanılması önerilen folik asidin etki mekanizmasında nöral kök hücrelerin migrasyonu, farklılaşması ve matürleşmesini indüklemesi ve astrosit apoptozunu engellemesi bulunmaktadır. Bu sebeple gebelikte folik asit kullanım protokolünün erken matürizasyon ile ilgili genlerin ifadeleri ve

kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları ışığında yeniden gözden geçirilmesi araştırmaya açık bir konudur.

Anahtar Kelimeler: GFAP , S100B , Otizm Spektrum Bozuklukları , ELISA, Eş Zamanlı PZR, Folik Asit,Nöroplastisite

S-045 Prmt7 Geninde Yeni İki Varyant Saptanan Nörogelişimsel Geriliği Olan Bir Olgu

Şerife Büşra Çelik[1], Hande Küçük Kurtulgan[2], Yeşim Sıdar Duman[1], Ayşegül Kaya[1], Ahmet Şirin[1], Ömer Yakar[3], Malik Ejder Yıldırım[1]
1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
3 Sivas Numune Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: PRMT7 geni DNA tamiri, gen ifadesi, RNA kırpılmasında görev alır.16q22 lokusunda bulunan PRMT7 geni 692 aminoasit kodlar. Literatürde "Kısa yapı, brakidaktili, zihinsel gelişim geriliği ve nöbetler" (OMIM 617157) kliniği ile ilişkilendirilmiş olup otozomal resesif kalıtımlıdır. Klinik genellikle infant dönemde başlar ve dismorfik özellikler değişkenlik gösterebilir. Literatürde 15 vaka bildirilmiştir. OLGU: Sekiz yaşında erkek olgu epilepsi ve psikomotor gelişim geriliği nedeniyle pediyatrik nöroloji hekimi tarafından kliniğimize refere edildi. Olgunun özgeçmişinde intrauterin dönemde gelişme geriliği ve oligohidramnioz öyküsü olup, 36. hafta da C/S ile, doğum kilosunun 1800 gr (<3P) ve doğum boyunun 43 cm (3P) doğduğu öğrenildi. Anne baba akrabalığı olmayan olgunun motor gelişim basamaklarının yaşına göre geriden takip ettiği görüldü. Ailede benzer bulgulara sahip birey olmadığı ve olgunun kriptorşidizm nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Olgunun boyu 109 cm (-3,63 SDS) , vücut ağırlığı 26,5 kg (0,23 SDS) , baş çevresi 53 cm (-0,47 SDS) ve vücut kitle indeksi 22.3 kg/m² ölçüldü. Fizik muayenesinde boy kısalığı,obezite, brakidaktili, strabismus, kısa boyun, makrodonti , gömülü penis gibi bulguları mevcuttu. Olgunun beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal raporlandı. Kromozom kuruluşu 46,XY olan olgunun mikroarray analizinde kliniği açıklayacak mikrodelesyon ya da mikroduplikasyon saptanmadı. Vakanın takiplerinde minor travma sonucu humerus proksimal ve femur distal kırığı olması üzerine yapılan kemik dansitometre ölçümünde Z skoru (-2.8 SDS) yaşına göre düşük olarak raporlandı. Tüm bu bulgularla yapılan tüm ekzom sekanslama analizinde ise PRMT7 geninde c.714delT (p.Phe238Leufs*13) ve c.1519_1525delGGTGCCA (p.Gly507Trpfs*2) heterozigot varyantları saptandı. The Genome Aggregation Database (gnomAD) taramalarında saptanmayan her iki varyasyon ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırıldı. Segregasyon analizinde c.714delT varyantının maternal, c.1519_1525delGGTGCCA varyantının ise paternal kalıtıldığı saptandı. Olguya pediyatrik nöroloji ve pediyatrik endokrin takibi önerildi. Aileye detaylı genetik danışma verildi. SONUÇ: "Kısa yapı, brakidaktili, zihinsel gelişim geriliği ve nöbetler" kliniği ile ilişkilendirilen PRMT7 geninde novel iki varyant saptanan ve literatürde osteoporoz bildirilen ilk vaka olacağı nedeniyle bilimsel katkı sağlamak için sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: PRMT7 geni, brakidaktili, novel varyant

S-046 An Example For Importance Of Screening Treatable Congenital Diseases: Three Congenital Sodium Diarrhea Cases With Variable Expressivity In A Family

Ezgi Çevik[1], Taha Bahsi[1], Zeynep Özdemir[1], İzzet Özgürlük[2], Haktan Bağış Erdem[1]
1 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training And Research Hospital, Department Of Medical Genetics, Ankara, Turkey
2 Ankara City Hospital, Department Of Obstetrics And Gynecology, Ankara, Turkey

Objective: Congenital sodium diarrhea (CSD) is a rare, genetically and clinically assorted enteropathy that comprises two forms. Recessive SPINT2 mutations lead to a syndromic form of the disease with tufting enteropathy, however non-syndromic form may occur due to dominant mutations in GUCY2C or biallelic mutations in SLC9A3 which is liable for normal functioning of the Na+/H+ antiporter 3 of intestinal brush border. Common clinical symptoms are intractable watery diarrhea of intrauterine onset with high fecal sodium loss, dilation of bowel loops, growth retardation and history of fetal polyhydramnios. We present two consanguineous families with three affected children. Case: Two of the children were female and also siblings. All three patients had history of polyhydramnios, watery diarrhea and growth retardation. Apart from these, one of the siblings (female, 3-year-old) had psychomotor retardation. Additionally, the other sibling (female, 11-year-old) and the male patient(15-year-old) had a history of surgery due to ileus. All three had abnormal intestinal histopathological findings. Male patient's growth is normal without a supplementation although both of the siblings were deceased. WES was performed on the male patient and the parents of the siblings. A novel homozygous mutation of c.1446+1G>C in SLC9A3(NM_004174.4) gene was identified. Confirmation by Sanger sequencing was planned. Discussion: We identified 3 patients with a novel variant in the SLC9A3 gene, increasing the number of cases reported to date with CSD due to SLC9A3 mutations to 15. Like in our patients, considering the variability in expressivity, making the diagnosis is challenging. Nevertheless, CSD is a treatable congenital disease since survival and good evolution is possible with adequate electrolyte supplementation. Therefore, we emphasize the importance of newborn genetic screening for treatable congenital diseases.

Keywords: Congenital Sodium Diarrhea, SLC9A3, Variable Expressivity, Newborn Genetic Screening

S-047 Glutarik Asidüri Tip 1 Olgusu

Ayşegül Kaya[1], Malik Ejder Yıldırım[1], Yeşim Sıdar Duman[1], Şerife Büşra Çelik[1], Ahmet Şirin[1], Hande Küçük Kurtulgan[1]
1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: Glutarik asidüri tip 1 (GA1), GCDH geni tarafından kodlanan glutaril-koenzim A dehidrogenaz (GCDH) enziminin eksikliğinde ortaya çıkan otozomal resesif kalıtımlı nadir bir metabolik hastalıktır. GCDH enzimi lizin, hidroksilizin ve triptofan metaboliti olan glutarik asidin dehidrojenasyon ve dekarboksilasyonunda görev almaktadır . Bu enzimin eksikliğine bağlı kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında glutarik asit, 3-hidroksiglutarik asit ve glutakonik asit birikir. Çoğunlukla 3 ile 18 aylar arasındaki dönemde; enfeksiyon ya da travmayı takiben başlayan nöbetler, distonik hareketler, rijidite, opistotonus hastalığın klasik semptomlarıdır. Yenidoğanlarda makrosefali ve hipotoni gibi spesifik olmayan bulgular gösterebilir. Frontotemporal atrofi , lateral ventriküllerin genişlemesi, gecikmiş miyelinizasyon, bazal ganglion tutulumu, kortikal sulkusların genişlemesi sık görülen radyolojik bulgularıdır. OLGU: On dört aylık kız olgu, febril nöbet ve hipotoni şikayetiyle pediyatrik yoğun bakımdan tarafımıza konsülte edildi. Anne babası 1. derece kuzen olan olgunun detaylı anamnezinde pnömoni sonrası akut başlayan myoklonik nöbetleri olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde aksiyel hipotoni ve tüm ekstremitelerde distoni ve sol elde supinasyon-pronasyon kısıtlılığı görüldü. Olgunun boyu 73cm (9,85 p), vücut ağırlığı 8000 gr (5,37p), baş çevresi 44,5 cm (9,34p) olarak ölçüldü. Major dismorfik bulgu saptanmayan olgunun motor gelişim basamaklarının yaşına göre gecikmiş olduğu öğrenildi. Baş tutma, desteksiz oturma, emme gibi kazandığı motor gelişim becerilerini geçirdiği akut enfeksiyonla beraber kaybettiği görüldü. Beyin MRG'da frontotemporal atrofi, silvian fissür genişlemesi, bazal ganglionda sinyal artışı ve gecikmiş miyelizasyon izlendi. Aile öyküsünde benzer bulgulara sahip birey olmadığı öğrenildi. Klinik ve görüntüleme bulguları ile literatür taraması yapıldığında metabolik hastalıklardan glutarik asidüri tip 1 ile uyumlu olduğu görüldü. Olgudan karyotip analizi ve kapsamlı metabolizma paneli istendi. İlgili metabolik kan ve idrar tetkikleri çalışılması için eş zamanlı olarak dış merkez pediyatrik metabolizma bölümüne yönlendirildi. Olgunun kromozom kuruluşu 46,XX olup, yeni nesil dizileme yöntemiyle çalışılan hedeflenmiş panelde GCDH geninde c.382C>T (p.R128*) homozigot patojenik varyant saptandı. Segregasyon analizi devam eden olgunun dış merkez pediyatrik metabolizma bölümünde yapılan kan ve idrar tetkikleri tanımızla uyumlu saptanmıştır. İlgili bölüm tarafından diyeti ve tedavileri düzenlenen vakanın kontrol muayenesinde hipotoni ve ekstremitelerdeki distonisinin azaldığı baş tutmasını tekrar kazandığı fakat desteksiz oturamadığı görüldü. Detaylı genetik danışma verildi. Takibe alındı. SONUÇ Akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde metabolik hastalıklara erken genetik tanı koyabilmek ve ailelere detaylı genetik danışma verebilmek büyük önem arz etmektedir. Bu bildiride klinik ve görüntüleme bulgularından yola çıkarak tanı koyduğumuz glutarik asidüri tip 1 vakası sunmayı, literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: GCDH geni, glutarik asidüri tip 1, distoni, frontotemporal atrofi

S-048 Synergistic Heterozygosity Is A New Terminology In Genetics: Presentation Of A Case With Glycogen Storage Disease

Mahmut Selman Yıldırım[1], **Sümeyye Kaya**[1], Aylin Yücel[2], Ayşe Gül Zamani[1]
1 Department Of Medical Genetics, Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Konya
2 Department Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition, Meram Medical Faculty, Konya

Objective: Glycogen storage diseases (GSDs) are a group of inherited metabolic diseases caused by a lack of one or more enzymes involved in the synthesis or degradation of glycogenandarecharacterizedbydepositsorabnormaltypes of glycogen in tissues. The literature describes 19 diverse hereditary GSDs that two different groups as hepatic and muscular.Their frequency is very low and except for X-linked types, mostly are inherited in an autosomal recessive pattern. Synergistic heterozygosity is a multigenic inheritance pattern in which mutations in multiple genes in a metabolic pathway lead to sufficient disruption of flow through the pathway, mimicking a monogenic disorder caused by homozygous defects in one gene in that pathway. Evaluation of some patients with WES or WGS has allowed identification of patients with single mutations in multiple steps of the glycogen metabolism pathway as an example of synergistic heterozygosity. In this study, we aimed to show that monoallelic variants in two different genes related to glycogen metabolism may exhibit a similar phenotype to GSDs with synergistic heterozygosity. Case: A 22-month-old girl was referred to our clinic with glycogen storage disease prediagnosis. She had mild coarse face and hypertrichosis of the back at physical examination. She was born to consanguineous parents after an uneventful pregnancy and her cousin had GSD type 3. Mild concentric hypertrophy in the left ventricle was revealed by echocardiography and mild hepatomegaly was detected by ultrasonography screening, during the examination for signs of metabolic disease. Primary parenchymal liver diseases were investigated and lobular cholestasis was detected in liver biopsy.Consist of 24 genes (PYGM,PYGL,G6PC1,GYS2,PRKAG2,AGL,PGAM2,GAA,SLC2A2,PHKB,GYS1,ENO3,PFKM,GYG1,SLC37A4,PGM1,PGK1,PHKA1,PHKA2,ALDOA,GBE1,LAMP2,LDHA,PHKG2) GSDs panel was performed by Illumina MiSeq NGS system and both heterozygous c.500dup (frameshift) mutation in AGL gene and heterozygous c.49G>A (p.A17T) variant in GAA gene was detected in the patient. We studied the same panel on parents of the patient and observed that the AGL gene variant was inherited from her father and the GAA gene variant was inherited from her mother. Conclusion: Synergistic heterozygosity is a complex pattern of inheritance that can lead to an aberrant metabolic pathway, but modifier genes and digenic inheritance must also be considered. In our literature search, we found a few reports that complex inheritance patterns in GSDs and other metabolic diseases should take into account. Overall, we wanted to draw attention to this issue and further studies are needed to investigate the effect of synergistic heterozygosity on GSDs.

Keywords: glycogen storage disease, synergistic heterozygosity, complex inheritance pattern

S-049 Ulusal Yenidoğan Tarama Programi Kapsaminda Yer Alan Fenilketonüride Genomik Veri Analizi

Sevcan Tuğ Bozdoğan[1], **Ceren Deniz Ceylan**[2], Cem Müjde[3], İbrahim Boga[1], Deniz Kor[4], Atıl Bişgin[1]

1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı Ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

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

3 Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

4 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş: Hiperfenilalaninemi/fenilketonüri, kanda fenilalanin düzeylerinin değişken derecede yüksekliğiyle seyreden kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Yenidoğan döneminde belirgin klinik bulgu vermediğinden erken dönemde tanınarak uygun tedavinin ve diyet desteğinin sağlanması hastalığın prognozunda oldukça büyük bir öneme sahiptir. Yenidoğan tarama programlarının tüm dünyada yaygınlaşması sayesinde söz konusu klinikler artık yenidoğan döneminde tanınabilmekte, ilgili branşlara yönlendirilerek uygun tanı, tedavi ve takip süreci başlatılabilmektedir. Hastalığın moleküler temelinde 12. kromozomun q23.2 bölgesinde yer alan, 13 ekzon içeren, 452 aminoasitten oluşan "Fenilalanin Hidroksilaz" enzimini kodlayan PAH genine ait mutasyonlar yer almaktadır. PAH genine ait mutasyonların fenotipik etkileri ise "Hiperfenilalaninemi" ve "Fenilketonüri" ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmamızda bölgemizde yenidoğan tarama testleri sonuçlarına göre fenilalanin yüksekliği saptanan ve/veya hiperfenilalaninemi/fenilketonüri klinikleri açısından klinik takibi yapılan hastaların PAH genine yönelik moleküler genetik testlerin çalışılması sonucunda saptanan varyantların retrospektif olarak sunulması amaçlanmıştır. Gereç-Yöntem: Yenidoğan tarama programı kapsamında fenilalanin yüksekliği tespit edilen ve/veya hiperfenilalaninemi/fenilketonüri açısından klinik takibi yapılan 540 hastanın ÇÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvurması neticesinde periferik kan örneklerinden gDNA izolasyonları yapılmış ve MiSeq/NextSeq 550 (Illumina) aracılığıyla PAH genine yönelik yeni nesil dizileme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik analizler QCI-Analyse ve QCI-Interpret aracılığıyla yapılmıştır. Tespit edilen varyantlar "American College of Medical Genetics and Genomics" kılavuzu doğrultusunda değerlendirilmiş ve sınıflandırılmış olup ailelere bu doğrultuda genetik danışmanlık verilmiştir. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 540 hastanın %91,48'inde(n=494) hiperfenilalaninemi/fenilketonüri klinikleri ile ilişkili varyant tespit edilmiştir. Varyant saptanan hastalar içinde homozigot tespit edilen hastalar %32,5'lik kısmı (n=161) oluştururken, %50,2'lik kısmını (n=248) birleşik heterozigot tespit edilen hastalar ve %17,2'lik kısmını ise (n=85) heterozigot taşıyıcı olarak tespit edilen hastalar oluşturmaktadır. Elde edilen veriler tüm fenotipler dahil edilerek kümülatif olarak değerlendirildiğinde en yüksek allel frekansına sahip mutasyonlar; c.898G>T(p.A300S), c.1066-11G>A, c.688G>A(p.V230I), c.1208C>T(p.A403V) olarak tespit edilmiştir. Mutasyon sınıflaması açısından bakıldığındaysa en çok tespit edilen mutasyon tipleri sırasıyla missense, intronik ve nonsense mutasyonlar şeklinde belirlenmiştir. Genotip-fenotip ilişkisi değerlendirildiğinde; fenilketonüri fenotipiyle ilişkilendirilen mutasyonların içinde en sık tespit edilen c.1066-11G>A varyantı iken, hiperfenilalaninemi fenotipiyle ilişkilendirilen mutasyonların içinde en sık tespit edilen c.898G>T(p.A300S) varyantı şeklindeydi. Çalışmamız neticesinde üç tane klinik önemi bilinmeyen varyant tespit edilmiş olup (p.L293S, p.D315E ve p.K192E) bunlardan p.L293S ve p.D315E varyantları yapılan insliko analizler neticesinde

muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç: Bu çalışma neticesinde hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri kliniklerinde hastalık ilişkili genetik değişimlerin tespit edilmesinin hastalığın tanısında, sınıflandırılmasında, tedavi yönetiminde ve prognozunu ön görmede fayda sağlanabileceği ortaya konmuştur. PAH genine yönelik tüm gen dizilemesi yapılması sonucunda varyant saptanan hastalarda aile taramasına yönelik genetik tetkik planlanması imkanı tanınmış olup böylece sadece hasta bireyin değil toplumun geri kalanının da sağaltımına katkı sağlanmıştır. PAH genine ait şimdiye kadar tespit edilen mutasyonların çoğu, veri tabanlarında tanımlanmış olmakla birlikte klinik önemi belirsiz değişiklerin de görülebildiği gösterilmiştir. Bu değişikliklerin de genotip-fenotip ilişkisi kurularak, ileri fonksiyonel çalışmaları planlanarak literatüre bu açıdan olumlu katkı sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının kümülatif olarak değerlendirilmesi toplumumuza özgü veri tabanı ortaya çıkarılmasında fayda sağlayabilecektir. Ayrıca elde edilen veriler doğrultusunda kalıtsal hastalıkların tanı, tedavi ve hastalık yönetimi hakkında oluşturulabilecek algoritmalarda genetik tetkiklerin kullanımının önemi bir kez daha ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: PAH, Mutasyon, Yenidoğan Tarama Programları

S-050 Türkiye'Deki Fenilketonüri ve Hafif Hiperfenilalaninemi Popülasyonunda Pah Geninin Mutasyon Spektrumu

Meryem Karaca[1], **Ayça Dilruba Aslanger**[2], Çağrı Güleç[2], Asuman Gedikbaşı [3]
1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı
2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
3 İstanbul Üniversitesi : Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Pediatrik Temel Bilimleri Ana Bilim Dalı İstanbul Türkiye

Amaç: Fenilketonüri (PKU) ve hafif hiperfenilalaninemi (mHPA) otozomal resesif kalıtılan ülkemizdeki en sık görülen kalıtsal metabolizma hastalığıdır. Bu hastalık PAH genindeki biallelik mutasyonlardan kaynaklanır. Çalışmamızda klasik ve hafif PKU ile mHPA kliniği ile takip edilen olgularda PAH geni dizi analizi ve MLPA sonuçlarının bildirilmesi ve bu hastalığın ülkemizdeki genetik spektrumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Hem klinik hem de biyokimyasal testler ile tanı konan 59 klasik PKU, 49 hafif PKU ve 57 mHPA olgusu ile ebeveynleri bu çalışmaya dahil edildi. Olgular, PAH geninin kodlayan ekzon ve ekzon/intron bölgelerinin Sanger dizi analizi ile incelenmesi ve MLPA yöntemi ile ekzon delesyon/duplikasyonları açısından değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların %35,8'inde klasik PKU, %29,7'sinde hafif PKU ve %35,5'inde mHPA vardı. Tüm olguların %27,9'u (n:46) homozigot, %72,1'i (n=119) bileşik heterozigot idi. Ek anomalileri olan klasik PKU'lu bir olguda array analizinde 12q23.1q24.11 bölgesinde PAH genini de içeren 11.7 Mb'lık bir heterozigot delesyon ile hemizigot c.1199+1G>C patolojik varyantı saptandı. Ayrıca klasik PKU tanısıyla izlenen bir olguda dizi analizinde heterozigot c.1222C>T varyantı ile MLPA analizinde ekzon 3'te heterozigot 184 bazlık bir delesyon tespit edildi. En sık rastlanan varyantlar; c.1066-11G>A (p.?), c.898G>T (p.Ala300Ser), c.782G>A (p.Arg261Gln), c.143T>C (p.Leu48Ser), c.1208C>T (p.Ala403Val) ve c.688G>A (p.Val230Ile) varyantları idi. Ayrıca daha önce literatürde bildirilmemiş, ancak hastalık yapıcı olduğu ön görülen novel c.826delA (p.Met276CysfsTer65), c.1144T>C (p.Phe382Leu) ve c.115T>C (p.Phe39Leu) varyantları saptandı. Sonuç: PKU ve mHPA hastalığının moleküler etiyopatogenezinin aydınlatılmasında öncelikle PAH geni dizi analizi ve sonrasında MLPA analizi kullanılmalıdır. Novel varyantların bildirilmesi Türkiye'den bildirilen olgulardaki genotip bilgisine katkı sağlayacaktır. Bu proje İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından TSA-2021-37976 desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: PAH, fenilketonüri, hiperfenilananinemi

S-051 Pah Geni Varyantlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Merve Berfin Aktan[1], Elçin Bora[1], Ayfer Ülgenalp[1], Ahmet Okay Çağlayan[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

PAH geni varyantlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi Merve Berfin Aktan, Elçin Bora, Ayfer Ülgenalp, Ahmet Okay Çağlayan GİRİŞ: Fenilketonüri (FKU), otozomal resesif kalıtımlı, PAH genindeki biallelik patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, kanda fenilalanin yüksekliği ile seyreden ve erken tanı/tedavi yokluğunda ağır entelektüel yetersizlik, epilepsi, davranış problemleri gibi sorunlara yol açan bir metabolizma bozukluğudur. FKU, Dünya'da yaklaşık olarak 1/10000 canlı doğumda bir görülür. Ülkemizde akraba evliliklerinin sıklığı yüksek olduğu için her yüz kişiden biri taşıyıcılık oranı ile bu sıklık 1/4500'dir. Ülkemizde fenilketonüri tarama programı 1987 yılında başlamış olup 1993 yılında ülke geneline yaygınlaştırılmıştır. AMAÇ: Bu çalışmanın amacı merkezimizde test edilen PAH genine ait varyantların sıklıklarının literatürle karşılaştırılması, genotip fenotip korelasyonlarının yapılması, daha önce tanımlanmamış yeni varyantların literatüre kazandırılmasıdır. GEREÇ-YÖNTEM: Bu bildiride, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik polikliniğine 2018-2022 yılları arasında hiperfenilalaninemi ve/veya fenilketonüri ön tanısı ile başvuran 358 hastanın amplikon bazlı yeni nesil dizileme yöntemi ile test edilen PAH (ENST00000553106) geni sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. BULGULAR: 234 hastada biallelik patojenik/muhtemel patojenik 67 farklı varyant tespit edildi. En sık görülen beş varyant sırasıyla c.1066-11G>A, c.782G>A, c.898G>T, c.1208C>T, c.1222C>T olarak bulundu. Bu sonuçlar literatürle benzerdi. Patojenik sınıflandırılan varyantlardan; NM_000277.3(PAH_v001):c.446T>C, NM_000277.3(PAH_v001):c.1155_1157delinsGTG ve NM_000277.3(PAH_v001):c.1155_1159delCTATTinsGTATC daha önce literatürde tanımlanmamış yeni varyantlar olarak saptandı. SONUÇ: Fenilketonüride moleküler etiyolojinin saptanması olguların tedavi planları ve ülkemizdeki yüksek orandaki akraba evliliklerinden dolayı taşıyıcıların tespit edilmesi ile doğru genetik danışma verilmesi açısından önem taşımaktadır. Yeni mutasyonlar ve ilişkili fenotipleri literatüre sunulmuştur. ANAHTAR KELİMELER: Fenilketonüri, Genotip-Fenotip Korelasyonu, Yeni mutasyon

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Genotip-Fenotip Korelasyonu, Yeni mutasyon

S-052 Nörogelişimsel Bozukluk ve/veya Konjenital Anomali Saptanan Olgularda Kromozomal Mikrodizin Analizleri: Tek Merkez Deneyimi

Sabri Aynacı[1], Ebru Erzurumluoğlu Gökalp[1], Kürşat Bora Çarman[2], Sevilhan Artan[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.d.
2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.d.

Giriş: Nörogelişimsel bozukluklar (NGG) bilişsel gerilik, global gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü, otizm spektrum bozukluklarının dahil olduğu heterojen bir hastalık grubudur. Toplumun yaklaşık %1-3'ünde NGG saptanmaktadır. Konjenital anomaliler ise yenidoğanların yaklaşık %6'sında doğumda saptanan organ veya sistem gelişimindeki hatalardan kaynaklı olarak ortaya çıkan fonksiyonel veya morfolojik defektlerdir. Konjenital anomaliler nörogelişimsel bozukluklara eşlik edebileceği gibi izole olarak da saptanabilmektedir ve düzeltme cerrahisi gerekliliğine göre minör ve majör olarak iki gruba ayrılırlar. Kromozomal mikroarray analizleri son on yıl içerisinde nörogelişimsel bozukluk ve/veya konjenital anomali saptanan hastalarda karyotip analiziyle birlikte ilk sırada başvurulan bir yöntem olarak algoritmalara girmiştir. SNP tabanlı mikroarray yöntemleri sayesinde hem genomik kopya sayısı değişimlerinin hem de heterozigosite kayıplarının (LOH) değerlendirilebilir olması, nadir genomik imprinting ilişkili hastalıkların tespit edilebilmesi açısından da oldukça kullanışlıdır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 2016-2022 yılları arasında Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi'ne farklı endikasyonlarla başvuran ve mikroarray analizi çalışılan 514 olguda saptanılan aberasyonların sunulması amaçlanmıştır. Hastalar klinik bulguları doğrultusunda global gelişim geriliği ve multipl konjenital anomali (GGG-MKA), izole global gelişim geriliği/bilişsel gerilik (GGG/BG) otizm spektrum bozukluğu (OSB), majör konjenital anomali ve minör konjenital anomali olarak sınıflandırılmıştır. Analiz platformları olarak Agilent SurePrint G3 4x180K Microarray (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) ve Illumina 300K CytoSNP-12 v2.1 (Illumina, San Diego, CA, USA) kullanılmıştır. Saptanan varyantlar ACMG kriterleri ile patojenik, olası patojenik, klinik önemi bilinmeyen (KÖB) değişim olarak sınıflandırılmıştır. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların %24,7'sinde (127/514) 156 adet kopya sayısı değişimi (KSD) ve 3 adet klinik olarak anlamlı heterozigosite kaybı saptanmıştır. Saptanan varyantların %41,6' sı (65/156) patojenik, %3,8'i (6/156) olası patojenik ve %54.4 (85/156) KÖB olarak sınıflandırılmıştır. GGG/MKA tanılı olguların %21,3'ünde (45/211) patojenik/olası patojenik KSD'ler saptanmış olup bu oran literatürle (%15-20) benzerlik göstermektedir. OSB grubunda %1,4 (1/67), GGG/BG grubunda %1,1 (15/152), majör konjenital anomalili hastalarda %15,5 (9/58), minör konjenital anomalili hastalarda ise (1/26) %3,8 oranlarında patojenik/olası patojenik değişimler saptanmıştır. Tartışma: Array temelli yöntemler konvensiyonel sitogenetik yöntemler ve FISH analizlerine kıyasla yüksek çözünürlüklü analiz imkanı sayesinde oldukça önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Multipl konjenital anomali ve GGG birlikte izlendiği olgularda erken dönemde mikroarray analizlerinin yapılmasıyla tanıya ulaşma süreci kısalacak ve olgulara uygun genetik danışmanlık verme imkanı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mikroarray, Nörogelişimsel bozukluk, Konjenital anomali

S-054 Renal Tubuler Hastalıkların Yeni Nesil Dizileme Analizi Yöntemi İle Araştırılması

Yusuf Alperen Yaralı[1], Özlem Giray Bozkaya[1], Ayfer Günalp[1], Ahmet Okay Çağlayan[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Renal tübüler hastalıkların yeni nesil dizileme analizi yöntemi ile araştırılması Yusuf Alperen Yaralı, Özlem Giray Bozkaya, Ayfer Ülgenalp, Ahmet Okay Çağlayan GİRİŞ: Tübüler hastalıklar, önemli ölçüde bozulmuş böbrek fonksiyonlar ve eşlik edebilen sistemik bulgularla ile karakterize heterojen bir bozukluk grubudur. Hastalar sıklıkla hastalığın tanı ve tedavisinin gecikmesine yol açabilecek spesifik olmayan semptomlarla başvururlar. Hastalığın arkasında yatan moleküler patolojiyi belirlemek prognoz ve genetik danışmanlık açısından son derece önemlidir. AMAÇ: Bu çalışmanın amacı merkezimizde test edilen tübüler hastalık yeni nesil dizileme panelinde bulunan gen varyantların sıklıklarının literatürle karşılaştırılması, genotip fenotip korelasyonlarının yapılması, daha önce tanımlanmamış yeni varyantların literatüre kazandırılmasıdır. GEREÇ-YÖNTEM: Bu bildiride, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik polikliniklerine 2018 – 2022 yılları arasında tanı konulamamış tübüler hastalık ön tanısıyla başvuran, SLC12A1, KCNJ1, BSND, CLCNKA, CLCNKB, SLC12A3, MAGED2, CTNS, CLCN5, CLCN1, OCRL1, ATP6V0A4, ATP6V1B1, SLC4A1, CA2, CLDN19, CLDN16, CNNM2, EGF, FXYD2, RET, WNT11, GDNF, WT1, EYA1, PAX2, CD2AP, ANLN, CRB2, PAX2, TRPC6, INF2, MYO1E, ACTN4, APOL1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, MYH9, SLC12A3, SCNN1B, SCNN1G, CaSR, GNA11, AP2S1, NPHS1, NPHS2, LMX1B, UMOD, HNF1B, REN, MUC1,UMOD, HNF1B, REN, MUC1 genlerini içeren prob-yakalama (capture) metoduna göre çalışılan yeni nesil dizileme paneli ile değerlendirilen 101 hastanın sonuçları retrsopektif olarak analiz edilmiştir. BULGULAR: Tubuler hastalıklar paneli ile araştırılan hastalarımızın 26 tanesine (%26) tanı konulmuştur. Heterozigot NM_000092.5(COL4A4_i001):p.(Gly1430Ala), heterozigot NM_000458.4(HNF1B_v001):c.827G>C, homozigot NM_000338.3(SLC12A1_v001):c.2016dup ve hemizigot NM_001587.4(OCRL_v001):c.1313_1316delinsACCTCATTGAA durumda saptanan patojenik/muhtemel patojenik varyantlar literatürde ilk defa çalışmamızda tespit edilmiştir. SONUÇ: Hastalığa neden olan gen mutasyonlarının saptanması ve taşıyıcılarının tanımlanması yeni nesil dizileme yöntemi yardımıyla kolaylaşmıştır. Bu çalışmamızda genetik etiyolojisi açıklanamamış tübüler hastalık öntanılı hastalara uygulanan tübüler hastalık yeni nesil dizileme panelimizin tanılama oranının literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir ve yeni mutasyonlar ve bu mutasyonların fenotipleri literature sunulmuş ve tartışılmıştır. ANAHTAR KELİMELER: Genotip-Fenotip Korelasyonu, Tübüler Hastalıklar, Yeni mutasyon

Anahtar Kelimeler: Genotip-Fenotip Korelasyonu,Tubuler Hastalıklar,Yeni Mutasyon

S-055 Greig Sefalopolisindaktili Sendromlu Bir Prenatal Olgu

Tilbe Hakçıl[1], Gülsüm Kayhan[1], Tuncay Nas[2], Pınar Telli Celtemen[3], Meral Yirmibeş Karaoğuz[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ad Perinatoloji Bilim Dalı
3 Op.dr. Pınar Telli Celtemen Kadın Hastalıkları Doğum ve Tüp Bebek Kliniği

Giriş Greig sefalopolisindaktili sendromu (GCPS), makrosefali, belirgin alın, hipertelorizm, preaksiyel ve/veya postaksiyel polidaktili ve kutanöz sindaktili ile karakterizedir. Prevelansı yaklaşık 1–9/1.000.000 olan bu sendroma gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlik de eşlik edebilmektedir. Değişken ifadelenmenin de bildirildiği otozomal dominant kalıtım ile aktarılan bu sendromla ilgili literatürde daha çok postnatal olgular mevcuttur. Çinko parmak gen ailesi 3 (GLI3) geninin haplo yetersizliğinin sorumlu olduğu bu sendromda yaklaşık %80 tek nükleotid değişiklikleri, yaklaşık %20'de kopya sayısı değişiklikleri saptanmaktadır. Bu bildiride ise de novo dengesiz kromozomal yeniden düzenlenmeye bağlı (7. kromozomda GLI3 gen bölgesini de kapsayan interstisyel delesyon) GCPS sendromu tanısı alan bir prenatal olgu sunulmaktadır. Materyal ve metod Fetal USG'de polihidroamniyöz, polidaktili ve aort stenozu saptanması ve safra kesesinin izlenmemesi nedeniyle 32 yaşındaki kadının 21 haftalık ilk gebeliğine ait amniyon mayi prenatal tanı amacıyla refere edilmiştir. Materyalden direkt preparasyon ile sık görülen anöploidilerin (13,18,21 ve gonozomal kromozomlara ait) analizi için interfaz Floresan insitu hibridizasyon (I-FISH) analizi yapılmış ve eş zamanlı üç ayrı flaskta uzun dönem doku kültürü kurulmuştur. Kültür sonrası 7. kromozomun uzun (q) ve kısa kol (p) telomer bölgelerine yönelik FISH analizi ile array-CGH (array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) analizi de yapılmıştır. Ayrıca ebeveylerden de sitogenetik analiz yapılmıştır. Bulgular Interfaz-FISH analizi dizomik olan olgunun iki ayrı primer hücre kültüründen yapılan konvansiyonel sitogenetik analizinde 7. kromozomun p12-p15.1 bant bölgesinde interstisyel delesyon (7pter bölgenin varlığını FISH analizi doğrulamıştır) saptanmıştır. Array-CGH analizinde sitogenetik analiz ile uyumlu olarak 7p12.3-14.3 bant bölgelerinde (grch37:7:30307418-47765428) 17,4 Mb'lık delesyon (GLI3 geni dahil) saptanmıştır. Fetüsün klinik bulguları ile uyumlu olarak, belirlenen delesyon Greig Sefalopolisindaktili Sendromu lehine değerlendirilmiştir Ebeveyn karyotipleri normal olduğu için fetüste belirlenen bu dengesiz kromozomal yeniden düzenlenme "de novo" (düşük orandaki gonodal mozaisizmler ve/veya ailesel mikro inversiyonlar ekarte edilmemekle beraber) bir değişiklik olarak değerlendirilmiştir. Yirmi beşinci gebelik haftasında kalp atımı durarak eksitus olan fetüsün klinik muayenesinde GCPS ile uyumlu olarak belirgin alın, biparietal daralma, hipertelorizm, basık ve geniş burun köprüsü, el ve ayaklarda geniş başparmaklar, ayakta preaksiyel polidaktili izlenmiştir. Sonuç ve Tartışma Literatürde GCPS sendromlu prenatal olgu çok nadirdir ve polisindaktili erken bulgu olarak daha çok karşılaşılmakla beraber, makrosefali ve hipertelorizm de rapor edilen bulgulardandır. Birden fazla konjenital anomalilerin eşlik etmesi halinde de bu durum daha çok ardışık gen sendromu lehine değerlendirilmektedir. Tek nükleotid veya kopya sayısı değişiklikleri sonucu oluşmakla beraber, nadiren sunulan olguda olduğu gibi ilgili genlerin delesyonuyla birlikte olan kromozomal değişiklikler de GCPS sendromuna neden olabilmektedir. Eğer kromozomal değişiklik ailesel ise yüksek risk altındaki gebelikler için preimplantasyon genetik tanı ve invaziv prenatal testlerle ilgili danışmanlık mutlaka verilmelidir. Olguda ebeveyn karyotip analizleri normal olduğu için de novo olarak değerlendirilmekle beraber, mikro inversiyon (oluşan dengesiz gametler mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromlu fetüslere neden olabilmektedir) gibi konvansiyonel sitogenetik analiz ile saptanamayan değişikliklerin olabileceği bilgisi aileye sunularak, GCPS açısından da genetik danışmanlık verilmiştir. Aile

gebeliğe devam kararı almış ama 25. gebelik haftasında kalp atımı durması nedeniyle anne dış merkezde ölü doğum gerçekleştirmiştir. Postmortem materyaller alınmadığı için, ikinci bir materyal ile delesyon doğrulanamamakla beraber, fetüsün yapılan detaylı klinik muayenesi GCPS sendromu ile uyumlu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Greig Sefalopolisindaktili Sendromu, polidaktili, GLI3, prenatal tanı, interstisyel delesyon, array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

S-056 İlişkisiz Iki Aileden 46,xy Cinsel Gelişim Farklılığına Sahip Iki Vakada Hsd17B3'De Yeni Bir Varyant

Emine Göktaş[1], **Betül Turan**[1], Beray Selver Eklioğlu[2], Saime Ergen Dibeklioğlu[2], Ayşe Gül Zamani[1], Mahmut Selman Yıldırım[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Cinsiyet gelişim farklılıkları (DSD) kromozomal, gonadal veya genital cinsiyet uyumsuzluğu izlenen heterojen bir grup hastalıktır. DSD'ye yol açan 17-beta hidroksisteroid dehidrojenaz 3 eksikliği (HSD17B3-E) otozomal resesif nadir bir hastalıktır. HSD17B3 enzimi, testiste androstenedionun testosterona dönüşümünü katalizler. HSD17B3 eksikliğinde erkek cinsel gelişimini etkilenir. Fetal testiste testosteron eksikliği dış genital organların gelişimini bozar. Doğumda dişi dış genitalya ya da ambigious genitalia izlenir. Az sayıda hasta erkek olarak yetiştirilse de, hastalar genellikle kadın olarak yetiştirilir. Hastaların tümü infertildir. Serum Testesteron/Androstenedion (T/Δ4) oranının 0.8'den küçük olması HSD17B3-E tanısında sensitif bir belirteçtir. Gonadektomiden sonra tanı HSD17B3 geni dizi analiziyle doğrulanmalıdır. Biri infantil dönemde, diğeri gonadektomi sonrası başvuran, akrabalığı olmayan iki DSD olgusunu sunuyoruz. Hasta1 şüpheli genital yapı nedeniyle doğumdan sonra karyotip analizi için yönlendirildi. Ebeveynleri arasında 3. derece akrabalık mevcuttu. Fizik muayenede bilateral labial kitle palpe edildi ve ultrasonografi testis parankimiyle uyumlu bulundu. Biyokimyasal incelemede FSH <0.3 U/L (3.5-12.5), LH:0.32 IU/L (2.4-12.6), E2: 6.1 pg/mL (20-150), ACTH:24.5 pg/ml (0-46), Kortizol:2.12 µg/dL(2–11), 17-OHP:27.59 mmol/L (5-75), DHEA-SO4:210 ug/dL (19-407), Delta-Androstenedione(Δ4):4,68 nmol/L, Bazal Total Testesteron:3.06 nmol/L ve serum T/Δ4(nmol/L) oranı 0.65'di. Hasta2, 12 yaşında Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nden merkezimize genetik tanı için yönlendirildi. İlk başvurusu dış merkeze 4 yaşında inguinal şişlik nedeniyle olan hastaya androjen insensivite sendromu ön tanısıyla gonadektomi yapılmıştı. Patolojik incelemesi epididim kanalı ve seminifer tübül dahil testis dokusu ile uyumlu idi. Gonadektomi sonrası merkezimize başvurusunda serum gonadotropin ve steroid hormon değerleri tanısal değildi [FSH:66.6 U/L, LH:21.1 IU/L, E2: 13.2 pg/mL, ACTH:27.1 pg/ml, Kortizol:8.8 µg/dL, , 17-OHP: 0.18 ng/mL, Bazal Total Testesteron:3.9 nmol/L, DHEA-SO4:141 ug/dL, DHT: <20 pg/mL]. Ebeveynleri aynı köylüydü. Her iki hastanın karyotipleri 46,XY idi. Hastalara 46, XY DSD ile ilişkili 26 gen (ARX, ATRX, SRY, DHH, MAP3K1, MAMLD1, ZFPM2, NR5A1, AMH, AMHR2, GATA4, LHCGR, DHCR7, CYP11A1, CYP17A1, CYB5A, AKR1C2, HSD17B3, SRD5A2, AR, WT1, SOX9, DYNC2H1, OPHN1, HCCS, B3GLCT) için hedefe yönelik yeni nesil dizileme analizi yapıldı. HSD17B3 geni c.277+5G>A varyantı homozigot formda tespit edildi. Sanger dizileme ile doğrulama ve aile taraması yapıldı. Kesim bölgesinde yer alan, populasyon veri tabanlarında bulunmayan, in-silico analizlerde kesimi bozduğu öngörülen varyant, ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak yorumlandı. Her iki hastanın babası heterozigot taşıyıcı idi. Hasta1'in annesi ile hasta2'nin 46,XX kız kardeşinde varyant homozigottu. Bildirdiğimiz yeni varyant, Avrupa'da HSD17B3-E hastalarında en yaygın izlenen mutasyonlardan c.277+4A>T'ye komşudur. 46,XX bireylerin varyantı homozigot taşıdığı halde etkilenmemesi HSD17B3-E tanısı ile uyumludur. Karyotip tespiti ile DSD alt sınıfının belirlenmesi sonrasında monogenik etyolojilerin yeni nesil dizileme panelleriyle çalışılması hızlı ve güvenilir sonuçlar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Androstenedion, 46,XY DSD, HSD17B3

S-057 Neo-Lexova Sendromu Ile Ilişkili Psat1 Geninde Novel Varyant Tespit Edilen 17 Haftalık Fetüsün Klinik Bulguları

Pelin Özyavuz Çubuk[1], Fatma Nihal Öztürk[1]
1 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul

Neu-Laxova sendromu (NLS), PSAT1 ve PHGDH mutasyonları ile ilişkili erken ölümcül, nadir ve otozomal resesif bir hastalıktır. Şiddetli intrauterin büyüme geriliği, dismorfik yüz özellikleri, mikrosefali, iktiyoz ve artrogripozis ile karakterizedir. Etkilenen hastalarda genellikle fetal hipokinezi sekansının neden olduğu artrogripozis, deri altı ödem ve pulmoner hipoplazi vardır. Birinci derece kuzen evliliği yapan ve daha önce iki anomalili çocuk öyküsü bulunan aile, 17. Haftada ultrason anomalileri tespit edilmesi üzerine tıbbi genetik polikliniğine yönlendirildi. Fetal ultrasonografide mikrosefali, kollarda fleksiyon deformitesi, korpus kallosum agenezisi, serebellum hipoplazisi ve tek umblikal arter saptanmıştı. Aynı hafta termine edilen kız fetusun postmortem muayenesinde; Mikrosefali, sloping forehead, hipertelorizm, göz kapağı hipoplazisi, düz burun kökü, açık balık ağız, düşük yerleşimli kulaklar, kısa, kalın ve ödemli boyun, 4 ekstremitede yaygın kontraktürler, el ve ayaklarda sindaktili ve ödem, sağ tibia önü ve sol tibia arkasında lipomatöz lezyon, anal mukoza hipoplazisi, cilt altı ödem ile birlikte iktiyozis saptandı. Neo-Lexova Sendromu ön tanısı ile cilt örneği alındı. Fibroblast kültüründen yapılan kromozom inceleme sonucu 46,XX karyotip kuruluşu izlendi. Kültürden elde edilen DNA ile PSAT1 ve PHGDH genlerinin öncelikli analizi planlanarak klinik ekzom analizi uygulandı (MGI-DNBSEQ-G400, China), PSAT1 homozigot NM_058179:c.122-1G>T varyantı saptandı. Literatürde daha önce bildirilmeyen bu varyant, ACMG kriterlerine göre olası patojenik (PVS1, PM2) olarak sınıflandırıldı. Anne ve baba aynı bölge için heterozigot bulundu ve aileye genetik danışma verildi. İntrauterin dönemde bulgu veren ve erken dönemde ölüme yol açan bazı nadir genetik hastalıklar için fetal görüntüleme ve postmortem muayene tanı koydurucu olabilmektedir. Bu olguda anomalili gebelik öyküsü olan bir ailede; fetal ultrasonografi, postmortem dismorfik muayene, sitogenetik ve moleküler genetik tetkikler kullanılarak nadir bir sendrom olan Neo-Lexova sendromu tanısı doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Neo-Lexova, PSAT1, novel

S-058 Fmr1 Ilişkili Hastalık Öntanılı Kadın Hastalarda Retrospektif Bakış

Duygu Gamze Aracı[1], Alp Peker[1], Özden Altıok Clark[1], Ayşe Esra Manguoğlu[2], Murat Özekinci[3], Türker Bilgen[4], Feyza Altunbaş[1], Mert Coşkun[1], Gökcen Karamık[5], Nuray Öztürk[5], Öznur Yılmaz Bayer[5], Aslı Toylu[1], Banu Nur[5], Ercan Mıhçı[5]

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü/tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi , Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

4 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi ,beslenme Ve Diyetetik Bölümü/beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

5 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

GİRİŞ: FMR1 genindeki artmış "CGG"nin trinükleotid tekrarları, Frajil-X sendromu (FXS), Frajil-X Tremor Ataksi Sendromu (FXTAS), Frajil-X ile ilişkili primer ovaryan yetmezlik (FXPOI) ve azalmış yumurtalık rezervi (FXDOR) gibi hastalıklardan sorumludur. Bu çalışmada, 2011-2021 yılları arasında Frajil X genetik analizi için başvuran toplam 516 kadın hasta arasından; erken menopoz, yumurta rezervi azlığı ve primer ovaryan yetmezlik tanılarıyla kliniğimize yönlendirilen 71 hastada FMR1 mutasyonu açısından retrospektif bir analiz yapılması amaçlandı. Frajil X premutasyonu, FMR1 geninin 5′ UTR bölgesinde 55-200 CGG üçlü trinükleotit tekrarı olarak tanımlanırken 200'den fazla üçlü trinükleotit tekrarında FMR1 genindeki tam metilasyona bağlı olarak Frajil X sendromunun ortaya çıkması beklenir. Premutasyonlu hastalarda klinik spektrum, Frajil X ile ilişkili tremor/ataksi sendromu (FXTAS), Frajil X ile ilişkili primer over yetmezliği (FXPOI) ve Frajil X ile ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar (FXAND) gibi klinik antiteleri içerir. Ek olarak, premutasyon taşıyıcıları, endokrin anormallikler ve otoimmün problemler gibi sağlık sorunları ile karşılaşabilmektedir. Yöntemler: Kliniğimize erken menopoz, yumurta rezervi azlığı ve primer ovaryan yetmezlik tanılarıyla başvuran yaşları 14 ile 46 arasında değişen (ortalama 30 yaş) 71 hastanın periferik kan örneği genomik DNA'sında PCR tabanlı fragman analizi, mikrosatellit analizi ve üçlü primer PCR teknikleri ile FMR1 geni CGG tekrar sayıları analiz edildi. Elde edilen tekrar sayısı verileri klinik bilgiler ile birlikte değerlendirildi. Bulgular: Toplam 71 hastadan 5'inde(%7) premutasyon saptandı, full mutasyonlu hasta görülmedi. Erken menopoz ön tanısı konulan ve FMR1 analizleri normal olan iki hastadan birinde yapısal ve diğerinde sayısal anomali saptandı. (47,XXX ve 46,X,del(X)(q26)). Ancak hastaların 30'unun (%42) sitogenetik değerlendirmelerine ulaşılamadı. Tartışma: Çalışmamızdaki olgu sayısı kısıtlı olmakla beraber primer ovaryan yetmezliği ve yumurta rezervi azlığı ön tanılarıyla tetkik edilen olgularda saptanan FMR1 geni premutasyon oranı, literatürde farklı popülasyonlarda saptanmış oranlarla uyumlu görünmektedir. Çalışma grubunun genişletilmesiyle Türk popülasyonundaki bu olguların premutasyon oranı daha güvenilir biçimde değerlendirilebilecektir. Kromozomal anormallikler klinik olarak örtüşen durumlar oluşturabileceğinden, FMR1 ile ilişkili hastalık ön tanılı hastalarda sitogenetik testler de ihmal edilmemeli ve bu hastaların başka merkezlerde yapılmış olabilecek genetik testlerinin, sonuçlarına yalnızca genetik uzmanlarının ulaşabileceği bir veri tabanında toplanması önerimizdir.

Anahtar Kelimeler: FMR1, frajil X, erken menopoz, yumurta rezervi azlığı

S-059 Fragile-X Syndrome Patients Including A Case With Atypical Moleculer Basis

Ezgi Susam[1], Oğuz Çilingir[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Introduction Fragile-X Syndrome (FXS) is a X-linked syndromic intellectual developmental disorder that is caused by haploinsufficiency of FMR1 gene. In the majority of cases, the primary triggering mechanism is more than 200 CGG trinucleotide repeat expansion in the 5'UTR of the gene which results in abberant hypermethylation and then suppression of the transcription. Less than 2% of the cases have other FMR1 gene pathogenic variants including intragenic or whole gene deletions and rarely single nucleotide variants. The syndrome is characterized by neuromotor developmental delay, intellectual disability (ID), autisim spectrum disorders (ASD) and other psychiatric diseases, overgrowth and particular facial dysmorphism. Other less common findings are congenital cardiac anomalies, joint laxity, scoliosis and central nervous system anomalies. Material/Method Here we are presenting the review of the our experience with 16 patients. It had been shown that all the patients except one,carried full mutant extension by fragment sizing via PCR. This exceptional case is 7-year-old girl having typical FXS apperance,mild ID and ADHD. PCR result was compatible with premutation. Interestingly MS-MLPA, which was planned for evaluating the methylation profile, revealed exon 1 deletion in one allel, and complete hypermethylation of the second allel. Hypermethylation can be caused by skewed inactivation of the non-deleted allel or the mosaic anticipation of premutation allel. Either way, biallelic FMR1 insufficieny explains her phenotype. Exon 1 deletions are very rare in FXS, and as we know she is first female patient in the world who have this variant. Results and Discussion The mean age of the patients were 12 years 9 months (16m-37y) and 5 of patients were female. All of the patients had neurodevelopmental delay except 2 adult female patients, whose milestone achivements were unclear. 77% of patients had intellectual impairment, among them 23% had borderline, 15% had mild, 54% had moderate and 8% had severe type. ASD prevelance is 67% with 47% typical and 20% atypical. Epileptic seizures were prevelant among male patients with 70%. According to our results, there are close relationship between epilepsy, typical ASD and moderate to severe ID. All the patients who had moderate/severe ID had typical ASD and vice versa, moreover 78% of these patients also had epilepsy. Among the patients with epilepsy, just 28% had mild ID that wasn't complicated by ASD, remainings had moderate/severe ID and ASD. Overgrowth had been seen in all cases older than 10 years, macrocephaly was the most consistent finding in these group. These rates and the others including ADHD, pes planus, scoliosis, chronic otitis media, joint laxity and cardiac anomaly rates are concordant with previous literature results except central nervous system anomaly rate. In the all our cases even the ones who had drug-resistant epilepsy, cranial imaging were normal. Conclusion FXS is the second most prevalent ID reason in males but all findings can be found in female patients with milder involvement, so it should be considered in all female/male patients with ID and/or ASD. Also other loss-of-function pathogenic variants in FMR1 including intragenic deletions should be kept in mind for the etiology.

Keywords: Fragile X Syndrome, Trinucleotide Repeat Disorders, Methylation Specific MLPA (MS-MLPA), PCR

S-060 Fetal Dönemde Kontraktürler Ile Seyreden Fenotiplerin Moleküler Tanısında Tüm Ekzom Dizileme Analizinin Katkısı

Gozde Tutku Turgut[1], Umut Altunoglu[2], Cagri Gulec[1], Tuğba Kalaycı[1], Tugba Sarac Sivrikoz[3], Guven Toksoy[1], Birsen Karaman[4], Gözde Yeşil Sayın[1], Hulya Kayserili[1], Zehra Oya Uyguner[1]

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ; Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
4 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ; İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Çoklu konjenital kontraktürler (multiple congenital contractures, MCC); diğer adıyla Artrogripozis multipleks konjenita, iki veya daha fazla vücut bölgesinde yer alan konjenital kontraktürleri niteleyen fenotipik bir tanımlamadır. Tüm ekzom dizileme (TED), bu tip genetik ve fenotipik heterojenite gösteren hastalık gruplarının moleküler etiyolojisinin aydınlatılmasında etkin bir yaklaşım haline gelmiştir. Araştırmamızda, letal MCC spektrumunda değerlendirilen olgularda TED ile moleküler etiyolojinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza bağımsız 11 aileden 15 etkilenmiş fetus dahil edildi. Array-CGH analizi normal sonuçlanmış 11 indeks olguda TED analizi yapıldı. Bütün aday varyantlar Sanger dizi analizi ile doğrulandıktan sonra ailevi segregasyon analizleri gerçekleştirildi. Bir ailede, USP14 geninde saptanan değişime yönelik RT-qPZR analizi yapıldı. Bulgular: Sekiz ailede daha önce MCC fenotipleri ile ilişkilendirilmiş COG6, NEB, RAPSN, KIAA1109, DOK7, HSPG2 ve PSAT1 genlerinde bilinen veya novel nitelikte patojenik/olası patojenik varyantlar saptandı. Etiyopatogenezin aydınlatıldığı üç olguda biallelik VPS13B, DNAH9 ve USH2A değişimlerinin saptanması ile olguların ikinci bir tek gen hastalığından etkilendiği gösterildi. Ayrıca, aynı aileden üç benzer etkilenmiş fetusta USP14 geninde çerçeve kaymasına neden olan homozigot bir varyant saptandı. Olgulardaki fenotipin literatürde yer alan Usp14-mutant fare modelleri ile benzerliği ve çalışmamız kapsamında yapılan RT-qPZR deneyleri, saptadığımız varyantın yeni bir MCC fenotipi ile ilişkisini güçlü bir şekilde destekledi (*). Sonuç: Tamamı fetal olgulardan oluşan ilk MCC kohort çalışması olan bu araştırma kapsamında, TED analizi ile kohortun %81,8'inde moleküler etiyoloji belirlenmiştir. Elde edilen veriler ile letal MCC fenotiplerinde klinik ve moleküler spektrum genişletilmiş, genotip-fenotip korelasyonuna katkıda bulunulmuş ve USP14-ilişkili ilk insan fenotipi tanımlanmıştır. Referanslar: (*) Turgut, Gozde Tutku et al. "Functional loss of ubiquitin-specific protease 14 may lead to a novel distal arthrogryposis phenotype." Clinical genetics, 10.1111/cge.14117. 23 Jan. 2022, doi:10.1111/cge.14117 Araştırma Bütçesi Desteği: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37765

Anahtar Kelimeler: Çoklu konjenital kontraktürler, artrogripozis, prenatal tanı, postmortem fetal muayene

S-061 Cinsiyet Disforisine Yönelik Genetik Analizlerin Hekimlerin Tutumları Ile Operasyon Kararlarına Etkisi

Duygu Onur Cura[1], Hande Özkalaycı[2], Ayfer Ülgenalp[1], Tufan Çankaya[3]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir
2 İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul
3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

Bireylerin mevcut biyolojik cinsiyetlerinden hoşnutsuzlukları ve karşıt cinsiyete ait hissetme durumu cinsiyet disforisi (cinsiyet hoşnutsuzluğu, gender incongruence, CD) olarak tanımlanır. Literatürde CD olan bireylerde yapılan genetik analizlerde kromozom analizinden yeni nesil dizilemeye kadar çağın getirdiği güncel yöntemlerle genetik araştırmalar yapılmış olup CD'yi açıklayabilecek spesifik genetik bir değişim saptanmamıştır. Bu çalışmanın amacı CD olan bireylere gelecekte yapılması planlanan genetik analizler için yol gösterici olması açısından CD nedeniyle cinsiyet değiştirme operasyonu (CDO) sürecindeki bireylerle çalışma potansiyeline sahip hekimlere (psikiyatri, kadın doğum, tıbbi genetik, üroloji, plastik cerrahi, endokrinoloji) Trans Bireylere Yönelik Tutum Ölçeği'nin Türkçe versiyonuna (TBYTÖ) ek olarak bu hekimlerin CD olan bireylere yönelik genetik analiz yapılması konusundaki düşüncelerini ve CD olan bireylerde cinsiyetle ilişkili yolaklarda genetik değişiklik saptanması durumunda CDO için vereceği karar üzerine etkisini araştırmaktır. Bu anket çalışması 22 Temmuz- 22 Eylül 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olup ilgili branşlardan toplam 219 hekime ulaşılmıştır. Katılımcıların %90,4'ü CD'nin genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığını düşünmektedir. Cinsiyet disforisinin tamamen çevresel faktörlerden kaynaklandığını düşünen hekimler daha çok bireylerin yaşadığı psikolojik travmalar, yetiştirilme tarzı, çevresel dayatmalar ve sosyal medya aracılığıyla özendirme gibi faktörlerin etkili olduğunu düşünmektedir. Hekimlerin %67,1'i bu bireylere yapılacak genetik analizlerin faydalı olacağını, %55,7'si bu bireylerde cinsiyetle ilişkili yolaklarda genetik değişiklik bulunması durumunda CDO için vereceği kararı olumlu etkileyeceğini bildirmiştir. Cinsiyet disforisi olan bireylerde yapılacak olan genetik araştırmaların bu bireylerin kendilerini daha iyi hissetmelerine sebep olacağını düşünen hekimlerin oranı ise %55,7'dir. Dahili branş hekimlerinden saptanabilecek genetik değişikliklerle CDO için verecekleri kararın etkilenmeyeceğini bildirenler cerrahi branş hekimlerine göre anlamlı derecede farklıdır ($p=0,001$). Genetik araştırmalar sonucu CD olan bireylerin kendilerini suçlu hissedecekleri düşüncesine katılmayan hekimlerden cerrahi branşta çalışanlar dahili branşta çalışanlara göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p=0,003$). Otuz beş yaş üzerindeki hekimlerin daha genç hekimlerle kıyaslandığında cinsiyetle ilişkili yolaklarda genetik değişiklik bulunması durumunda hem CDO için verecekleri kararın olumlu etkileneceğini hem de CD olan bireylerin kendilerini daha iyi hissedeceklerini düşündüğü saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,045$). Mesleki deneyim süresi 15 yıldan az olan hekimler genetik değişiklik bulunması durumunda daha deneyimli hekimlere göre CDO için verecekleri kararın etkilenmeyeceğini bildirmişlerdir ($p=0,036$). Hekimlerin TBYTÖ verileri kıyaslandığında yaş, cinsiyet, akademik unvan, mesleki deneyim süresi ve CD bireylere yapılacak genetik analizlere bakış açısı yönünden gruplar arasında tutum açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Uzmanlık alanlarına göre CD bireylere tutum, anlamlı olarak değişmektedir ($p<0,001$). Psikiyatri uzmanlarının daha olumlu tutum sergilediklerini (mean=82,29±14,24, n=66), endokrinoloji uzmanlarının ise daha az olumlu tutum sergilediklerini (mean=49±26,51, n=3) söylemek mümkündür. Cinsiyet disforisinin genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığını düşünen hekimlerin CD bireylere karşı tutumları daha olumludur ($p=0,001$). Bu veri CD'nin genetik temelinin gösterilmesinin bireylere karşı olumlu tutumları destekleyeceğini düşündürmektedir. Genetik değişiklik

saptanması durumunda CDO kararının olumlu etkileneceğini düşünen hekimlerin daha az olumlu yaklaşım gösterdikleri saptanmıştır ($p<0,008$). Elde edilen genetik veriler bu hekimlerin tutumu üzerine katkı sağlayabilir. Genetik araştırmaların, bireylerin kendilerini suçlu hissetmelerine sebep olabileceğini ve daha iyi hissetmelerine sebep olamayacağını düşünen hekimlerin daha olumlu tutum sergiledikleri gözlenmiştir ($p<0,001$). Tüm veriler değerlendirildiğinde CD olan bireylere yönelik planlanacak genetik analizlerin literatüre, hekimlerin bu bireylere yönelik tutumlarına ve operasyon kararlarına olumlu katkı sağlayacağı söylenebilir. Bu doğrultuda genetik çalışmaların planlanması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: cinsiyet disforisi, genetik analizler, cinsiyet değiştirme operasyonu, hekim tutumları

S-062 Spontan Abortus Etiyolojisine Epigenetik Yaklaşım: Trizomik Gebeliklerde Artmış Mir-34A Ekspresyonu

Elvin Kazancıoğlu[1], Meral Yirmibeş Karaoğuz[1], Mehmet Ali Ergün[1], Esra Tuğ[1], Hasan Hüseyin Kazan[2]
1 Gazi Üniversitesi
2 Yakın Doğu Üniversitesi

Spontan abortus etiyolojisine epigenetik yaklaşım: Trizomik gebeliklerde artmış miR-34a ekspresyonu Elvin Kazancıoğlu1, Esra Tuğ1, Mehmet Ali Ergün1, Hasan Hüseyin Kazan2,3, Meral Yirmibeş Karaoğuz1 1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye 2 Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kıbrıs 3 Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, Kıbrıs Giriş Spontan abortuslar, gebelik kayıplarının en yaygın şekli olarak bildirilmektedir. Prevalans, gebelik haftasına göre değişmekle birlikte 20. haftadan önceki kayıpların yarısından fazlasında kromozomal anomali saptanmaktadır. Son yıllarda, kromozomal anomalilerin yanı sıra spontan abortus etiyolojisinde gen/DNA/RNA düzeyindeki çalışmalar da önem kazanmaya başlamıştır. MikroRNA'lar (miRNA) anne ve fetüs hastalığına ve sağlığına ilişkin plasental fonksiyonun en iyi çalışılmış epigenetik düzenleyicilerinden biridir. Normal plasental gelişimde miRNA'ların gerekli olması, buna karşın anormal miRNA ekspresyonunun da plasental gelişim hataları ve riskli gebeliklerle ilişkili olması muhtemel kabul edilmektedir. In vitro çalışmalar miRNA'ların, trofoblastik hücrelerin proliferasyonunu, migrasyonunu, invazyonunu, apoptozunu ve anjiyogenezi inhibisyon veya aktivasyon yoluyla düzenlediğini göstermektedir. Bu bildiri ile ilk analiz sonuçları sunulan mikroRNA-34a (miR-34a), trofoblastik hücrelerin invazyon kapasitesini azalttığı, plasental vaskülarizasyon ve gelişim için gerekli proteinleri inhibe ettiği bildirilen inhibitör bir mikroRNA'dır. Çalışma için fetüse ait gerçek materyali yansıtan dizomik (XY karyotipte) trofoblastik dokular ile trizomik trofoblastik dokular seçilmiştir. İnhibitör etkili miR-34a ekspresyon seviyeleri, dizomik dokular ile karşılaştırıldığında anöploidik dokularda daha yüksek oranda bulunmuştur ($p=0.0324$). Elde edilen bu ilk sonuçlar, genomik artış (trizomik) olan fetüslerde dizomik normal olanlara göre plasental gelişim hatalarının daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Materyal ve Metot Çalışmanın tamamında dizomik ve anomalili toplam 100 spontan abort materyalinden miRNA ekspresyon seviyelerinin (miR-34a'nın yanı sıra aktivatör ve inhibitör etkili farklı miRNA'ların ekspresyon seviyeleri de araştırılacaktır) araştırılması hedeflenmektedir.* Ön analiz sonuçlarının sunulduğu bu bildiride ise 42 dizomik XY (gerçek fetal doku lehine olan) ve 29 trizomik (16., 21. ve 22. kromozomlara ait) dokunun miR-34a ekspresyon analiz sonuçları yorumlanmaktadır. İlk aşamada, tüm örneklerin direkt dondurulmuş trofoblastik dokusundan TRIzol™ reaktifi (Thermo Fisher, ABD) ile total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen total RNA'dan sadece olgun miRNA'ların ters transkripsiyonunu sağlayabilecek özel primerler tasarlanmıştır. Ters transkripsiyon işlemi ile elde edilen olgun miRNA seviyeleri, Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler, GraphPad Prism (GraphPad Inc., ABD) programı ile Mann-Whitney testi kullanılarak analiz edilmiş ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sonuç ve Tartışma Son yıllarda spontan abortus gelişimde epigenetik faktörlerin etkisi daha çok çalışma alanı bulmaya başlamıştır. Ön bulguların sunulduğu çalışmada dizomik XY normal ve trizomik trofoblastik dokularda, plasenta gelişimde inhibitör etkili miRNA-34a'nın ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda, gerçek fetal doku ayrımı yapılmayan plasental örneklerde, fetal/maternal miRNA ekspresyon sonuçları sunulmakta iken; ilk defa bu çalışma ile fetal dokuyu yansıtan trofoblastik doku örnekleri (XY

dizomik ve trizomik örnekler) seçilerek miRNA ekspresyon seviyeleri değerlendirilmiştir. Trizomik trofoblastik doku örneklerindeki miR-34a ekspresyon seviyeleri, dizomik normal örneklerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.0324). Bu ilk analiz sonuçları, anomalili fetüslerde normal fetüslere oranla plasenta gelişim hatalarının daha fazla olabileceğini ve bu duruma bağlı olarak da trizomik gebeliklerin normal olanlara göre daha sıklıkla abortus ile sonlanabileceğini düşündürmektedir. *Bu çalışma Gazi Üniversitesi BAP Birimi tarafından TTU-2021-6959 proje numarası ile desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: spontan abortus, anöploidi, epigenetik, mikroRNA, miR-34a

S-063 Rekombinant Kromozom 8 Sendromlu Nadir Bir Prenatal Olgu

Derya Hazal Özbakır[1], Ezgi Susam[1], Zafer Bütün[2], Sevilhan Artan[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Eskişehir Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Giriş: Rekombinant kromozom 8 sendromu (San Luis Valley Sendromu, OMIM #179613) konjenital kardiyak anomaliler, fasyal dismorfizm, genitoüriner anomaliler ve santral sinir sistemi tutulumu ile karakterizedir. Kardiyak anomalilerden en sık konotrunkal defektler, Fallot tetralojisi ve septal defektler (ASD, VSD) görülür. Hastaların kendilerine spesifik bir yüz görünümleri olması beklenir ve orta dereceden ağır düzeye değişen derecede bilişsel yetersizlik eşlik eder. Serebral atrofi, ventrikülomegali, miyelinizasyon defektleri gibi santral sinir sistemi anomalilerine hipotoni ve/veya hipertoninin eşlik ettiği bildirilmiştir. Olgularda ek olarak kontraktür, skolyoz gibi iskelet sistemi tutulumları ve hidronefroz, kriptoorşidizm gibi üriner sistem anomalileri görülür. Hastaların mortalitesinden sorumlu durumun eşlik eden konjenital kalp anomalileri olduğu bilinmektedir. Konotrunkal kalp anomalisi olan olgularda ortalama mortalite yaşının başarılı cerrahi geçirilmiş olsa bile 5 yaş 3 ay olduğu gösterilmiştir. Rekombinant kromozom 8 sendromunun genellikle anne veya babadaki 8. kromozumu içine alan dengeli yeniden düzenlenmelerden (kromozom 8 dengeli perisentrik inversiyonu) kaynaklandığı düşünülmektedir. Dengeli yeniden düzenlenme taşıyan bireylerin sonraki çocuklarında sendromun tekrarlama ihtimali literatürde %6,2 olarak belirtilmiştir. Burada rekombinant kromozom 8 sendromlu nadir bir prenatal olgu sunulacaktır. Gereç ve Yöntem: 22. gebelik haftasında alınan amniyosentez materyalinden kromozom analizi ve mikroarray analizi (Illumina CytoSNP-12 v2.1-300K) çalışılmıştır. Bulgular: Gebeliğin 22. haftasında fetal ultrasonografide NF artışı, DORV, sol hipoplazik ventrikül, pulmoner arter hipoplazisi, timüs hipoplazisi, safra kesesi yokluğu, hiperekojen bağırsak, pyelektazi ve lateral ventrikülomegali saptanması üzerine prenatal genetik tanı amacıyla tarafımıza başvuruldu. Pedigri analizinde ailenin bir gebelik kaybı, babaannenin bir bebek ölüm öyküsü, anneannenin bir gebelik kaybı olduğu öğrenildi. Gebelik esnasında ilaç veya alkol kullanımı, x-ray maruziyeti, travma/kaza öyküsü, annede hastalık öyküsü olmadığı; annenin 1 dal/gün sigara kullanımı olduğu belirtildi. Amniyosentez materyalinden çalışılan genetik incelemelerde karyotip analizinde 8. kromozomun uzun koluna lokalize 8q22.1-q24.3 bölgesinin duplikasyonu [46,--,dup(8)(q22.1q24.3)] saptandı. Yapılan mikroarray analizinde 8p23.3 ve 8q22.1q24.3 bölgelerinde sırasıyla 1,958,945 bp büyüklüğünde kayıp ve 52,861,444 bp büyüklüğünde kazanç tespit edildi {arr[GRCh37] 8p23.3(176818_2135762)x1, arr[GRCh37] 8q22.1q24.3(93431643_146293086)x3}. Olgumuzda yapılan parental analizler sonucunda ebeveynlerde normal kromozom yapısı saptanmıştır. Sonuç: Literatürde sıklıkla Hispanik orijinli olarak kuzey New Mexico ve Colorado'da saptanan hastalık olgumuzda ilk Türk literatür verisi olup de novo olarak izlenmiştir. Literatürde 75 vakanın bildirildiği kromozomal aberasyon açısından olgumuzu literatürdeki beşinci prenatal vaka olarak bildirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Rekombinant kromozom 8 sendromu, prenatal, de novo

S-064 Frank-Ter Haar Sendromu Tanili 3 Olgu ve Literatür Derlemesi

Esma Nur Konur[1], Ayça D. Aslanger[1], Tuğba Kalaycı[1], Umut Altunoğlu[2], Volkan Karaman[1], Gözde Yeşil[1], Hülya Kayserili[2], Z. Oya Uyguner[1]
1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
2 Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Frank-ter Haar sendromu (FTHS), megalokornea ve glokom gibi oküler bulgular; brakisefali, geniş fontaneller, belirgin alın, hipertelorizm, belirgin gözler, dolgun yanaklar ve mikrognati ile tanınabilen fasiyal dismorfizm; kifoskolyoz, tubuler kemiklerde eğrilik, belirgin koksiks veya kaudal uzantı; ventriküler septal defekt (VSD) ve diğer konjenital kardiyak anomalilerle karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir iskelet displazisidir. 1973 yılında Frank ilk olguyu bildirmiş ardından 1982'de Ter Haar, bildirdiği 3 olgunun Melnick-Needles sendromunun otozomal resesif formu olabileceğini öne sürmüştür. 2004'te Maas bu antiteleri FTHS olarak tanımlamıştır. 2010'da sendromun SH3PXD2B geni biallelik patojenik varyantları ile ilişkisi anlaşılmıştır. 2014'te Borrone dermatokardiyoskeletal sendromunun SH3PXD2B geni ile ilişkisi gösterilerek klinik örtüşme nedeniyle FTHS ile aynı sendrom olduğu kabul edilmiştir. Bugüne kadar literatürde FTHS ilişkili 2 yanlış anlamlı, 3 anlamsız, 3 küçük delesyon, 2 küçük insersiyon, 2 kırpılma bölgesi, 2 büyük delesyon tipinde SH3PXD2B varyantı tanımlanmıştır. Şimdiye kadar üç olguda birleşik heterozigot mutasyon varlığı gösterilmiştir. Bildirimizde FTHS tanısı alan 3 olgumuzun klinik ve moleküler bulgularının sunulması ve literatürde bildirilmiş olgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Gereç-Yöntem: 2011-2021 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından izlenen, FTHS tanısı almış 3 olgunun klinik bulguları ve SH3PXD2B geni (NM_001017995.3) Sanger dizi analizi sonuçları retrospektif değerlendirildi. Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.01.2021/52410). Bulgular: Olgu 1; kaba yüz görünümü, belirgin alın, proptozis, megalokornea, yüksek-dar damak, gingival hiperplazi, belirgin kulaklar, torakolomber kifoz, pes valgus, retina dekolmanı ve konjenital kalp anomalilerine (VSD, atriyal septal defekt/ASD, mitral ve triküspit kapak yetmezliği ve prolapsusu) sahip 3 yaş 10 aylık kızdı. Olgu 2; geniş fontaneller, brakisefali, belirgin alın, hipertelorizm, proptozis, megalokornea, basık burun kökü, yarık damak-dudak, belirgin kulaklar, kamptodaktili, pes varus, kaudal uzantı ve konjenital kalp anomalileri olan 8 aylık erkekti. Olgunun kardiyak anomalileri arasında VSD, ASD, mitral ve aort kapak yetmezliği, mitral kapak prolapsusuna ek olarak patent duktus arteriosus ve aort koarktasyonu mevcuttu. Olgu 3; kutis aplazisi, brakisefali, belirgin alın, hipertelorizm, proptozis, korneal opasite, aşağı çekik palpebral fissürler, basık burun kökü, antevert burun delikleri, palatal ve gingival hipertrofisi, sakral gamze, hafif belirgin koksiks, pes ekinovarus ve VSD ile patent foramen ovale bulgularına sahip 29 günlük kızdı. Ebeveynleri arasında 1. derece kuzen evliliği olan olgu 1 ve 3'te homozigot c.969delG (p.(R324Gfs*19), rs794728006) varyantı; ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi bulunmayan olgu 2'de novel birleşik heterozigot c.[75+1G>A];[211C>T] (p.[?];[R71W], [-];[rs749197266]) varyantları saptandı. Bu varyantlar; ACMG kriterlerine göre sırasıyla olası patojenik ve klinik önemi bilinmeyen değişimlerdi. Sonuç: FTHS nadir bir klinik antite olmasına rağmen kaba yüz ile megalokornea, gingival hipertrofiye eşlik eden kardiyak anomali ve iskelet bulguları varlığında tanınabilir. Olgularımızın tamamında literatür ile uyumlu olarak megalokornea, gingival hipertrofi, tipik fasiyal dismorfizm, kardiyak anomaliler ve iskelet bulguları izlendi. Sendromun tipik bulguları dışında Olgu 3'te kutis aplazisi, Olgu 2'de ise yarık damak-dudak ve kriptorşidizm mevcuttu, bu bulguların daha önce FTHS ile ilişkisi bildirilmemiştir. Olgu 1 ve 3'te saptanan homozigot c.969delG varyantı, çerçeve kaymasına neden olan tek baz delesyonu olup daha önce literatürde tanımlanmıştır. Literatürde

3 hastada olduğu gibi birleşik heterozigotluk saptanan olgumuzdaki novel c.75+1G>A ve c.211C>T varyantlarının biri kırpılma bölgesi (splice-donor) diğeri yanlış anlamlı tipte idi.

Anahtar Kelimeler: Frank-ter Haar sendromu, SH3PXD2B

S-065 Novel Mutation Related To Hay-Welles Syndrome: Differential Diagnosis Within Tp63 Related Ectodermal Dysplasias, Germline Mosaicism And Genotype-Phenotype Correlations

Mehmet Kocabey[1], Arife Toksöz[2], Hasan Taşlıdere[3]
1 Hatay Training And Research Hospital, Medical Genetics Department, Hatay, Turkey
2 Hatay Training And Research Hospital, Department Of Pediatrics, Hatay, Turkey
3 Haseki Training And Research Hospital, Medical Genetics Department, İstanbul, Turkey

Introduction: TP63-related ectodermal dysplasias consist of six disorders with overlapping phenotypes. All of them are extremely rare diseases with autosomal dominant inheritance. Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome, also known as Hay-Welles syndrome, consists of several manifestations including; ankyloblepharon filiforme adnatum, lacrimal duct obstruction, ectodermal signs (skin erosions, nail dysplasia, dental abnormalities, hypohidrosis), hypopigmentation, hypospadias, hearing loss, syndactyly and cleft lip/palate. Differential diagnosis within TP63 spectrum is not always easy. Approximately 70% of mutations are inherited as de novo and 30% are inherited from an affected parent while the proportion of somatic/germline mosaicism is unknown. Case: An 8-day-old male newborn was consulted because of congenital anomalies. Physical examination revealed extensive skin erosions, right sided ankyloblepharon, cleft palate, nail hypoplasia, ectrodactyly in the left foot and bilateral syndactyly of 3-4-5th toes. While syndactyly is a common feature of the AEC syndrome, the presence of ectrodactyly often suggests other TP63-related disorders, especially Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip/palate syndrome type 3 (EEC). During follow-up he had failure to thrive as his height, weight and occipitofrontal circumference measured at 4 months were 59 cm (-1.41 SD), 3.2 kg (-4.18 SD) and 38 cm (-2.73 SD) respectively. He died secondary to an infection when he was 6 months old. In family history it was learned that another male sibling died in the neonatal period because of sepsis secondary to widespread skin erosions and had cleft palate. There was no consanguinity between the parents. Next generation sequencing revealed a novel, heterozygous c.1751T>G (p.Leu584Arg) variant in the 14th exon of the TP63 gene. The fact that the mutation is in the sterile alpha motif domain of the protein contributes to the confirmation of the diagnosis of AEC syndrome. Parental clinical examinations and lymphocyte DNA analyses were normal which highlights the possibility of somatic/germline mosaicism in this family. Conclusion: Herein we report a novel missense mutation in TP63 gene. This is the third case with somatic/germline mosaisicm in the literature with subtle phenotypic distinctions due to the novel mutation. Mosaicism must be considered during genetic counseling in TP63-related ectodermal dysplasias and pre-implantation/prenatal genetic diagnosis should be offered to all couples.

Anahtar Kelimeler: AEC Syndrome, Ectodermal Dysplasia, EEC Syndrome, Hay-Welles, Mosaicism, TP63

S-066 Chd7 Geninde Novel Heterozigot Varyant: Charge Sendromu Olgu Sunumu

Murat Erdoğan[1], Muhammet Ensar Doğan[1]
1 Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik

CHARGE sendromu (#214800) vakaların hemen hemen tamamına yakınında CHD7 geninde heterozigot patojenik varyantların fonksiyon kaybına neden olduğu nadir görülen, otozomal dominant geçişli multiple konjenital anomali sendromudur. CHD7 geni 8q12.2 bölgesinde lokalizedir. Hastalığın insidansı yaklaşık 1/10000 (1/8500-1/12000), prevalansı 1-9/100000'dir. Vakaların büyük kısmında sporadik olmasına karşın çok nadirde olsa somatik ve germline mozaisizm bildirilmiştir. Sendrom coloboma, heart defect, choanal atresia, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies (deafness) ile karakterizedir. Ayrıca beyin ve kraniyal sinir anomalileri, nöbetler, yarık dudak/ damak, trakeoözofageal anomaliler, hipotiroidizm ve böbrek anomalileri de bildirilmiştir. Burada CHD7 geninde novel splice site varyantlı bir CHARGE Sendromu olgusu sunulmaktadır. 5 yaşında kız hasta, ebeveynlerinin arasında 3' akrabalık mevcut. 26 y annenin ilk gebeliğinden ilk canlı doğum olarak 2400 gr. doğmuş. İşitme kaybı, büyüme-gelişme geriliği, psikomotor gelişme geriliği, konjenital kalp hastalığı sebebiyle kliniğimize yönlendirildi. Prenatal özellik yok, doktor kontrolünde, fetal USG'leri normal, perinatal doğum travması, asfixi öyküsü yok. Fizik muayenede VA: 12 kg (<3p), Boy:88cm (<3p) Baş Çevresi:47cm. Alın-saç çizgisi düşük, sol gözde mikroftalmi, kulak kepçesi anomalisi (overfolded helix, cup shaped ear, absent ear lobe), düşük kulak, burun kökü geniş ve belirgin, antevert burun delikleri, retrognati, yüksek damak, bilateral el 5. parmaklarda klinodaktili, kısa parmaklar, hokey sopası el çizgisi tespit edildi. İşitme kaybı 1 y civarında farkedilmiş. Bilateral kohlear implant uygulanmış. Motor gelişimi geri. Baş kontrolü ve destekli-desteksiz oturması geç olmuş. 5 yaş civarında yürümeye başlamış. Konuşma yok. Otizm spektrum bozukluğu tanısı almış. Göz teması yok, vücudunu sallama şeklinde stereotipik hareketleri mevcut. Nöbet hikayesi yok. Görüntüleme tetkiklerinde, MRG 'de ''her 2 kohleada, semisirküler kanalda ve sağda 7-8. kranial sinirlerde atrofi'' tespit edilmiş. Ekokardiyografi: Perimembranöz VSD ve Secundum ASD Koanal atrezi için radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi), iris kolobomu için göz muayenesi planlanmıştır. Genetik tetkiklerde, karyotip analizi, CFTR ve SMA gen analizleri, kromozomal mikrodizin analizi (Affymetrix CytoScan Optima 315K) normal olarak raporlanmış. Tüm Ekzom Dizi analizinde CHD7 geninde (NM_017780.4) c.3379-6C>G (IVS13 C>G-6) varyantı heterozigot bulundu. Bu varyant Sanger sekanslama yöntemi ile doğrulandı. Veri tabanlarında yapılan araştırmalarda varyantın daha önceden bildirilmediği ve toplum frekansının gnomAD: %0 olması nedeniyle novel bir varyant olduğu anlaşıldı. Anne-baba analizinde ilgili gende mevcut değişim izlenmedi. Varyantın de novo olduğu anlaşıldı. İn silico tahmin araçları ile varyantın de novo olması, splice mekanizmasını etkileyerek hasar verebileceği göz önüne alındığı için hasarlayıcı etkisinin olabileceği bildirilmiştir. (ACMG varyant sınıflamasında class2 muhtemel patojen. PP3, PS2, PM2, PP1.) CHD7 geninde şimdiye kadar tanımlanan hastalık sebebi varyantlar içerisinde yaklaşık 100 civarında varyantın splice mekanizmalarını bozarak etki ettiği bildirilmiştir. Sendrom kulak anomalileri, kalp defektleri, kolobom, büyüme ve gelişme geriliği gibi majör semptomlarla karakterizedir. Hastamızda bu bulgular gözlenmiş olup, geneotipinde splice mekanizmasını etkileyebileceği öngörülen de novo bir varyant tespit edilmesi ve aynı zamanda bu varyantın novel olması sebebiyle sunularak literatüre katkıda bulunulması amaçlanılmıştır

Anahtar Kelimeler: CHD7 geni, Tüm Ekzom Dizileme, novel varyant, splice site mutasyon

S-067 Smarca4 Delesyonu Saptanan Coffin–Siris Sendromlu Bir Olgu

Güneş Çakmak Genç[1], Ahmet Dursun[1]
1 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Coffin–Siris sendromu (CSS) entelektüel yetersizlik, büyüme gelişme geriliği, davranışsal anormallikler ve dismorfik özellikler ile karakterize, otozomal dominant geçişli, nadir görülen konjenital bir hastalıktır. ARID1A, ARID1B, SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, ARID2, DPF2, SMARCC2, SOX11, SOX4,ve PHF6 dahil olmak üzere BRG1-ve-BRM ile ilişkili (BAF) kromatin yeniden modelleme kompleksinin (SWI/SNF-benzeri kompleks) alt birimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Literatürde moleküler olarak doğrulanmış yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir. Bununla birlikte, tüm vakalar tıbbi yardıma ulaşamamış olabileceğinden, hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir. Olgumuz gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, bilateral sensörinöral işitme kaybı ve çeşitli dismorfik bulguları olan 19 yaşında bir kadın hastadır. Yapılan karşılaştırmalı kromozomal mikroarray analizinde, kromozom 19'da SMARCA4 genini içeren 0.8 MB'lik heterozigot bir delesyon (olası patojenik) saptanmıştır. SMARCA4 genindeki heterozigot mutasyonların CSS fenotipine neden olduğu bilinmektedir. Literatürde çoğunlukla missense mutasyonlar ya da küçük çerçeve içi delesyonlar bildirilmekle birlikte, gelişimsel gecikme, orta düzeyde entelektüel yetersizlik ve iki taraflı sensörinöral işitme kaybı olan ve SMARCA4 genini içeren 428-kb'lik delesyon saptanan bir vaka rapor edilmiştir. Bizim hastamızda da benzer klinik bulgular olması, SMARCA4 gen dozajı yetersizliğinin (haploinsufficiency) CSS fenotipine neden olacak geçerli bir patofizyolojik mekanizma olabileceğini desteklemektedir. Nadir bir hastalık olan CSS ile ilgili moleküler veriler arttıkça tanısal yaklaşım daha geniş bir çerçevede aydınlanacaktır. Bildirilen mutasyonların sıklık dağılımları dolayısıyla öncelikle ilgili genleri kapsayan dizileme temelli moleküler tetkikler önerilmektedir. Fakat bizim vakamız da göstermiştir ki, klinik bulgularla CSS düşünülen hastalarda, tanısal yaklaşımda genomik delesyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Coffin–Siris sendromu, SMARCA4, delesyon, entelektüel yetersizlik, büyüme gelişme geriliği

S-068 Coffin Lowry Sendromlu İki Olguda, Rps6Ka3 Geninde İki Yeni Varyant

Derya Karaer[1], Kadri Karaer[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Coffin-Lowry sendromu (CLS) (MIM#303600), X'e bağlı kalıtım gösteren, tipik kraniyofasiyal ve el bulguları, ortadan ileri dereceye kadar değişebilen zihinsel yetersizlik, büyümede ve psikomotor gelişimde gerilik ve tipik radyografik bulgular ile karakterize olan nadir bir hastalıktır. CLS hastalarının yaklaşık %70-80'nini sporadik vakalar oluşturur ve hastalığın tahmini insidansı 1:50.000 ila 1:1,000,000 arasındadır. Hastalığın altında yatan genetik neden, RPS6KA3 genindeki heterojen fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlardır. RPS6KA3 geni Xp22.2'de lokalize 22 ekzonlu bir gendir. Bugüne kadar bu gende, farklı semptomlara neden olan 128'den fazla varyant bildirilmiştir. Burada, kliniğimize başvuran ve klinik bulgularına ve dismorfik özelliklerine dayanarak CLS ön tanısı konulan iki erkek çocuk hastayı sunmaktayız. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerinden elde edilen DNA' lardan RPS6KA3 geni için yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing, NGS) yöntemi kullanılarak tüm gen dizileme yapıldı. Sonuç olarak olguların RPS6KA3 geninde iki yeni hemizigot varyant [c.1108C>G (p.P370A) ve c.325+2dupT] tespit edildi. Her iki varyantta ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirildi. Bulunan iki varyantta literatürde daha önce bildirilmemiş olması nedeni ile sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Coffin Lowry sendromu, yeni varyant, RPS6KA3 geni

S-069 Mrna Transkripsiyon ve Exportunu Etkileyen Bir Thoc6 Varyantı ve Çok Nadir Görülen Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu

Büşra Göksel Tulgar[1], Deniz Esin[1], Zeynal Sütkurt[1], Ebru Marzioğlu Özdemir[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

THOC6 genindeki bi -allelik mutasyonlar, Beaulieu-Boycott-Innes sendromu (BBIS) ismini alan nörogelişimsel süreçlerde bozukluk ile seyreden, otozomal resesif kalıtıldığı düşünülen bir hastalık ile ilişkilendirilmiştir. THOC6 gen mutasyonları, transkripsiyon/export (THO/TREX) protein kompleksinin işlevini bozar ve mRNA'nın transkripsiyonu, işlenmesi ve hücre çekirdeğinden dışarıya aktarımındaki aksaklıklara sebep olur. Literatürde şu ana kadar 17 vaka bildirilen bu sendromun moleküler mekanizması hala aydınlatılmayı beklemektedir. BBSI, orta ila şiddetli zihinsel engel, dismorfik yüz özellikleri, submukoz yarık damak, korpus kallozum disgenezisi, kalp, iskelet, ano-genital ve renal konjenital malformasyonlar gibi ciddi doğum kusurları ile karakterizedir. Nörogelişimsel bozukluk etyolojisinde yer alan bu sendromu tüm ekzom dizileme (WES) ile saptadık. Bu sunum ile bu nadir hastalığa dikkat çekmek ve farkındalığının arttırılmasını amaçladık. 4 yaşında, kız hastamız, gelişim geriliği ve dismorfik görünüm sebebiyle Çocuk Nöroloji bölümünden tarafımıza yönlendirildi. Prenatal öyküsünde intrauterin gelişim geriliği (IUGG) ve oligohidroamnios mevcuttu. Fizik muayenesinde; belirgin alın, strabismus, mikrosefali görüldü. Motor gelişiminde ve konuşmada gecikmesi vardı. Yapılan tetkiklerde, korpus kallosum hipoplazisi ve renal agenezi saptandı. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcut. Hastamızın 12 yaşındaki kızkardeşinde benzer şekilde IUGG, korpus kallosumda kısmi atrofik görünüm saptandı. Ek olarak işitme kaybı, yarık damak-dudak, alt ekstremitede polinöropati tespit edildi. Hastamızın karyotip ve mikroarray analizi normal idi. Tüm ekzom dizileme ile THOC6 geni c.445C>T homozigot varyant saptandı. Segregasyon taramasında anne ve babasında heterozigot varyant, kızkardeşinde ise homozigot varyant tespit edildi. İn siliko tahmin araçlarında patojenik olarak değerlendirilen varyant literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bu veriler ışığında fenotipik ve genotipik olarak iki kız kardeş BBIS tanısı almış olup, aileye genetik danışma verildi. THO/TREX protein kompleksinin rolü hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. BBIS, multidisipliner olarak takip edilmesi gereken ve nöromotor gelişim geriliği, eşlik eden dismorfik ve diğer sistem bulguları ile ayırıcı tanılarda akla gelmesi zor bir sendromdur. Bizim hastamız gibi özellikle ailelerinde akrabalık mevcut olanlar, otozomal resesif kalıtılan ve çok düşük insidanslı hastalıklarda tanı ve genetik danışma yönünden de eksik kalmaktadırlar. Bildiğimiz kadarıyla vakamızda saptanan varyant literatür için bir ilktir. İlerleyen dönemlerde mekanizmaların aydınlatılması için yeni tanı alan vakalar yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: THOC6, Beaulieu-Boycott-Innes sendromu, otozomal resesif

S-070 A Rare Case Of Nkx2-1- Related Chorea With Hypothyroidism

Ömer Yakar[1], Abdussamed Yasin Demir[2]
1 Sivas Numune Hospital
2 Erzincan Binali Yıldırım University, Medical Faculty, Medical Genetics, Erzincan

Introduction NKX2-1 is a member of the homeodomain-containing NK-2 gene family and encodes a transcription factor. It is expressed during early development of thyroid, lung and forebrain regions, particularly the basal ganglia and hypothalamus. Choreoathetosis and congenital hypothyroidism with or without pulmonary dysfunction is an autosomal dominant disorder characterized by onset of this triad of features in infancy. It begins with muscular hypotonia followed by the development of chorea, athetosis, dystonia, ataxia, and dysarthria. Some patients show neonatal respiratory distress and developmental delay. The phenotype is variable both between and within families. So far, less than two hundred cases have been reported in the literature. Case Report 3 years-old male applied to our clinic with neurological symptoms such as chorea, ataxia, dysarthria and congenital hypothyroidism. Family complanied of frequent falling when walking. Parents were consangineauos. Brain MRI revealed no pathology. He had no other symptoms. In exome analysis, c.605A>T (p.Gln202Leu) variant was detected in the NKX2-1 gene which was likely pathogenic. The variant was close to a region where missense variants shown to be causing loss of transcription activation. As the clinical spectrum of NKX2-1-related disorders were consistent with the patient's findings he was diagnosed with brain-lung-thyroid syndrome. Discussion Heterogeneous clinical findings such as global developmental delay, hypotonia, choreoathetosis, delay in motor development, ataxia, dysarthria, psychiatric disorders, mild intellectual retardation, hypothalamic disorders, hypothyroidism, hormonal deficiencies, lung problems in the newborn, and infections have been observed in individuals carrying the pathogenic variants of NKX2-1 gene. As familial cases have been reported in the literature, there are also de novo cases. In the present case, there was no history of pulmonary disorder in either infancy or childhood. Lung feature of the disorder was reported to be around 70% in previous cases. NKX2-1 regulates the expression of multiple proteins in thyrocytes and is required for both development and maintenance of the thyroid gland. In the lung, NKX2-1 is implicated in the branching of the lobar bronchi, and at later stages of embryonic development, it regulates the expression of surfactant proteins in type II pneumocytes. In the brain, it has a central role in proper specification and migration of neurons. Conclusion As we have seen in our case, brain-lung-thyroid syndrome may not always present with the complete triad. Comprehensive testing approaches should be considered for patients with complex neurological symptoms.

Keywords: NKX2-1, chorea, hypothyroidism

S-071 Oldukça Nadir Bir Otozomal Resesif Ehlers-Danlos Sendromu Alt Tipi: Tnxb Geni Ilişkili Klasik Bulgularla Seyreden Bir Aile

Sinem Kocagil[1], Sabri Aynacı[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Ehlers-Danlos sendromu (EDS) klinik ve genetik heterojenite gösteren bir grup bağ dokusu hastalığıdır. En iyi bilinen klinik bulguları arasında eklem hipermobilitesi, cilt laksitesinde artış, kolay morarma ve atrofik yara oluşumuyla karakterize artmış doku hassasiyeti yer almaktadır. EDS genellikle fibriler kollajen ve kollajen modifiye edici enzimleri kodlayan genlerde yer alan patojenik varyantlarla ortaya çıkmaktadır. Daha nadir olarak ise diğer ekstrasellüler matriks elemanlarını kodlayan genlerdeki patojenik varyantlar hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. TNXB geninin kodladığı Tenasin X proteinin eksikliği, prevalansı tam olarak bilinmeyen oldukça nadir bir EDS alt tipine yol açmaktadır. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu alt tip atrofik yara dokusu oluşumu dışında klasik tipe benzerliği nedeni ile klasik tip benzeri EDS olarak da adlandırılmaktadır. Literatürde TNXB geni patojenik varyantları saptanarak moleküler tanısı doğrulanmış olan 19 birey bulunmaktadır. Bu çalışmada oldukça nadir bir alt tip olarak TNXB geni ilişkili EDS tanısı konulan bir ailenin bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Gereç ve Bulgular: Tıbbi Genetik polikliniğine fasiyal dismorfizm, el ve ayak parmaklarında brakidaktili, tekrarlayan eklem ağrıları, ciltte elastikiyet artışı ve kolay morarma şikayetleri ile yönlendirilen 29 yaşındaki erkek hastanın ebeveynleri arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu ve bulgularının şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte benzer şikayetler ile etkilenmiş iki erkek kardeş öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Klinik bulgularının EDS ile uyumlu olduğu düşünülmüş olup probandın periferik kan örneğinden yapılan tüm ekzom analiz sonucunda, TNXB geninde (NM_19105.8); daha önce literatürde bildirilmemiş olan c.3763dup (p.Pro1255ProfsTer3) değişimi homozigot olarak saptanmıştır. Çerçeve kayması sonucu fonksiyon kaybına yol açan bu varyant hastanın kendisi ve tüm aile bireylerinde sanger sekans yöntemiyle incelenmiştir. Ailede benzer klinik bulguları olan iki erkek kardeşte homozigot olarak, eklem hipermobilitesi dışında aktif şikayeti olmayan anne, abi ve herhangi bir klinik bulgusu olmayan babada heterozigot olarak saptanmıştır. Bu genin haployetmezliğinin Hipermobil EDS kliniği benzeri bulgulara neden olduğu literatürde bildirilmiş olup, bu varyant açısından heterozigot olan ve eklem hipermobilitesi saptanan aile bireylerinde de ekspresyon analizleri devam etmektedir. Sonuç: Oldukça nadir bir alt tip olan olan TNXB geni ilişkili EDS, klasik tipten muskuloskeletal bulgularının eşlik etmesi ve atrofik skar dokusu oluşmaması ile ayrılarak daha ağır bir kliniğe yol açmaktadır. Otozomal resesif kalıtım göstermesi ve heterozigot bireylerin de hafif bulgular ile etkilenmesinden dolayı ayırıcı tanıda diğer hipermobilite sendromları ile birlikte düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ehlers-Danlos, Tenasin X, Otozomal resesif

S-072 A Case With Dyggve-Melchior-Clausen Disease Caused By A Novel Mutation In The Dym Gene

Abdullatif Bakır[1], Hasan Bozkurt Türker[2]
1 Department Of Medical Genetics, University Of Health Sciences, Dr Sami Ulus Maternity And Children'S Education And Research Hospital, Ankara, Turkey
2 Department Of Orthopaedics And Traumatology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

Background: Dyggve-Melchior-Clausen disease (DMC) is a rare autosomal recessive disease characterized by progressive spondyloepimetaphyseal dysplasia, impaired intellectual development, short-trunk dwarfism, and microcephaly. DMC is caused by homozygous or compound heterozygous mutation in the DYM gene on chromosome 18q21. Mostly, the truncating mutations in the DYM gene are responsible for the disease. Herein, we report a 9-year-old boy who was born to consanguineous parents with DMC caused by a novel nonsense mutation. Material and Method: After detailed clinical and radiological evaluation, molecular testing was performed. DNA was extracted from a peripheral blood sample. A multigene panel was applied for molecular genetic diagnosis by using The Next Generation Sequencing (NGS) method. Result: Molecular genetic analysis revealed a homozygote c.1777C>T(Q593*) variant on the DYM gene which is a nonsense variant and leads to early truncation of the protein. On detailed investigation, the variant was found to be novel and classified as pathogenic according to ACMG 2015 criteria. Discussion and conclusion: Many genetic diseases should be considered in the differential diagnosis of DMC and therefore many genes need to be investigated. NGS-based analyses are cost-effective and rapid tools for the molecular genetic diagnosis of these diseases. In a way that supports the literature knowledge that it is mostly formed by a nonsense mutation, novel nonsense was responsible for the clinical features of the patient. This report provides more information about the molecular genetic spectrum of the DMC.

Keywords: Dyggve-Melchior-Clausen Disease; Next-Generation Sequencing, Novel mutation

S-073 Genetic Analysis Of Mutations In Hematological Malignancies By Next-Generation Sequencing

Sümeyye Öztürk[1], Melike Karaman[2], Çiğdem Yüce Kahraman[1]
1 Department Of Medical Genetic, Ataturk University Faculty Of Medicine, Erzurum, Turkey
2 Molecular Biology And Genetics, Department Of Genetics, Ataturk University Faculty Of Science, Erzurum, Turkey

Hematological malignancies characterized by a highly heterogeneous set of blood, bone marrow and organ-associated diseases with highly variable prognosis that steadily recurrence upon treatment. They account for 1.2 million new cases each year worldwide and represent around 7% of all newly diagnosed cancers. Among them, leukemia describes a group of hematological cancers that appear in blood-forming cells in the bone marrow and lead to an accumulation of abnormal blood cells in the BM (bone marrow) and the bloodstream. Worldwide, more than 400,000 people are diagnosed with leukemia each year, accounting for 2.5% of all diagnosed cancers. While all age groups can be affected, leukemia is the most common pediatric tumor. On the other hand, lymphoma arises in immune cells called lymphocytes (T or B lymphocytes) in the lymph nodes, spleen, thymus, and bone marrow, but also in other organs of the body.NGS (Next Generaiton Sequencing) related to a series of modern massively parallel sequencing technologies. Based on the complexity of the analysis and the information to be obtained, several kinds of sequencing experiments can be performed, including whole genome sequencing (WGS), transcriptome sequencing (RNA-seq), whole exome sequencing (WES) and targeted gene sequencing. However, no single type of sequencing is capable of detecting the same alterations. So, WES is functional for point mutation research, especially on leukemic subclones during relapse and is therefore usually executed with high coverage. RNA-seq is used to analyse the expression of mRNA or noncoding RNA, and can identify sequence mutations as well as fusion genes, which can also be detected by WGS. Our aim in this study is to show the variants found in the QIAact Myeloid DNA UMI Panel. The Panel is designed to enrich specific target regions in select genes (ASXL1, CALR, CBL, CEBPα, CSF3R, DNMT3A, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2) sequence analysis. This routine test, was studied in our institution between 2018-2022 and still. Our study to state that it may be useful in the early diagnosis and drug resistance at myeloproliferative disorders. The study was worked using next generation sequencing technology from approximately 250 patient samples. Pathogenic and benign variants were detected in the panel.

Keywords: Hematological malignancies, myeloproliferative disorder, next-generation sequencing

S-074 Yetişkin Akut Miyeloid Lösemi/miyelodisplastik Sendrom Hastalarında Konvansiyonel Sitogenetik İncelemenin Kompleks Karyotip Saptamadaki Gücü

Şule Altıner[1], Arzu Vicdan[1], Nüket Yürür Kutlay[1], Timur Tuncalı[1], Halil Gürhan Karabulut[1], Hatice Ilgın Ruhi[1]
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kompleks karyotip (KK), hematolojik malignitelerde kötü prognostik faktörlerden biridir ve lösemik dönüşüm tipine göre KK tanımı değişmektedir. Akut miyeloid lösemide (AML), sık görülen sitogenetik değişiklikler hariç olmak üzere üç ve üzeri birbiri ile ilişkisiz sitogenetik değişiklik KK'yı tanımlarken, miyelodisplastik sendromda (MDS) üç ve üzeri birbiri ile ilişkisiz sitogenetik değişiklik KK'yı tanımlamaktadır. Bu çalışmada, 01.01.2019-30.06.2022 tarihleri arasında, AML/MDS ile takip edilen ve kemik iliği örneğinde konvansiyonel sitogenetik inceleme sonucu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda kompleks karyotip saptanan, 37 hastaya ait konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza 37 hastaya ait (kadın/erkek: 23/14, yaş ortalaması: 56.7, ortanca: 61 yıl) 46 kemik iliği örneği dahil edilmiştir. Hastaların 19'u AML, 12'si MDS, altısı ise MDS zemininde gelişen AML tanısı ile izlenmekte idi. Yöntemler kıyaslandığında; KK, örneklerin 39'unda (N=39/46, %85) yalnızca konvansiyonel sitogenetik analiz ile tespit edilmiştir. Bu örneklerin 15'inde, AML/MDS için kılavuzlarda önerilen değişiklikleri kapsayan FISH panelinin istenmediği görülmüştür. Fakat hastalarda görülen sitogenetik değişiklilerin çeşitliliği dikkate alındığında; önerilen FISH parametrelerinin çalışılması durumunda bile KK yorumunun yapılmasında yetersiz kalabileceği belirlenmiştir. Kalan örneklerin 24 tanesinde ise uygun FISH panelleri istenmiş ancak KK yorumunu yapmada FISH sonuçlarının yeterli olmadığı anlaşılmıştır. FISH paneli çalışılarak KK yorumu yapılabilen yedi örnekte (N=7/46, %15) ise, konvansiyonel sitogenetik ile saptanan tüm değişiklikler FISH ile tespit edilememiştir. Dokuz hastaya (MDS: 3, AML: 6) ait iki farklı tarihte kabul edilen (iki örnek arası ortalama: 3,3 ay) takip örneklerinde KK'nın benzer klonalite ile devam ettiği belirlenmiştir. Çalışmamızdaki mükerrer geliş gösteren hasta sayımızın az olması, KK'nın tedaviye dirençli kötü prognozla ilişkisi ya da uzun dönem takip verisinin eksikliği olarak yorumlanmıştır. Hastaya uygulanan tedavi sonrası kalan ve nükslere neden olan hücrelerin (minimal rezidüel hastalık – MRH) sahip olduğu biyolojik belirteçlerin tanımlanması ve takipte kullanılması kişisel kanser yaklaşımında son derece önemlidir. Biyolojik belirteçler lösemik dönüşüme özgü sık görülen değişikliklerin yanı sıra kişiye özgü değişiklikleri de içermektedir. Özellikle KK'da yapısal/sayısal sitogenetik değişiklik çok çeşitlidir. Konvansiyonel sitogenetik inceleme, KK'yı tespit etmede altın standart yöntemdir. Fakat hasta ve MRH takibi mümkün ise duyarlılığı daha yüksek olan FISH, RT-PCR benzeri yöntemler ile yapılmalıdır. Bu nedenle hastadaki lösemik klona özel değişikliği tanımlayan FISH probları/RT-PCR kitleri ile takip başlatılmalı ve hastalığın seyri sürecinde de en azından bu belirteçler için kullanılmaya devam edilmelidir. Sitogenetik değişikliğe ait ticari ürün olmaması durumunda ise değişikliğe özgü problar/primerler tasarlanarak MRH değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: kompleks karyotip, konvansiyonel sitogenetik, akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom

S-075 Multiple Myeloma'Da Kromozom 1 Anomalileri

Sevgi Işık[1], Hava Üsküdar Teke [2]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Genetik Ad.
2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Hematoloji Bd.

Giriş ve Amaç Multiple myeloma (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerinin birikimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Kliniği oldukça heterojen bir hastalık grubu olup, sağkalım birkaç aydan 10 yıla kadar değişkenlik göstermektedir. Hastaların klinik sonuçları ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmış olup, sık gözlenen kromozomal anomaliler için risk sınıflandırılması yapılmıştır. Son güncellemelerde 1q artışları da yüksek risk kromozomal anomali (YRKA) kategorisinde yer almaktadır. Biz de çalışmamızda kromozom 1 anomalisi (K1A) saptanan olgularımızı klinik verileri ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem Daha önce FISH yöntemi ile 1p31/1q21, IGH yeniden düzenlenmesi (YD), 13q delesyonu (del) ve TP53 delesyonu için değerlendirilen ve 1p/1q'da kopya sayısı değişimi tespit edilen 46 vaka çalışmaya dahil edildi. Saptanan anomaliler ile olguların ISS evreleri, sağkalım süreleri (OS), ilk tedavi seçenekleri, bir sonraki tedaviye geçiş süreleri ve M protein tipleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldı. Bulgular Olguların ortalama yaşları 63±10 olup, 18'i kadın hasta idi. 46 olgunun 3'ü evre I, 23'ü evre II, 20'si evre III'de olup, 29'u ex olmuştur. Tedavi takibi yapılabilen 41 hastadan 24'ünde tedavi değişikliği yapıldığı saptanmıştır. İlk tedavi seçenekleri açısından incelendiğinde ise olguların 27'sinin proteasome inhibitörleri (Pİ), 2'sinin immunomodulatory ilaçlar (IMiD), 1'inin IMiD+Pİ ve 13'ünün diğer tedavi seçenekleri ile tedaviye başladığı gözlenmiştir. M protein tipi açısından ise olguların 23'ünün IgG, 8'inin IgA ve 15'inin diğer protein tiplerine sahip olduğu belirlenmiştir. Kromozom 1 anomalisi açısından değerlendirildiğinde ise 1q artışı gösteren 36 olgu, 1q artışına 1p del eşlik eden 6 olgu ve sadece 1p del saptanan 4 olgu tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda 1p del. saptanan ve saptanmayan vakalar arasında OS, sonraki tedaviye geçiş süresi, ISS evreleri, yaş, M protein tipi ve ilk tedavi seçenekleri açısından bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yine bu vakalardan YRKA kategorisinde yer alan anomaliler dışlanarak yapılan istatistiksek analizler sonucunda da bu gruplar arasında aynı klinik veriler açısından bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). K1A saptanan vakalar, YRKA eşlik eden, YRKA kategorisinde yer almayan kromozom anomalisi eşlik eden ve izole K1A saptanan vakalar olarak gruplandırıldığında da yine klinik verileri açısından bu vakalar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tartışma Yapılan birçok çalışma sonucunda 1q artışları, kısa OS ve kısa progresyonsuz yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir ve 1q artışları kötü prognostik marker olarak kabul edilmiştir. Günümüzde YRKA kategorisinde yer alan 1q artışları MM'da sıklıkla gözlenmektedir. Bizim çalışmamız sonucunda da izole K1A, YRKA eşlik eden ve diğer kromozom anomalileri eşlik eden gruplar birbirileri ile karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir fark saptanmaması K1A'nin bağımsız şekilde kötü prognostik bir marker olduğunu göstermektedir. Multiple myelomada 1q artışları gibi 1p delesyonları da sıklıkla saptanmakta olup, daha önce yapılan çalışmalarda kötü prognostik etkisi olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamız sonucunda 1q artışı olmadan sadece 1p del saptanan 4 vaka olması sebebiyle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ancak bu vakalarında hastalık seyirlerinin kötü olduğu gözlenmiştir. 1p delesyonu saptanan ve saptanmayan olgular arasında bir fark gözlenmemesi ise 1p delesyonlarının 1q artışlarına ek olarak daha kötü bir prognostik etki sağlamadığını göstermektedir. Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler 1q artışlarının kılavuzlarda YRKA olarak tanımlanmasını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myeloma, 1q artışı, FISH

S-076 Mir-3179 Ekspresyonu Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Metastazı Etkiler

Esra Elver[1], Hakan Akça[1], Ege Rıza Karagür[1]
1 Pamukkale Üniversitesi

Akciğer kanseri, kanser ilişkili ölümler arasında dünyada ilk sıralarda gelmektedir. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %90'ı sonunda metastazdan dolayı yaşamını yitirmektedir. miRNA'ların birçok kanserde olduğu gibi akciğer kanserinde de metastazı etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Daha önce yayınladığımız makalelere göre NF-kB tarafından down regüle edilen miR-3179'un küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) metastazı etkilediğini düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışmalarda miR-3179 ifadesinin metastaz kapasitesi yüksek olan KHDAK hücre hatlarından A549'da düşük, metastaz kapasitesi nispeten daha az olan H23 hücre hattında ise daha yüksek olduğu RT-PCR ile gösterilmiştir. Bu miRNA'nın etkisini daha iyi anlayabilmek için miR-3179 ifadesi düşük olan A549'da retroviral ekspresyon vektörü aracılığıyla mir-3179'un ifadesi arttırıldığında invazyon ve metastaz yeteneklerini kaybettikleri görülmüş, miR-3179 ifadesi yüksek olan H23 hücre hattında ise mir-3179 ifadesi retroviral ekspresyon vektörü aracılığıyla sustrulduğunda invazyon ve metastaz yeteneklerini artırdığı görülmüştür. Bu hücrelerin etkisine fare modelleri üzerinde de gösterilmiştir. Bunun için nude farelerin pleural boşluğuna 100µl PBS içinde 1.7 x 106 hücre verilerek hayvan modelleri oluşturulmuştur. A549 hücre hattında retroviral olarak miR-3179 ifadesini artırdığımız hücrelerin uygulandığı farelerde kontrol farelere göre metastazın azaldığı gösterilmiştir. Diğer bir grup olan H23 hücre hattında retroviral olarak miR-3179 ifadesi susturulan hücrelerin uygulandığı farelerde kontrol farelere göre metastazın arttığı gözlenmiştir. Daha sonra miR-3179'un primer ve metastatik KHDAK kanseri dokularından elde edilen örneklerde ifadesine bakılmıştır. Metastatik KHDAK dokularından elde edilen örneklerdeki miR-3179 ifadesinin primer KHDAK kanseri dokularından elde edilen örneklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Transfekte edilen hücrelerden elde edilen sonuçlara göre mir-3179'un overeksprese edildiği hücrelerde TAB1 geninin ifadesinin kontrol grubuna kıyasla azaldığı, miR-3179'un baskılandığı hücrelere TAB1 geninin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre miR-3179'un KHDAK'de TAB1 genini hedef alarak baskıladığı ve metastazı engellediği gösterilmiştir. Bu bildiride sunulan veriler TÜBİTAK tarafından 119S413 nolu 1001 ileri araştırma projesinden elde edilmiştir. Bu bağlamda TÜBİTAK'a verdiği destek için şükranlarımızı sunarız.

Anahtar Kelimeler: Gen klonlama, Gen transfeksiyonu, Western Blot, qRT-PCR, Lusiferaz Assay

S-077 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde(Khak) Eksozom Salınım Mekanizmasının Crispr-Cas9 Sistemi Aracılığıyla Düzenlenmesinin Biyolojik Etkileri

Kubilay İnci[1], Büşra Çelikkaya [1], Nesrin İrep[1], Pervin Elvan Tokgün[1], Hakan Akça[1], Onur Tokgün[1]
1 Pamukkale Üniversitesi

KHAK, çoğunlukla nöroendokrin kökenli hücrelerden köken alan yüksek çoğalma kapasitesi, erken metastaz ve kötü prognoz ile karakterize akciğer kanserinin bir alt türüdür. Mevcut tedavi stratejileri hastalığın yüksek hetorojenite sergilemesinden dolayı yetersiz kalmaktadır. Yeni tedavi stratejilerinin üretilebilmesi için KHAK patogenezinde önemli olan yeni moleküler hedeflerin tanımlanması önem arz etmektedir. KHAK'nde klasik biyopsi yöntemi ile elde edilen doku materyallerinin yeterli nitelikte olmaması, genetik kararsızlık ve bölgesel heterojeniteden dolayı hastadaki tümörün moleküler tanımlanması ve seyrinde yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Literatürde, eksozomların farklı kanser türlerinde rol aldığı ve hastalığın tedavi seyrini etkilediği açık bir şekilde gösterilmektedir. Fakat, KHAK özelinde eksozomal yolağın baskılanmasının olası etkilerini gösteren herhangi bir çalışmanın olmaması önemli bir eksikliktir. Bu doğrultuda, mevcut çalışmamızda, KHAK'nde eksozom salınımının etkilerinin gözlemlemek amacıyla eksozom biyogenezinde önemli rollere sahip RAB27A genini CRISPR-Cas9 sistemi aracığıyla hedef alındı. KHAK hücre dizilerinde(H889, N417,H524 ve H1963) RAB27A proteininin ifade seviyesi western Blot analizi ile teyit edildikten sonra hücrelerdeki RAB27A geni ifadesini susturmak amacıyla RAB27A'nın 3 farklı ekson bölgesinde yer alan hedef dizilere spesifik gRNA ve Cas9 geni taşıyan vektör ile HDR sekansına sahip plazmitler birlikte transfekte edildi. Ardından oluşturulan RAB27A geni susturulmuş hücre popülasyonları ve kontrol CRISPR vektörü transfekte edilen hücre gruplarında CRISPR sisteminin çalışma durumları vektörlerde bulunan GFP ve RFP genleri sayesinde floresan mikroskobi ortamında ve hem RNA hem de protein seviyelerinde RAB27A gen ifadesi QRT-PCR ve Western Blot analizleri ile teyit edildi. Ayrıca yapılan genomik düzenlemenin sekans dizisine olan etkisi Sanger sekans yöntemi ile analiz edildi. RAB27A geni susturulmuş hücre gruplarında kontrol gruplarına kıyasla eksozomal yolak aktivitesi eksozom biyogenezinde önemli rollere sahip CD63, CD9 ve Tsg101 gibi belirteç genlerin RNA ve protein ifade düzeyler QRT-PCR ve western blot analizleri ile incelendi. Salgılanan eksozomların miktar ve morfolojilerindeki olası değişim kantitatif eksozom miktar tayini ve elektron mikroskobi deneyleri ile analiz edildi. Eksozom salınımı baskılanmış hücre gruplarında meydana gelen hücresel değişimler popülasyon ikileme ve morfolojilerinin gözlemlenmesi ile incelendi. Yapılan deneyler sonucunda, RAB27A geni CRISPR sistemi ile susturulmuş hücre gruplarında kontrol gruplarına kıyasla eksozomal yolakta görev alan belirteç genlerin(TSG101, CD63 ve CD9) ifadelerinin RNA ve protein düzeyinde dramatik bir şekilde azaldığı($p<0.0001$), salınan eksozom miktarında ve boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma meydana geldiği görülmüştür(sırasıyla $p< 0.01$, $p<0.0001$). Eksozom salınımı azalmış hücre gruplarında kontrol gruplarına kıyasla çoğalma hızlarının yarı yarıya azaldığı ($p< 0.001$) ve fizyolojik koşullarda süspanse olarak koloni morfolojisi sergileyen KHAK hücre hatlarında koloni yapısının bozulduğu görülmektedir. Elde edilen sonuçlar, eksozomların KHAK patogenezinde önemli rollere sahip olduğunu ve KHAK hücre hatlarında RAB27A geninin hedef alınması eksozomal yolağın aktivitesini önemli düzeyde düşürdüğünü ortaya koymaktadır. Dolayısıyla RAB27A geni KHAK tedavisinde yeni bir terapötik hedef olma niteliğine sahip olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca elde edilen sonuçlar mevcut tedavi stratejilerinin yanında eksozomal yolağında hedef alınmasının tedavi etkinliğini arttırma yönünde potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler ışığında çalışmalarımız devam etmekte olan Tübitak

1001 projemizin hasta boyutunda analiz ve in vivo deney hayvanı çalışmaları boyutunda sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: KHAK, Eksozom, CRISPR-cas9, Rab27A

S-078 Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Saptanan Somatik Varyantların Moleküler Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Mustafa Güneş[1], Sena Çetin[1], Arzu Guliyeva[2], Elif Yılmaz Güleç[2], Filiz Özen[1]
1 İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği
2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Dünyada kansere bağlı ölümlerin erkeklerde en sık görülen nedeni, kadınlarda en sık görülen ikinci nedeni akciğer kanseridir. Önceden metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olguların tedavisi sistemik sitotoksik kemoterapiden oluşmaktaydı. Günümüzde ise tedavide hedeflenebilir varyantların varlığını belirlemek için somatik genom değişikliklerinin incelenmesi önerilmektedir. Bu çalışmada amacımız metastaik KHDAK olgu serisinde bireysel tedavide öne çıkan terapötik, prognostik ve diagnostik somatik varyantların moleküler sonuçlarının incelenmesi ve bunun önemini vurgulamaktır. Yöntem: 01.09.2020 ile 31.08.2022 tarihleri arasında merkezimize yönlendirilen metastatik KHDAK olan 61 hasta değerlendirilmiştir. 34 tanesi parafin blok, 28 tanesi likid biyopsi (bir hastaya iki çalışma da yapılmıştır) olan numunelerde DNA temelli olan "Archer® VariantPlex Solid Tumor" kiti (ABL1, CDK4, EZH2, H3F3A, MAP2K1, PDGFRA, SMARCB1, AKT1, CDKN2A, FBXW7, HNF1A, MDM2, PIK3CA, SMO, ALK, CSF1R, FGFR1, HRAS, MET, PIK3R1, SRC, APC, CTNNB1, FGFR2, IDH1, MLH1, PTEN, STK11 ATM, DDR2, FGFR3, IDH2, MPL, PTPN11, TERT, AURKA, EGFR, FLT3, JAK2, MYC, RB1, TP53, BRAF, ERBB2, FOXL2, JAK3, MYCN, RET, VHL, CCND1, ERBB3, GNA11, KDR, NOTCH1, RHOA, CCNE1, ERBB4, GNAQ, KIT, NPM1, ROS1, CDH1, ESR1, GNAS, KRAS, NRAS, SMAD4) ve "Archer® Reveal ctDNA 28" kiti (AKT1, ALK, AR, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ESR1, FGFR1, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, NTRK1, NTRK3, PDGFRA, PIK3CA, RET, ROS1, SMAD4, TP53) kullanılarak hedef bölgeler çoğaltılıp, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile Illumina NextSeq® platformunda dizilenmiştir. Bulgular: Hastaların 45'i (%74) erkek, 16'sı %26) kadın, ortalama yaş 66,8 idi. AMP / ASCO / AMP kılavuzu dikkate alınarak 43 (%70) hastada Tier I-II-III sınıfında somatik varyant saptanmıştır. 33 hastada tek varyant, 10 hastada ise iki veya daha fazla varyant saptanmıştır. 18 (%30) hastada herhangi bir varyant saptanmamıştır. Toplamda saptanan 55 varyant arasında en sık olarak 37 yanlış anlamlı (missense) (%67), ikinci sıklıkta ise altı çerçeve kayması (frameshift) (%10) değişimi gözlenmiştir. Tier I-II sınıfında en sık görülen varyantlar KRAS (%23, n:13) ve EGFR (%18, n:10) genlerinde olmakla birlikte tüm hasta grubu incelendiğinde en sık değişimin Tier III sınıfında olan TP53 (%34, n:19) geninde olduğu görüldü. Sonuç: Bu çalışma ile metastatik KHDAK olgu serisindeki somatik varyantların moleküler özellikleri ortaya konulmuştur. Literatürdeki son rehberlere göre ilerlemiş KHDAK olguların tedavisi, tümörün moleküler özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Solid tümör dokusu ve likid biyopsi üzerinde gerçekleştirilen NGS tabanlı genetik panel testlerin metastatik KHDAK ve diğer kanserlerde her geçen gün önemi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, KHDAK, solid tümör, likid biyopsi

S-079 Meme Kanserinde Vus'ların Sinyal Yolakları Ile Ilişkisi

Sezen Güntekin Ergün[1], Feride İffet Şahin[2]
1 Hacettepe Üniversitesi
2 Başkent Üniversitesi

Meme kanseri, meme lobullerinden veya kanallarından köken alan epitelyal hücrelerin kontrolsüz büyümesi olarak tanımlanmakta ve en sık kadınlarda görülmektedir. Hem ülkemizde hem de dünyada görülme sıklığı açısından ilk sırada yer alan meme kanserinin özellikle kadınlarda kansere bağlı ölümlerde de ilk sırada yer aldığı bilinmektedir. Meme kanseri ile ilişkilendirilmiş en iyi bilinen genler arasında BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1, PTEN, STK11, ATM, PALB2, BRIP1, CHEK2 gibi genler yer almaktadır. Bu genler arasından da BRCA1 ve BRCA2 genlerinin ailesel meme kanserinden de sorumlu olduğu bildirilmiştir. Meme kanseri mutasyon taramalarında en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biri yeni nesil dizileme yaklaşımıdır. Bu yaklaşımlardan biri olan klinik ekzom dizileme de ise meme kanserine neden olduğu bilinen genlerde yeni bir varyant veya henüz meme kanseri ile ilişkilendirilmemiş ancak farklı hastalıklarda tanımlanmış bir geni meme kanseri ile ilişkilendirmek mümkündür. Bu noktada sunulan çalışmada kendisinde ve/veya ailesinde meme kanseri öyküsü olan 25 bireye klinik ekzom dizileme yapılmış ve meme kanserine neden olmalarını açıklayabilecek varyantlara ait raporlar verilmiştir. Raporları verilen bu bireyler çalışma kapsamında VUS'lar açısından tekrar değerlendirilmiştir. Analiz sırasında literatürde bugüne kadar hem meme kanseri hem de genel olarak kanserden sorumlu olduğu bilinen genler dışlanmıştır. Kalan veriler ise VUS'ların tüm bireylerde bir ve iki kez görülmelerine göre iki grup altında incelenmiştir. Daha fazla sayıda görülme sıklığının olması okuma hatalarından veya Türk toplumuna özgü bir varyanttan kaynaklanabileceği düşünüldüğünden çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, sunulan çalışmada 11 farklı gende yeni varyantlar bulunmuştur. Bulunan varyantların literatürde meme kanseri ile ilişkisi bulunmamaktadır. İlk kez bu çalışmada MUC6 ve ZNF141 geninde tespit edilen 4 farklı yanlış anlamlı varyantın meme kanseri ile ilişkileri değerlendirildiğinde bu genlerin önemli olabileceği düşünülmüştür. Bu genler, özellikle meme kanseri ile ilişkili spesifik bir yolakta görev almamaktadır. Ancak bu genlerin yapısal özellikleri ve protein protein etkileşimleri düşünüldüğünde bu genlerin meme kanserine neden olabilme potansiyelleri yüksek olarak değerlendirilmiştir. Belirtilen genler ve meme kanseri arasındaki ilişkileri bildiren yayınlar kısıtlıdır. Ancak gelişen teknoloji ile birlikte yapılan yayınların artması ile birlikte bu genlerin de panellere eklenmesi söz konusu olabilecektir. Yine daha fazla bireyin olduğu çalışmaların olması da verilerin güçlenmesine katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak VUS'ların anlamak giderek önem kazanmakta ve gelişen teknoloji ile birlikte daha da anlam kazanmaktadır. Bu ve benzeri çalışmalar ile herkesin erişimine açık olan kaynaklarda bu bilgilerin yer alması hem bu verileri değerlendiren genetik uzmanlarının hem de raporları yorumlayan klinisyenin işini kolaylaştıracaktır. Bununla birlikte, klinik ekzom dizileme yaklaşımı her ne kadar kanser taramalarında çok sık kullanılmasa da kansere neden olabilecek henüz panellerde yer almayan yeni bir aday gen bulmak için avantajlı bir yöntem olarak göze çarpmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, CES, VUS

S-080 Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Karsinogenezde Yer Alan Cerna Hotair Yolağının Incelenmesi

Pelin Ercoşkun[1], Aysel Kalaycı Yiğin[1], Mehmet Seven[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş: Meme kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişiminde çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler rol oynamaktadır. Kodlama yapmayan RNA ailesi, kanser gelişiminde yer alan epigenetik mekanizmalardan birisidir. RNA ailesi nükleotit uzunluklarına göre tiplere ayrılmaktadır. Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA), protein kodlama fonksiyonu olmayan 200 nükleotitten uzun RNA'lardır. LncRNA'ların ekspresyonlarındaki düzensizlikler kanser başlangıcı, progresyonu ve metastazında etkili olabilmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma lncRNA'ların, rekabet eden endojen RNA (ceRNA) işlevi yoluyla mikroRNA'ları süngerleyerek hedef gen ekspresyonunu düzenleyebileceğini ortaya koymuştur. HOTAIR ceRNA fonksiyonu iyi bilinen lncRNA'lardan bir tanesidir. Kanser oluşumunda önemli süreçlerde yer alan HOTAIR'ın meme kanseri gelişiminde de temel rollere sahip olduğu bilinmektedir. HOTAIR ile ilişkili olabilecek proteinlerinden biri olan HMGA2 proteini, DNA'nın adenin-timin dinükleotidi açısından zengin kısımlarına bağlanarak gen ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir. İntrauterin dönemde embryonik kök hücrelerden eksprese edilirken gelişimin ilerleyen basamaklarıyla beraber ekspresyon seviyesi belirgin bir şekilde azalmaktadır. Literatürde, uzun kodlamayan RNA HOTAIR'ın ceRNA işlevi görerek miR-20a-5p aracılığıyla HMGA2 geninin ekspresyonunu artırabildiği ve bu yolağın meme kanseri oluşumunda önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Materyal-Metod: HOTAIR/miR-20a-5p/HMGA2 yolağının incelendiği bu çalışmaya, meme kanseri teşhisi konulmuş 40 kadın hasta ve 10 sağlıklı kadın gönüllü dahil edildi. Hasta grubu klinikopatolojik özelliklerine göre alt gruplara ayrıldı. Hastaların plazma örneklerinden cell-free RNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen RNA'lardan cDNA sentezi yapıldıktan sonra Real-Time PCR ile hedef genlerin ekspresyonu incelendi. Hasta ve kontrol grupları, HOTAIR, miR-20a-5p ve HMGA2 ekspresyonlarının 2-ΔΔCt değerleri kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar: Hasta grubunda kontrol grubuna göre HOTAIR ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,027). HOTAIR ekspresyonu, östrojen pozitif (ER) grupta ER negatif gruba göre anlamlı olarak düşük iken (p=0,006), HER2 aşırı eksprese grupta ise normal bulunan gruba göre daha yüksekti. HMGA2 ekspresyonu ise nüks olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,048). İlerleyen evre ile beraber HOTAIR ekspresyonu ortalamasının arttığı görüldü. Korelasyon katsayıları değerlendirildiğinde HMGA2 ve miR-20a-5p arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi (p=0,027). Tartışma: ceRNA HOTAIR yolağının, meme kanseri etyopatogenezinin belirlenmesinde, hastalığın klinik seyrinin izlenmesinde ve tedavi protokollerinin oluşturulmasında önemli bir biyobelirteç olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, bu yolağın meme kanseri hastalarında klinik öneminin açığa çıkarılması, yeni tanı ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HMGA2, HOTAIR, Meme kanseri, ceRNA, Mir-20a-5p

S-081 Uncommon Variants Detected Via Hereditary Cancer Panel And Suggestions For Genetic Counseling

Zeynep Özdemir[1], Ezgi Çevik[1], Ömür Berna Çakmak Öksüzoğlu[2], Mutlu Doğan[2], Öztürk Ateş[2], Ece Esin [3], İrem Bilgetekin[4], Umut Demirci[5], Çağlar Köseoğlu[6], Alper Topal[6], Haktan Bağış Erdem[1], Nuri Karadurmuş[6], Taha Bahsi[1]

1 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training And Research Hospital, Department Of Medical Genetics, Ankara, Turkey

2 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training And Research Hospital, Department Of Medical Oncology, Ankara, Turkey

3 Bayındır Söğütözü Hospital, Medical Oncology, Ankara, Turkey

4 Lösante Hospital, Medical Oncology

5 Memorial Ankara Hospital, Medical Oncology

6 Gülhane Training And Research Hospital, Medical Oncology

Objective: Hereditary cancer syndromes constitute 5-10% of all cancers. The development of next-generation sequencing technologies has made it possible to examine many hereditary cancer syndrome-causing genes in a single panel. This study's goal was to describe the prevalence and the variant spectrum using NGS in individuals who were thought to have a hereditary predisposition for cancer. Material and method: Analysis was performed for 1,254 who were thought to have a familial predisposition for cancer. We excluded 47 patients who were carrying BRCA variants in this study, for focusing on the rare gene mutations. Sequencing was performed using the Sophia Hereditary Cancer Solution v1.1 Panel and the Qiagen Large Hereditary Cancer Panel. The Illumina MiSeq system was used for the sequencing procedure. The software used for the data analyses was Sophia DDM and QIAGEN Clinical Insight (QCITM) Analyze. The resulting genomic changes were classified according to the current guidelines of ACMG/AMP. Results: Pathogenic/likely pathogenic variants were detected in 172 (13.7%) of 1,254 patients. After excluding the 47 BRCA-positive patients, among the remaining 126 patients; there were 60 (4.8%) breast cancer, 33 (2.6%) colorectal cancer, 9 (0.7%) ovarian cancer, 5 (0.4%) endometrium cancer, 5 (0.4%) stomach cancer, 3 (0.2%) prostate cancer patients. 11 of the patients were not affected at the time of testing but had an indication for hereditary cancer panel testing according to NCCN guidelines. The most altered genes were MUTYH in 27 (2.1%) patients, MMR genes (MLH1, MSH6, MSH, MSH2, PMS2 and EPCAM) in 26 (2%) patients, and ATM in 25 (2%) patients. We also examined the genotype-phenotype correlation in rare variants. Furthermore, clinically significant changes in two distinct genes were found in 8 patients. Additionally, we detected 11 novel variations. Conclusion: This study provided significant information regarding rare variants observed in the Turkish population because it was carried out with a large patient group. Personalized treatment options and genetic counseling for the patients are therefore made facilitated, and the clinical importance of multigene panel testing in hereditary cancer tendency is supported.

Keywords: hereditary cancer syndromes, multigene panel testing, next generation sequencing

S-082 Nonobstrüktif Azoospermide Mlh1 Varyantları ve İnfertiliteye Yatkınlık

Yasemin Ülger[1], Kaan Aydos[2], Timur Tuncalı[1]
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Erkek infertilitesi son zamanlarda kanser dahil çok sayıda komorbidite ile ilişkilendirilmiş olup genel erkek sağlığının bir göstergesi olarak ele alınmaya başlamıştır. Nonobstrüktif azoospermia (NOA) erkek infertilitesinin en şiddetli formudur. Hayvan ve insan çalışmaları yanlış eşleşme onarım defektlerinin matürasyon arresti (MA) ile karakterize NOA'da rol oynayabileceğini düşündürmektedir, nitekim MLH1 proteininin mayozdaki rolü model organizmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte MLH1'in nadir ve sık görülen varyantlarının MA ile karakterize NOA'da incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. YÖNTEM: Semen analizinde NOA, testis biyopsisinde MA saptanan ve karyotip analizleri ile Y mikrodelesyon testleri normal olan 42 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Yeni nesil dizileme ile 5'UTR, 3'UTR, ekzon ile ekzon-intron bileşkeleri incelenmiş ve saptanan varyantlar Sanger dizileme ile teyit edilmiştir. BULGULAR: 2 olguda heterozigot olarak MLH1(NM_000249.4):c.977T>C (p.Val326Ala) ve MLH1(NM_000249.4):c.1852_1853delinsGC (p.Lys618Ala) değişikliği saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre genetik varyant arama motoru kullanılarak sınıflandırma yapıldığında sırasıyla patojenik ve olası patojenik olarak değerlendirilmiştir. Varyantların alel frekansları Türkiye'den yayımlanmamış dış laboratuvar ekzom verisi ve genel popülasyon veri tabanlarına göre yüksek frekanstaydı ve bazı farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu iki varyant dışında saptanan bir promoter varyantı olan NC_000003.12:g.36993455G>A ile iki 3'UTR varyantı olan NC_000003.12:g.37050685C>T ve NC_000003.12:g.37050685CTT[1] varyantları dikkate değer bulunmuştur. SONUÇ: Bu varyantlar insanlarda MA ile karakterize NOA'da literatürde ilk kez bildirilmektedir. Onkoloji literatüründeki epidemiyolojik ve fonksiyonel çalışmalar bu varyantların patojenitesi yönünde çelişkili bulgular sunmaktadır. Bu çalışmada, saptanan varyantların NOA için Mendeliyen tek gen varyantları olarak değerlendirmesi yerine kişiselleştirilmiş tıp kapsamında infertilite ve kanser için yatkınlık veya risk faktörleri olarak ele alınması önerilmektedir. Nitekim NOA ile başvuran olguların değerlendirilmesinde Lynch sendromu spektrumunda yer alan kanserler açısından dikkatli olunması tarama ve erken tanı imkânı sunabilir. Bu çalışma büyük delesyon ve duplikasyonlar ile promoter hipermetilasyonunun değerlendirilememesi ve fonksiyonel çalışma içermemesi nedeniyle kısıtlı veri sunmakla birlikte ileri çalışmalara öncülük etme potansiyeli açısından değerlidir. Çalışma sonuçlarının gelecek araştırmalarla teyit edilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: kansere yatkınlık, erkek infertilitesi, matürasyon arresti, MLH1, nonobstrüktif azoospermia

S-083 Endometriyal Polip ve Miyoma Uterinin Endometriyumda Fertilite Ile İlişkili Genlere Etkisi

Gürkan Özbey[1], Abdullah Karaer[2], Yılmaz Çiğremiş[3]
1 Muş Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muş, Türkiye
2 İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd, Malatya, Türkiye
3 İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Abd, Malatya, Türkiye

Amaç: Endometriyal polipler hem gland hem de stroma içeren endometriyumun hiperplastik aşırı büyümeleridir. Bu lezyonların büyük çoğunluğu benignd ir. Polipler tek ya da çoklu lezyonlar halinde bulunabilirler, büyüklükleri milimetre boyutundan santimetrelerce büyüklüklere ulaşabilir, saplı veya sapsız olabilirler. Miyoma uteri, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen benign tümörüdür ve tüm yumuşak doku tümörleri içinde en sık görülenidir. Üreme çağındaki kadınların %20-30'unda görülür. Ancak miyomlar hormon bağımlı tümörlerdir. Embriyonel dönemde uterusun organogenezinde rol alan HOXA-10, menstrüel siklusta östrojen ve progesterona cevap olarak endometriyal gland ve stromadan eksprese edilir. Araştırmalar HOXA genlerinin embriyo implantasyonu için endometriyum reseptivitesini sağlayan gelişim sürecinde, endometriyum farklılaşması için gerekli transkripsiyon faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın amacı, endometriyal polip ve miyoma uteri tanısı alan hastalardan alınan endometriyum dokusunda infertilite ile ilişkili genlerin (HOXA10 ve prokinetisin gen ailesi) ekspresyon düzeylerini, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve bu genlerin fertilite üzerine etkisini araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya endometriyal polip tanısı alan 15 ve miyoma uteri tanısı alan 21 olmak üzere toplam 36 hasta ve 23 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hastalar transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundan endometriyal doku örnekleri menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında alındı. Reseptivite markerları olan prokinetisin 1 (PROK1), prokinetisin reseptör 1 (PROKR1), prokinetisin 2 (PROK2), prokinetisin reseptör 2 (PROKR2) ve HOXA10 genlerinin ekspresyon düzeyleri kantitatif real time reverse-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile analiz edildi. Bulgular: Endometriyal polip tanısı alan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında endometriyal polip tanısı alan hastaların endometriyum dokusunda PROKR1 ekspresyonunun istatistiksel anlamlı seviyede artığı gözlendi ($p<0,05$). Her iki grup arasında incelenen diğer genlerin ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Miyoma uteri tanısı alan hastalarda ise kontrol grubuna göre endometriyal PROKR1 seviyesinde istatistiksel anlamlı bir artışın, buna karşın PROK1, PROKR2, HOXA10 gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu saptandı. PROK2 gen ekspresyon düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sonuçlar: Miyoma uteri ve endometriyal polip hastalarının endometriyumunda HOXA10 ve prokinetisin gen ailesi ekspresyonundaki değişikler, bu hastalıkların infertilite ile olası ilişkilerinin bazı yönlerini açıklayabilir. HOX genlerinin embriyonik hayatta etkileri bilindiğinden endometriyum polipleri olan hastaların embriyogenezis esnasında gen ekspresyonu ileriki çalışmalarda değerlendirilmeli, endometriyal poliplerin genetik yatkınlığı incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Miyoma uteri, endometriyal polip, infertilite, gen ekspresyonu, HOXA-10, prokinetisin1, prokinetisin2, prokinetisin reseptör 1, prokinetisin reseptör 2.

S-084 Biallelic Mutations Of Nobox Gene Are Associtaed With Primary Ovarian Insufficiency

Esra Dirimtekin[1], Esra Arslan Ates[2]
1 Diagnosis Center Of Genetic Diseases, Marmara University Prof. Dr. Asaf Ataseven Hospital, Istanbul, Turkey
2 Istanbul University- Cerrahpasa,cerrahpasa School Of Medicine,department Of Medical Genetics,ıstanbul,turkey

Background:Primary amenorrhea is characterized as the failure to reach menarche by the ages of 15 or 16, despite sexual development that is normal, or the failure to reach menarche by the ages of 13 or 14, when sexual development is absent.Primary amenorrhea may be caused by genetic and anatomical factors.The newborn ovarian homeobox gene (NOBOX), which is located on chromosome 7q35 and mostly expressed in female human oocytes, encodes the homeobox transcriptional regulator. Early folliculogenesis is the critical period for NOBOX gene expression. Nobox gene disruption causes non-syndromic ovarian failure in female Murine models. Disruption of the mouse Nobox gene causes nonsyndromic ovarian failure in females,whereas males are unaffected. Method: The index cases were assessed via detailed anamnesis, pedigree analysis, physical examination, laboratory testing, and imaging techniques. CES was performed following the DNA isolation from peripheral blood cells. Result: A 30-year-old patient with primary amenorrhea was admitted to our department. Following an uneventful pregnancy, she was born to consanguineous parents. Her physical examination was normal,her hormone levels were as follows; FSH:63,22 ,LH:35.08, Prolaktin: 62,44.According to Pelvic MRI,uterus dimensions detected too small by age. A novel homozygous variant in NOBOX was detected in CES . Her parents and sister were heterozygous for the same variantion. Our other patient was 25 years old, absence of breast development until the age of 18, and primary amenorrhea .She was born to consanguineous parents. Uterus and right ovary were hypoplasic, according to suprapelvic ultrasonography. CES analysis revealed a novel (c.571G>T;p.(Glu191*)) and a previously reported variation (c.1078C>T (p.Arg360Ter)) in homozygous state in NOBOX gene in the patients respectively. Both variants were not present in population databases and our inhouse database. Conclusion: NOBOX gene encodes a transcriptional regulator known to have an important role in ovarian function. Heterozygous NOBOX gene mutations are a known cause of autosomal dominant hereditary premature ovarian failure. In this report we present autosomal recessive form of ovarian failure presenting with primary amenorrhea and hypoplasia of internal female genitalia caused by homozygous truncating variations in NOBOX gene in Turkish patients.

Anahtar Kelimeler: NOBOX,Primary amenorrhea

S-085 Otozomal Resesif Spinoserebellar Ataksi Sendromlarında Yeni Bir Aday Gen Olarak Mtcl1

Duygu Arıcan[1], Mert Pekerbaş[1], Çisil Çerçi Kubul[2], Sibğatullah Ali Orak[2], Muzaffer Polat[2], Ayça Aykut[1], Asude Durmaz[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Otozomal resesif spinoserebellar ataksiler (SCAR), serebellum veya omurilikte ilerleyici ve dejeneratif değişiklikler ile karakterize oldukça heterojen genetik hastalık grubudur. SCAR'dan sorumlu birçok gen ortaya çıkarılmış olup, bugüne kadar 61 ayrı otozomal resesif spinoserebellar ataksi sendromu ve aday gen tanımlanmıştır. 2018 yılında Krygier ve ark. homozigot frameshift MTCL1 mutasyonuna sahip spinoserebellar ataksili bir hasta bildirmiştir ve bu, insanlarda spinoserebellar ataksi ile MTCL1 arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki tek vakadır. Kliniğimizde anne babası arasında akraba evliliği olan 18 yaşında spinoserebellar ataksili bir kadın hastada, tüm ekzom dizileme (WES) analizi sonucunda MTCL1 geni üçüncü ekzonda homozigot stop kodon oluşturan p.Gln17Ter mutasyonu saptandı. Bu genin fonksiyon kaybının, farelerde Purkinje hücre dejenerasyonu ile spinoserebellar ataksi semptomlarına sebep olduğu bilinmektedir. Bu vaka, MTCL1'in otozomal resesif spinoserebellar ataksi sendromları için aday bir gen olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Spinoserebellar Ataksi, MTCL1, Genetik, Otozomal Resesif

S-086 A Python Tool For Filtering, Prioritizing, And Ranking The Detected Variants In Whole-Exome Sequencing In Rare Hereditary Disorders: Validation In 750 Wes Samples.

Masoud Edizadeh[1], Yavuz Sahin[1], Ismihan Merve Tekin [1]
1 Genoks Medical Genetics Center

Introduction: Rare variants in the human genome tend to associate with both rare hereditary genetic disorders and heritable complex traits. In general, comprehensively assessing the phenotypic effect of coding variants in exome sequencing (ES) has always been challenging. Several bioinformatic tools have been developed to enhance the accuracy of detecting likely-causal variants in ES. However, these tools have limitations depending on the implemented methodology. Methods: In this study, a comprehensive python tool named ILYOME was developed for filtering, prioritizing, classifying, and ranking the detected variants in ES. In the first step, a python class was written to implement ACMG guidelines and classify all of the variants automatically. Subsequently, Human Phenotype Ontology databases were used to interpret the patient's input phenotype and ranking variants according to phenotype score. In addition, protein-protein interaction databases such as STRING were used to create a vast protein network to identify any possible novel disease-causing genes. Finally, to measure the accuracy of the tool, 750 ES samples were analyzed by a medical genetics team and disease-causing variants were identified. Consequently, these samples were examined by ILYOME. Results: As a result, in 85.5% of samples, ILYOME ranked the previously identified variants among the first to five variants, 63.1% taking the first place in the ranking. In the remaining 14.5% samples, candidate variants were ranked between 6-20. In addition, our tool was able to report two novel genes which had previously been identified by variant interpreters and medical geneticists as potential novel genes in two families. Discussion: In conclusion, in this study, a python tool was designed to facilitate detecting causal variants in ES. The accuracy and sensitivity of the newly developed tool were examined in 750 samples and proved to be acceptable. However, parallel testing will continue until we reach 10000 samples. Shortly, a machine learning method will be added to the study and an online version of the software will be available for the public as a user-friendly website.

Anahtar Kelimeler: Bioinformatics, WES, rare disorders

S-087 Birden Fazla Etkilenmiş Olgu Bulunan Ailelerde Tüm Ekzom Dizileme Yönteminin Tanıdaki Etkinliği

Gülnihal Bulut[1], Güven Toksoy[1], Umut Altunoğlu[2], Gözde Tutku Turgut[1], Zehra Oya Uyguner[1], Seher Başaran[1], Birsen Karaman[3]
1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
3 İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Pediatrik Temel Bilimleri Ana Bilim Dalı

Nadir hastalıkların yaklaşık %80'inin genetik kökenli ve birçoğunun monogenik Mendel kalıtım modeli ile uyumlu olduğu bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar toplumun yaklaşık %8'inde genetik kökenli bir hastalığın yetişkinlik öncesi dönemde ortaya çıktığını göstermiştir. Klinik bulguların genetik etiyolojisi bilinen bir sendroma yönlendirdiği durumlarda hedefe yönelik genetik testler uygulanarak tanıya katkı sağlanmaktadır. Klinik bulgularla tanısal bir yaklaşım kurulamayan olgularda ise klasik genetik testler uygulanmaktadır. Ancak, tüm bu uygulamalara karşın olguların yaklaşık yarısına tanı konabilmektedir. Böyle durumlarda günümüzde 'reverse tanı' olarak adlandırılan testten tanıya ulaşım sağlayan yeni nesil dizi teknolojilerinden yararlanılmaktadır. Bu tip teknolojilerin pratikte en sık kullanılanı tüm ekzom dizileme (TED)'dir. TED ile konjenital genetik hastalıkların yaklaşık %30'una tanı konabilmektedir. Özellikle Mendel hastalıkları ile ilişkili patojenik varyantların ~%85'i ekzon veya ekzon-intron birleşme bölgelerinde bulunduğundan, TED yöntemi tek gen hastalıklarına neden olan mutasyonların tespit edilmesinde olduğu kadar hastalıklara yatkınlık oluşturan SNP'lerin tespitinde de önemli bir seçenek oluşturmaktadır. Çeşitli kalıtım modellerinde hastalığa neden olan genlerde bilinenlerin yanısıra yeni varyasyonları tespit etmek için de TED'nin hem klinik hem de hastalık ilişkili yeni gen araştırmalarına katkısını gösterilmiştir. Bu tekniğin diğer bir katkısı klinik olarak etkilenmiş kişinin ebeveynleri ve/veya ailedeki diğer etkilenmiş bireylerle birlikte çalışarak (trio analizler) ortak allellerden yola çıkılarak patojenik varyantların tespit edilebilmesine olanak sağlamasıdır. Çeşitli olgu sunumları ve küçük çalışmalar, özellikle atipik bir fenotip veya poligenik bir hastalık gibi tanıyı zorlaştıran durumlarda, TED'nin klinik yararını göstermiştir. Bu çalışmada, İ.Ü., İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniğine benzer klinik bulgulara sahip 2 veya daha fazla etkilenmiş olgu bulunan, bilinen bir sendromla uyumlu olmayan 3 aileden 3 indeks olgu ve 5 aile bireyin TED analiz sonuçları sunulmaktadır. İndeks olgularda klinik bulgularıyla olası ilişkili dört farklı gende (CCDC88C, FLNA, RP1L1, NUP188) dört farklı varyant saptandı. Sanger dizileme yöntemiyle doğrulanan ve aile çalışmaları yapılan bu varyantlardan ikisi daha önce bildirilmemiş yeni (FLNA'da c.1829-1G>T (p.(?)) ve NUP188'de c.124C>T (p.Arg42Ter), ikisi ise daha önce bildirilmiş olan (CCDC88C'de c.1915C>T (p.Arg639Ter) ve RP1L1'de c.455G>A (p.Arg152Gln) varyantlarıydı. Çalışmamızın çıktılarının 'yöntemden tanıya' giden yolda yaklaşımsal aşamaları sunması, tanıları kesinleşen ailelere genetik danışma verilmesi ve hastalığı önleyici stratejiler konusunda bilgilendirilmeleri bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: mendelyen hastalıklar, tüm ekzom dizileme, yeni nesil dizileme

S-088 Kurum-Içi "In-House" Genetik Veritabanında Acmg Tarafından Önerilen Taşıyıcılık Taraması Genlerinin ve Raporlanması Önerilen Ikincil Bulguların Incelenmesi

Durmuş Durmaz[1], Çağrı Güleç[1], Volkan Karaman[1], Güven Toksoy[1], Gözde Yeşil[1]
1 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Yeni nesil dizileme (YND) yöntemi genetik hastalıkların tanısında günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte potansiyel hastalıkların tedavi ve yönetiminde de önemli katkılar sağlamaktadır. Belirli bir toplumda YND veri setlerinden oluşturulmuş veri tabanları popülasyona özgü genetik varyasyonlar hakkında tahminler sağlamakta ve patojenik varyant taşıyıcı sıklığının doğru bir şekilde saptanmasında önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Popülasyon frekansı için uluslararası birçok açık erişim veri bankası bulunsa da her popülasyon için bir genomik varyant kataloğuna ve varyant frekans tahminlerine ihtiyaç vardır. Ancak Türk popülasyonuna özgü geniş çaplı veri tabanı sayısı oldukça sınırlıdır. Kişiselleştirilmiş tıp çağına girdiğimiz düşünüldüğünde genetik varyasyon bilgisine klinik uygulamalarda daha çok ihtiyaç duyulacağı açıktır. Bu çalışmada tüm/klinik ekzom dizileme (TED-KED) verileriyle oluşturulan veri tabanımız "ITF_GENdb" kullanılarak ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) tarafından varyant taşıyıcılığı taramasında ve rastlantısal saptanan patojenik varyantların raporlanmasında önerilen genlerdeki varyant frekanslarının incelenmesi amaçlanmıştır. Gereç-Yöntem: Çalışmamızda İTF Tıbbi Genetik AD. Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran 170 indeks olgunun TED-KED ile elde edilen verileri ile (toplam 816.344 SNP ve indel varyant) in-house bir veri tabanı oluşturulmuştur. Elde edilen veri setindeki gen varyantları açık bilgi bankaları ve hastalık bilgi bankaları ile anote edilmiş sonrasında patojenik/muhtemel patojenik (P/MP) varyantlar filtrelenmiştir. Bulgular: ACMG'nin otozomal resesif (OR) ve X'e-bağlı genetik hastalıkların taramasında önerdiği 113 gen değerlendirildiğinde tanı konulan hastalıkların dışında 61 olguda bir gende, 48 olguda iki gende, 21 olguda üç gende, 8 olguda dört gende ve 5 olguda beş gende P/MP varyant taşıyıcılığı saptanmıştır. Ayrıca beş olgunun bir otozomal resesif hastalık için homozigot, 1 olgunun ise bir X'e bağlı hastalık için hemizigot P/MP varyant taşıdığı saptanmıştır. Rastlantısal patojenik varyantların raporlanmasında ACMG'nin önerdiği güncel ikincil bulgular listesindeki (SF-3.1) toplam 78 gen değerlendirildiğinde 35 olguda en az bir P/MP varyant saptanmıştır. Sonuç: Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde resesif hastalıklar için taşıyıcılık taraması önemlidir. Genomik veri tabanlarında saklanacak varyantların frekans bilgileri, hastalıkların hem genetik tanı hem de genetik danışmanlık sürecinde fayda sağlayacaktır. Aynı zamanda, kişiselleştirilmiş tıp ve koruyucu sağlık uygulamalarında varyant bilgilerinin kullanımı sağlık hizmeti kapsamını da genişletecektir. ITF_GENdb'ye eklenecek yeni olgularla birlikte Türk toplumu genetik varyasyonunu daha doğru yansıtan güvenilir bir örneklem oluşturulması ve bu çalışmanın ulusal genetik veri tabanına katkı sağlaması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni nesil dizileme, kurum-içi veritabanı, taşıyıcılık taraması, ikincil bulgular, populasyon genetiği, kişiselleştirilmiş tıp

S-089 Ekzom Sekanslama Verilerinde Saptanan Ikincil Bulguların Değerlendirilmesi

Hasan Baş[1], Aysel Tekmenüray-Ünal[1], Zeynep Esener[1]
1 Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Genetik biliminin ve insan genetik materyalinin incelenmesini sağlayan teknolojik gelişmelerin hızlı ilerleyişi tıp camiasında büyük bir ihtiyaca çözüm üretmiş ve dünyanın büyük bir bölümünde ekzom sekanslama yöntemleri kalıtsal hastalıkların tanısına gitmede en önde gelen yöntemlerden olmuştur. Ekzom sekanslama sayesinde olguların klinik değerlendirmelerinde şüphe oluşturan hastalık gruplarına tanı sağlanabilirken, bu büyük veri setinin değerlendirilmesi sırasında kimi zaman olgunun fenotipine yansımamış, ancak tıbbi öneme sahip olabilen ikincil bulgulara denk gelinebilmektedir. Bu ikincil bulguların nasıl değerlendirilmesi gerektiği hem bilimsel hem etik tartışmalara yol açmış ve saptanan ikincil bulguların niteliği bu tartışmalara yön vermekte bilim insanlarına yardımcı olmuştur. Bu amaçla, merkezimizde tüm ekzom sekanslama (WES) veya klinik ekzom sekanslama (CES) planlanan olguların ikincil bulguları bu çalışmamızda derlenmiştir. Yöntem: Çalışmamıza kalıtsal hastalık şüphesiyle 19'u CES, 97'si WES ile değerlendirilen 126 farklı çekirdek aileden olgunun ekzom sekanslama verisi dahil edilmiştir. Olgularda tespit edilen varyantlar "American College of Medical Genetics and Genomics" (ACMG)'nin standartlarına göre sınıflandırılmış ve sadece patojenik (P) ya da olası patojenik (OP) olarak tespit edilen varyantlar derlenmiştir. Saptanan varyantlar 1- ACMG'nin ikincil bulguları raporlama kılavuzu v3.1'de önerilenler, 2- Resesif hastalıklar açısından taşıyıcılığa yol açması beklenenler ve 3-Başvuru değerlendirmesinde bilinmeyen klinik bulgulara yol açabilecekler olarak 3 grupta değerlendirilmiştir. HBB ve MEFV genlerindeki gibi hem resesif hem dominant formda kliniğe yol açabilen varyantlar birden fazla grupta incelenmiştir. Bulgular: Olguların %4'ünde ACMG ikincil bulgular v3.1 önerilerine uygun, %91.3'ünde resesif hastalıklarda taşıyıcılığa yol açması beklenen, %37.3'ünde ise başvuru değerlendirmesinde bilinmeyen klinik bulgulara yol açabilecek P/OP varyantlar tespit edilmiştir. İleri incelemelerde olguların ortalama 2.2 (min:0, max:7) resesif hastalık açısından taşıyıcı oldukları ve monoallelik P/OP varyantlarına en sık rastlanılan genlerin sırasıyla CD36 (%7.1), MEFV (%6.3) ve PAH (%5.6) olduğu saptanmıştır. Başvuru değerlendirmesinde bilinmeyen klinik bulgulara yol açabilecek P/OP varyantlar ise en sık G6PD (%7.9) ve MEFV (%6.3) genlerinde tespit edilmiştir. Tartışma: Çalışmamız sonucunda toplumumuzda taşıyıcılık oranı en yüksek olan hastalıkların diğer toplumlardan farklılık gösterdiği ve özellikle ulusal yenidoğan tarama programlarında da yer alan bir grup hastalığın taşıyıcılığının ekzom sekanslama verilerinde ikincil bulgu olarak sıkça saptandığı görülmüştür. Ayrıca erken dönem tanı ve tedavisi ileri yaşlarda gelişebilecek morbidite ve mortalitelerin önüne geçilmesi için önem taşıyan FMF gibi sık hastalıkların da ekzom sekanslama ile fark edilebileceği görülmüş, MEFV varyantlarının ikincil bulgularda raporlanmasının uluslararası kılavuzlarca önerilmesinin toplum sağlığına büyük fayda sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: WES; CES; ikincil bulgular; taşıyıcılık

S-090 Nadir Hastalıklarda Tüm Ekzom Dizilemenin Güncel Literatür Ile Yeniden Analizi ve Varyantların Yeniden Yorumlanmasının Önemi

Lamiya Aliyeva Cavit[1], Hanifenur Mancılar[2], Ahmet Yeşilyurt[2]
1 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi
2 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Labgen

Amaç: Tüm ekzom dizilemenin (WES) tanı koyma başarısı nadir hastalıklarda tanı koyma oranı %30 ila %80 arasında değişir. Tanı konmamış hastalarımızın retrospektif olarak yeniden değerlendirilmesi ile tanı veriminin incelenmesi. Metod: Çalışmamızda Nisan 2020 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında laboratuvarımıza yeniden değerlendirme için başvuran 29 vakanın WES verileri güncel literatür bilgileri ile yeniden değerlendirilmiştir. Güncel klinik bulgular, güncel sınıflandırma kılavuzu ve güncel literatür ve veri tabanları kullanılarak yeniden analiz ve varyantların yeniden yorumlanması yapıldı. Bulgular: Yeniden değerlendirilme yapılan 29 olgudan ilk analizi negatif raporlanan 7 olgu ve klinik önemi belirsiz (VUS) varyant raporlanan 3 olgunun yeniden analiz ve varyant sınıflandırılması yapıldığında pozitif olarak raporlandı ve genetik tanı aldı. VUS varyant olarak raporlanan 5 olgunun varyantların yeniden yorumlanması ve güncel literatür bilgileri ile yeniden değerlendirilmesi sonucu negatif olarak raporlandı. Negatif olarak raporlanan 14 olgunun yeniden analiz sonucu değişmedi, bu hastalara 6-12 ay sonra yeniden değerlendirilme veya tüm genom dizi analizi önerildi. Sonuç: Güncellenen veri tabanları, kullanılan yazılım sistemleri ve varyantların yeniden yorumlanması, nadir hastalıklarda hastalarda tanı performansını artırabilir. En son moleküler genetik ve güncel literatür bilgileri uygulayarak tanı konmamış hastaların teşhisinin konulmasında katkıda bulunur.

Anahtar Kelimeler: Tüm ekzom dizileme, yeniden değerlendirme, nadir hastalıklar

S-091 Application Of Whole Exome Sequencing For Parents Who Have Infant With Birth Defects

Özgür Balasar[1], Müşerref Başdemirci[1]
1 Konya Şehir Hastanesi

Whole exome sequencing (WES) is an increasingly popular method for identifying diseases with genetic heterogeneity. Determining the genetic etiology underlying rare diseases with WES is very important in terms of preventive medicine, as well as laying the groundwork for the development of disease-specific treatments. The most important points in analyzing WES data are to have information about the clinical findings, physical examination findings, laboratory and radiological findings of the undiagnosed patient. Here we analyzed the WES of two families with perinatal losses (fetal loss and newborn death). The first family with consanguineous marriages (first-degree cousin marriage) had no living children. Meckel-Gruber syndrome was suspected in the first pregnancy due to encephalocele, postaxial polydactyly of both the hands and feet, bilateral polycystic kidneys, septal cystic lesions in liver, cloverleaf appearance in skull bones and flexion deformity in extremities in fetus and terminated at 18 weeks. In the second pregnancy of the family, the female infant with similar findings was stillborn. No genetic analysis was performed on the infants. The karyotype analysis of the parents was normal. Novel heterozygous pathogenic variant c.2681delA (p.Q894Hfs*12) was detected in the CC2D2A (NM_001080522.2) gene in both of the parents in the WES study. So they were found to be carriers of Meckel syndrome 6. The other family with consanguineous marriages (first-degree cousin marriage) had recurrent pregnancy losses, two infants who died during the perinatal period, and a healthy child. The infants who died had hydrocephalus, anencephaly, meningomyelocele, postaxial polydactyly of both the hands and feet, cleft lip and anophthalmia. Chromosome and microarray results from one of the infants who died were normal. In addition, the karyotype analysis of the parents was also normal. In the WES study, heterozygous pathogenic variant c.772C>T (p.Q258*) was detected in the RPGRIP1L (NM_001127897.4) gene in both of the parents. So they were found to be carriers of Meckel syndrome 5. Families were given genetic counseling and referred to preimplantation genetic diagnosis. Although WES is not recommended for the research of the parents before the patient is diagnosed; in cases where genetic research of the infant with birth defects is not done or there is no patient's DNA, a disease with genetic heterogeneity is suspected in the fetus, and the parents are consanguineous, performing WES will be beneficial for future pregnancies of the family.

Keywords: WES, Meckel syndrome, Prenatal

S-092 Nadir Görülen Pebat Sendromunda Tanıyı Zorlaştıran Klinik Çeşitlilik: Farklı Kliniğe Sahip 3 Olgu Üzerinden Genotip Fenotip Korelasyonu

Sinan Akbaş[1], Büşra Aynekin[2], Kübra Ateş[3], Ayten Güleç[4], Hüseyin Per[5], Gülsüm Gümüş[6], Çağrı Güleç[1], Zehra Oya Uyguner[1], Gözde Yeşil Sayın[1]
1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 University College London, Institute Of Neurology, London, United Kingdom
3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
4 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
5 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
6 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş: Beyin atrofisi ve ince korpus kallosum ile giden Erken başlangıçlı, progresif ensefalopati (PEBAT) sendromu; infantil başlangıçlı, psikomotor gelişim geriliği, konuşmanın ağır etkilendiği zihinsel yetersizlik ve epilepsi ile karakterize otozomal resesif kalıtımlı nadir bir nörogelişimsel bozukluktur. Spastisite ve hipotoniye bağlı olarak çoğu hasta yürüme yeteneğini kazanamamaktadır. Kranial görüntülemede hipomyelinizasyon, serebral ve serebellar atrofi, ince korpus kallosum bulguları hastalığı tanımlayıcı özelliktedir. Mikrosefalinin de eşlik ettiği bulgular progresif karakterde olup nörodejeneratif bir süreci gösterir. 2016 yılında Flex ve Miyake tarafından sendromun klinik özellikleri ve moleküler etiyopatogenezinden sorumlu genin mikrotübül fonksiyonlarında görevli tübülin spesifik şaperon D (TBCD) proteinini kodlayan TBCD geni olduğu tespit edilmiştir. TBCD'deki fonksiyon kaybettiren mutasyonların mikrotübül ağını bozarak anormal trafiğe yol açtığı gösterilmiştir. Literatürde günümüze kadar PEBAT sendromu tanılı 55 olgu bildirilmiştir. 2019 yılında Tian ve ark. sendromda bilinen ağır klinik seyrin aksine hafif fenotipe sahip 2 olgu ile olası klinik heterojeniteyi göstermiştir. Çalışmamızda, fenotipik spektrumun her iki ucunda bulunan 3 olgunun klinik ve moleküler bulguları ile literatürdeki olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Materyal Metod: Olgular: Olgu 1-2: Postnatal mikrosefali, gelişim basamaklarında gerilik, zihinsel yetersizlik, spastisite, serebral ve serebellar atrofi, ince korpus kallozum, artrogripoz ve skolyoz bulguları olan 19 yaşındaki erkek olgu ve 17 yaşındaki benzer etkilenmiş kız kardeşinde tüm ekzom dizileme (TED) analizinde TBCD (NM_005993.5) geninde homozigot c.2314C>T (p. Arg772Cys, rs181969865) varyantı saptandı. Olgu 3: 6 yaş 2 aylık kız olguda epilepsi ve nöromotor gelişim basamaklarını kazanmada gecikme bulgularıyla yapılan TED testinin yeniden analizinde TBCD geninde homozigot c.230A>G (p. His77Arg, rs1409600874) varyantı saptandı. Sanger dizileme yöntemi ile olgumuzda konfirme edilen varyantın ebeveynlerinin de bu mutasyon için heterozigot olduğu gösterildi. Sonuç: PEBAT sendromu; nöbet, santral sinir sistemi bulguları ve psikomotor gelişim geriliği bulunan olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir nörogelişimsel bozukluktur. Aynı aileden 2 olgumuzda literatürde bildirilen vakalara benzer şekilde santral sinir sistemi bulguları, nöbetler, regresyon gibi ağır bir fenotip mevcuttu. Daha önce ağır kliniğe sahip bir Türk hastada bildirilmiş homozigot varyantın saptandığı olgumuzda ise epilepsi ve konuşma problemi haricinde sendromda sık olarak gözlenen bulgular izlenmedi, santral sinir sistemi görüntülemelerinde ise yalnızca 3. ve lateral ventriküllerde hafif dilatasyon mevcuttu. Bu çalışma aynı mutasyona sahip PEBAT olgularında bile klinik çeşitliliğin görülebildiğini ve nadir hastalıkların tanısında mevcut verilerin yeniden analizinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: PEBAT sendromu, TBCD geni, Epilepsi, Nöromotor gerilik, Nadir Hastalıklar

S-093 Homozigot Polg2 Mutasyonu Saptanan Progresif External Oftalmopleji Hastası: Literatürdeki İlk Olgu

Mine Urfalı[1], Gönül Akdağ[2]
1 Ksbü Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad
2 Ksbü Tıp Fakültesi, Nöroloji Ad

GİRİŞ Progresif external oftalmopleji; pitozis ve göz hareketlerinde kısıtlılık ile karakterize mitokontriyal hastalıklarda karşımıza çıkan bir miyopatidir. Günümüzde mitokondriyal DNA delesyonu ile birlikte olan progresif external oftalmopleji için POLG, POLG2, RNASEH1, TOP3A, TK2 TWNK, DNA2, DGUOK, SLC25A4, RRM2B genleri ile ilişkili otozomal resesif ve otozomal dominant fenotipler tanımlanmıştır. Progresif external oftalmopleji hastalarında, POLG2 geniyle ilişkili otozomal dominant kalıtım tanımlanmış iken otozomal resesif kalıtıma ilişkili olgu bildirilmemiştir. POLG2 homozigot mutasyonlarıyla ilişkili diğer fenotipler Mitokondriyal DNA Deplesyon sendromu 16 ve 16B tanımlanmıştır. Bizde homozigot POLG2 mutasyonu saptanan Mitokontriyal DNA delesyonu ile birlikte olan Progresif External Oftalmopleji tip 4(MIM;610131) hastasını sunmayı amaçladık. OLGU 38 yaşında olan bayan hasta, 5-6 yıl önce başlayan pitozis ve 1 yıl önce başlayan kas güçsüzlüğü ve çabuk yorulma şikayetiyle nöroloji polikliniğinden mitokondriyal miyopati nedeniyle tarafımıza refere edildi. Öyküsünden anne baba arasında akrabalık olduğu, erkek kardeşte de benzer şikayetlerin olduğu, sağlıklı bir kız kardeşinin olduğu öğrenildi. EMG'si kronik miyopatik süreç ile uyumlu gelen, asetilkolinreseptör antikorları negatif bulunan, karaciğer AST, ALT enzimleri ve kreatin kinazı normal olan, göz dibi muayenesi ve kardiyolojik muayenesi normal saptanan hastaya mitokondriyal DNA dizi analizi yapıldı. Mitokondriyal DNA analizi normal bulunan hastaya tüm exom dizi analizi çalışması yapıldı. Tüm exom dizi analizinde POLG2 geninde c.1404A>G (p.Ile468Met) mutasyonu homozigot olarak saptantı. Veritabanlarında VUS olarak değerlendirilen bu mutasyon anne ve babada heterozigot, hasta kardeşte homozigot olup sağlıklı kardeşte saptanmamıştır. GenomAD taramalarında bu varyasyon saptanmamıştır. Hastaya yapılan kas biyopsisinde; SDH ve COX boyamalarında regged blue lifler ve COX negatif lifler görülmüş. Sonuç olarak mitokondriyal miyopati ile uyumlu gelmiştir. TARTIŞMA POLG2 proteini mitokondriyal DNA'nın sentezlenmesinde görev alan bir enzim olup, bu proteindeki mutasyonlar mitokondriyal DNA (mtDNA) sentezinde aksaklıklara ve delesyonlara neden olmaktadır. Hastalarda, kas biyopsisinde mtDNA delesyonları, azalmış Sitokrom C oksidaz aktivitesi, serumda ise artmış laktat gözlenmektedir. Patojenik heterozigot POLG2 mutasyonları Mitokontriyal DNA Delesyonu ile birlikte olan Progresive External Oftalmopleji tip 4(MIM;610131)ile ilişkilendirilmiştir. Hastamızın kliniği bu fenotip ile birebir uyumluyken, veritabanlarında VUS olarak bildirilen ve hastadave hasta diğer kardeşte homozigot olarak saptanan bu mutasyonun yeni bir otozomal resesif fenotip olabileceği düşünülmüştür. Patojenik homozigot POLG2 mutasyonlarında görülen Mitokondriyal DNA Deplesyon Sendromu tip 16 ve 16B ile hastamızın gözdibi muayenesinin normal olması ,karaciğer enzimlerinin normal olması, ataksi ve polinöropati gibi bulgularının olması sebebiyle kliniği örtüşmemektedir.

Anahtar Kelimeler: POLG2, PEO, mitokondriyal miyopati

S-094 Extending The Genetic Spectrum Of Coffin Siris Syndrome: Two Novel Variants In Arid1B And One Novel Variant In Arid2 Gene

Müşerref Başdemirci[1], Özgür Balasar[1]
1 Konya Şehir Hastanesi,genetik Hastalıklar Değerlendirme

Coffin-Siris syndrome (CSS) is a rare congenital syndrome characterized by intellectual deficit, coarse facial features, sparse scalp hair, hypertrichosis, and hypo/aplastic digital nails and phalanges. Congenital anomalies can include malformations of the cardiac, genitourinary, gastrointestinal, and/or central nervous systems. Pathogenic variants in a number of different genes have been described but the underlying molecular cause remains unknown in approximately 40% of patients with CSS. ARID1B gene is most commonly associated with CSS but ARID2 gene mutations have been reported in only 17 cases with CSS. A number of genotype-phenotype correlations have been conducted in individuals with molecularly confirmed CSS Here we describe 3 unrelated individuals, 2 with novel different variants in ARID1B gene and 1 with novel variant in ARID2 gene. A 3-year-and-5-month-old boy and a 1-year-and-4-month-old female patient were referred for agenesis of corpus callosum. Whole exome sequencing revealed a novel heterozygous c.4687_4688insC pathogenic variant in the ARID1B gene in patient 1 and a novel heterozygous c.2287-2A>G pathogenic variant in patient 2. A 11 year old boy presented with spesific learning disability, dyslexia and distinctive facial features. A novel heterozygous c.4425delC pathogenic variant in ARID2 gene was detected by whole exome sequencing. Chromosome and microarray analysis of 3 patients before exome sequencing were normal. All three variants have not been previously reported in CSS. Our case series contribute to expansion the spectrum of pathogenic variants in ARID1B and ARID2 genes. Furthermore our observations indicate that pathogenic variants in different genes associated with CSS could have variable phenotypes.

Keywords: Coffin Siris Syndrome, ARID1B, ARID2, novel variant

S-095 İntronik Bir Varyantın Sınıflandırmasında Segregasyon Analizi: Vaka Sunumu

Kübra Metli[1], Betül Okur[2], Mahmut Selman Yıldırım[2], Ayşe Gül Zamani[2]
1 Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Giriş: Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), ektodermal displazilerin en yaygın formu olup; hipotrikozis, hipohidrozis ve hipodonti ile karakterizedir. HED kliniğine neden olan birden fazla gen tespit edilmiş olmasına rağmen X'e bağlı resesif kalıtılan EDA genindeki patojenik varyantlar HED'in en sık sebebidir. Yöntem: Vakamızda, 10 aylık erkek hasta sık enfeksiyon nedeni ile Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilmişti. Fizik muayenesinde hipotrikozis, hipohidrozis, frontal belirginlik ve periorbital kırışıklık saptandı. Aile öyküsü araştırıldığında ebeveynler arasında akrabalık yoktu, fakat hastanın annesinin 3 erkek kardeşinde HED kliniğini düşündüren bilgiler alındı. Bu bulgular doğrultusunda SKIN DISORDERS gen paneli NGS tekniği ile çalışıldı. Bulgular: Yapılan analizler sonrası EDA geni 4. intronda yer alan c.707-13 varyantı hemizigot genotipte tespit edildi. Saptanan varyant veritabanlarında klinik önemi belirsiz (VUS) olarak sınıflandırılmaktaydı. Segregasyon analizi amacıyla hastanın annesi, büyükannesi ve annesinin erkek kardeşlerinde mevcut varyant araştırıldı. HED kliniği olan 3 dayıda hemizigot, anne ve büyükannede heterozigot hastamızda saptanan varyanta rastlandı. Sağlıklı olan dayıda ise bahsi geçen varyanta rastlanmadı. Hastada saptadığımız VUS varyant, ACMG'nin PP1 kriteri uygulanarak muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı. Sonuç: Vakamızda, intronik bölgede bulunan ve populasyon frekansı düşük olduğu için vus olarak sınıflanan bir varyant saptanmış idi. İntronik varyantların benign olarak kabul edilme olasılığı yüksektir. Aile öyküsü tipik olan hastamızda segregasyon analizinden faydalanılarak varyant sınıflandırması yapılmış ve genotip-fenotip ilişkisinin, aile öyküsü ve segregasyonun varyant sınıflandırmasına katkısını vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Segregasyon, EDA, ektodermal displazi

S-096 Alphafold İle Hepsidin-Ferroportin Kompleksinin Üç Boyutlu Analizi

Zeynal Sütkurt[1], Büşra Göksel Tulgar[1], Deniz Esin[1], Özkan Bağcı[1], Ebru Marzioğlu Özdemir[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üiversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

AlphaFold Google'ın geliştirdiği yapay zekâ aracılı güncel bir protein yapısı tahmin aracıdır. UniProt'ta yaklaşık 220 milyon protein sekansı bulunmasına rağmen RCSB Protein Database'de (PDB) sadece 195.000 üç boyutlu protein yapısı bulunur ve insanda bulunan proteinlerinin sadece %17'si deneysel olarak tanımlanmıştır. Üç boyutlu protein yapısını yapay zekâ araçları ile tahmin etmek için eğitilen Alphafold2, Protein Yapısı Tahmini Kritik Değerlendirmesinde (CASP14) 2.8 Å rmsd'luk en yakın rakibine göre 0.96 Å rmsd medyan omurga ağırlığı ile deneysel tahmin araçlarına göre çok daha iyi bir performans gösterdi. Alphafold, bu tahminini evrimsel olarak ilişkili benzer sekansları ve homolog yapıların üç boyutlu atom koordinatlarını nöronal ağ mimarileri ve derin öğrenme yöntemlerini kullanarak yapar. Alphafold'un geleneksel deneysel tahmin araçlarına (X-ışın kristalografisi, NMR ve Cryo-EM) göre en büyük avantajı yıllar sürebilecek protein tahminini çok kısa sürede ve düşük maliyetle yapmasıdır. Kompleks proteinlerin üç boyutlu yapı tahmini, gelecekte karmaşık biyomoleküllerin kimyasal davranış paternlerinin anlamak, ilaç ve antikor tasarımı için umut vaat etmektedir. Ek olarak, Oxford Nanopore gibi üçüncü nesil sekans dizileme yöntemlerine benzer şekilde yakın gelecekte yapay olarak üretilen iskele por proteinlerinin tanısal açıdan önemli olacağını düşünüyoruz. Serum demir seviyesi hepatik hepsidin hormonunun, memelilerde demir taşıyıcısı olan ferroportin transport proteinine etkisiyle sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hepsidin bunu ferroportinde konformasyonel değişikliğine ve bunun sonucunda internalizasyonu ve degradasyonu etkileyerek ve bundan dolayı demirin emilimini düzenler. Bu ve benzeri komplekslerin moleküler dinamiğini anlamak sadece hastalıklara neden olan mutasyonların etkilerini anlamanın yanısıra, tedavi için gelecekte hedefe yönelik üretilecek yapay biyolojik moleküller için de önemli olduğunu düşünüyoruz.Bu sunumda daha önceden PDB'de 3 boyutlu yapısı deneysel olarak modellenmiş olan Hepsidin-Ferroportin kompleksinin(Uniprot ID: 6WIK) Alphafold ile ilk defa hesaplamalı üç boyutlu analizini anlatmak istiyoruz. Analizler Google'ın Colabfold Python web tabanlı yazılım programı ile yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Alphafold, 3D, Ferroportin, Hepsidin

S-097 Covid-19 Tanisi Alan Hastalarda Hastalik Şiddetinde Enos -789 C/t Gen Polimorfizminin Olasi Rolü

Nejmiye Akkuş[1], Nihan Bozkurt[2], Figen Güzelgül[3], Kübra Şahin[2], Sadegül Şavkın[2]
1 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, Tokat
2 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ad, Tokat
3 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ad, Tokat

Amaç: 2019'dan bu yana tüm dünyada yaygınlaşan COVID-19'a SARS-CoV-2 virüsü neden olmaktadır. Ana hücre içi antiviral savunmada önemli rol oynayan nitrik oksitin (NO), SARS-CoV-2 dahil olmak üzere çok çeşitli virüsleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) türevi NO'nun yetersiz üretimi, vasküler bütünlüğün bozulmasına yol açabilen endotelyal hücre (EC) işlev bozukluğunun önemli bir nedenidir. Altta yatan endotelyal disfonksiyonu olan hastalıklarla artan ölüm riski, endotelyal NOS kaynaklı nitrik oksidin ana savunma mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Virüs konakçı hücrenin endotel disfonksiyonuna sebep olarak tüm organları etkilediğinden hastalarda ağır sonuçlara neden olmaktadır. Yaşlılık, hipertansiyon ve diabetes mellitusa bağlı COVID-19 mortalitesi için olası risk faktörlerinin tümü, önceden var olan endotel disfonksiyonu ile karakterizedir. Yapılan bu çalışmada; eNOS -789 C/T gen polimorfizminin (rs) covid-19 hastalık seyrinde olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya Tokat Devlet Hastanesine başvuran covid-19 (RT-PCR sonucu + gelen) tanısı alan toplam 109 hasta dahil edildi. Hasta grupları 41 hafif seyirli (27 kadın; 14 erkek), 52 yoğun bakım ihtiyacı olan (30 kadın; 22 erkek) ve 16 orta seyirli servis hastası (8 kadın; 8 erkek) olarak gruplandırıldı. Çalışma gruplarından alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile gen polimorfizminin allel tipleri belirlendi. Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Covid-19 hasta ve kontrol gruplarında e-NOS -789 C/T gen polimorfizminin dağılımı chi-square testi ile karşılaştırıldı. p değerinin $\leq 0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre eNOS -789 C/T gen polimorfizmi ile covid-19 tanısı alan hasta gruplarında hastalık şiddeti açısından aralarında genotip dağılımı ve allel sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,132$). Bu sonuçlar ışığında; e-NOS -789 C/T gen polimorfizminin covid-19 hastalık şiddetinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildi. Ancak bu sonuçların daha büyük örneklem grupları ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, eNOS, gen polimorfizmi

S-098 Sekans Verilerinin Hızlı Analizi İçin Yapay Zeka Tabanlı Sistemin Geliştirilmesi

Celaleddin Şanlıoğlu[1], Huseyn Babayev[2], Ali Şahin [2], Fatıma Hacer Kurtoğlu[3], Mohsen Lorghaba[4], Ebru Marizoğlu Özdemir[5], Hüsamettin Vatansev[6]
1 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
2 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
3 Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hücresel ve Moleküler Tıp Bölümü
4 Silicosome Biyoteknoloji, Innube Laboratuvarı
5 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
6 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Genetik hastalıkların tanısı için sıklıkla kullanılan bir yöntem olan sekanslama sistemleri sonucu okuma kütüphanelerinden FASTQ dosya formatı elde edilir. FASTQ formatı, bir biyolojik sekansı (genellikle nükleotid sekansı) ve okuma yapılırken okuma kalitesini içeren dataları depolamak için metne dayalı bir formattır. FASTQ formatı data olarak DNA sekanslarını içermektedir. FASTQ formatından varyant tespiti için öncelikle mapping/alignment algoritmaları kullanılarak SAM formatında dosya elde edilir. Daha sonra SAM dosyasından samtools ile BAM dosyası elde edilebilir. BAM dosyasının alignment/cleanup aşamasından sonra VCF formatı elde edilir. VCF formatı ile varyantın genomik lokalizasyonu ve etkileri analiz edilir. FASTQ dosya formatının analiz prosesi oldukça uzun bir süreç olduğu için klinisyenlerin acil vakalarda karar vermesinin zorlaşması, özellikle onkolojik vakalarda tedavi rejimine bağlı tedavinin başlamasının uzaması, primer immün yetemezliklerde tanıların gecikmesi gibi çeşitli problemlere sebep olmaktadır. Çalışmamızda doğrudan FASTQ dosyasının k-mer sinyal haritasına dönüştürüp doğrudan AI (Artifical Intelligence) ile analiz edip FASTQ analiz prosesininde kaybedilen süreyi kazanmayı amaçladık. Geliştirdiğimiz metodolojinin doğru olarak çalıştığını analiz etmek için SRA'den elde ettiğimiz SARS-CoV-2 ve Hepatit-B virüslerinin FASTQ dosyalarından k-mer sinyal haritaları oluşturarak FASTQ formatından sekansa özgü görüntüler elde ettik. Yapay zeka destekli görüntü işleme teknikleri ile, Hepatit-B ve SARS-CoV-2 patojenlerinin bu görüntülerin reküren sinir ağları ile analiz ettik. Analizimizin sonucu olarak yapay zeka sistemi HBV ve SARS-CoV-2 sekanslarını %99 oranında ayırt etti. Sonuç olarak geliştirdiğimiz metodoloji ile uzun süren fastq analizini çok kısa sürelerde analiz etmeyi başardık. Metodolojimizin daha da geliştirilmesi ile kliniklerde hastaların tanı ve tedavi sürecinde oluşan zaman kaybını minimale düşüreceğimizi düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: FASTQ, Yapay zeka, Biyoinformatik

S-099 Use Of Deep Learning-Based Face Analysis Technology In Medical Genetics Practice

Fahrettin Duymuş[1], Deniz Esin[2], Büşra Göksel Tulgar[2], Ebru Marzioğlu Özdemir[2], Nadir Koçak[2], Tülin Çora[2]
1 Konya Şehir Hastanesi
2 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Facial appearance plays a key role in the evaluation of individuals with suspected genetic syndromes by a medical geneticist. Accurate differential diagnoses in syndromic patients necessitate knowledge of dysmorphology. Mastering the ability to interpret facial dysmorphology is difficult and depends on previous education and clinical experience. Computer-assisted deep learning-based facial image analysis platforms can facilitate the diagnosis of individuals with rare genetic syndromes by comparing a patient's characteristics with known genetic diagnoses. Face2Gene® (F2G) (FDNA Inc, Boston, USA) is an analysis platform that uses deep learning algorithms to calculate how similar the data points in a patient's face photograph are to a known genetic syndrome and lists the top 30 matching syndromes as a result of the analysis. And 28 patients with a confirmed molecular diagnosis were analyzed using the Face2Gene application. Chromosome analysis, FISH, molecular karyotyping, and whole exome sequencing were used to diagnose the patients. The clinical findings of the patients were not uploaded to the application. The success of the application was investigated in the first 30 matches, based only on the images uploaded to the F2G application. As a result of the study, 16 (57%) of 28 patients were matched correctly by the F2G application, 9 (56%) of 16 patients were in the first place on the list recommended by F2G, 2 (13%) were in the top 5, and 5 (31%) in the first 10. In 12 of the patients (43%), the application was synonymous with the correct diagnosis. could not. While the application showed the highest success in patients whose diagnosis was confirmed by chromosomal analysis and FISH results, it showed the lowest success in patients whose diagnosis was confirmed by molecular karyotyping. The F2G application is a useful tool to help establish a differential diagnosis when evaluating patients with dysmorphic facial features, and the development of the platform may be possible with its routine use in genetics clinics. As a result, such applications based on deep learning can partially help geneticists to diagnose the disease, but it is obvious that they cannot prevent the physician's clinical foresight.

Anahtar Kelimeler: Face2Gene, Dysmorphology

S-100 Ailesel Hiperkolesterolemide Genetik Etyoloji ve Klinik Etkileri

Erdem Kındış[1], Lale Tokgözoğlu[2], Mehmet Alikaşifoğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ailesel hiperkolesterolemi plazma kolesterol düzeylerinde yükseklik ve erken dönemde kardiyovasküler hastalık gelişimi ile karakterize genetik bir hastalıktır. Takip ve tedavi üzerinde etkili olması nedeni ile hastalığın genetik tanısı önem taşımaktadır. Son dönemlerde hastalığın genetik nedenlerine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda, hastalığın, monogenik nedenlerin yanında poligenik nedenlere bağlı da ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır. Bu bilgiler ışığında çalışma kapsamında, hastalığın hem monogenik hem poligenik nedenlerini belirlemeye yönelik analizler yapılması ve genetik nedenlerin klinik ve biyokimyasal parametrelere etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla, Simon Broome Kriteri'ne göre ailesel hiperkolesterolemi tanısı alan 52 hasta çalışmaya alınmıştır. İlk aşamada, LDLR geni tüm hastalarda Sanger yöntemi ile dizilenmiştir. Hastalık ilişkili mutasyon saptanmayanlara, sırası ile önce APOB geni 26. ve 29. ekzonları ve PCSK9 genine yönelik DNA dizi analizi yapılmıştır. Üç genin dizilenmesi sonucunda, toplamda 28 hastada LDLR geninde patojenik mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlardan iki tanesi daha önce bildirilmemiştir. Kalan 24 hastada öncelikle LDLR kopya sayısı değişikliklerine yönelik MLPA yapılmış ve bir hastada LDLR'de homozigot ekzon 11-12 duplikasyonu saptanmıştır. Bu aşamada mutasyon saptanmayan hastalarda NGS paneli ile etyolojide yer alan genler kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. NGS paneli ile bir hastada, LDLRAP1 geninde ve iki hastada APOE geninde hastalık ile ilişkili mutasyon saptanmıştır. Kalan hastalardan bir tanesinde, daha önce LDLR geni Sanger dizilemesinde splice değişikliğe neden olabilecek sinonim bir değişiklik bulunması nedeni ile RNA çalışması yapılmış ve bu değişikliğin splice bölge değişikliğine neden olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda toplamda 33 hastada monogenik bir neden saptanırken, 1 hastada LDLR geninde önemi bilinmeyen değişiklik saptanmıştır. 18 hastada ise monogenik neden saptanmamıştır. Monogenik etyolojiye yönelik olarak bu çalışmalar dışında, hastalığın poligenik etyolojisine yönelik değerlendirilmeler yapılmıştır. Bu amaçla, daha önce literatürde bildirilen, 12 SNP bölgesi genotiplenmiştir. İlk basamakta mutasyon saptanan 28 hastada Sanger yöntemi ile genotipleme yapılırken, kalan 24 hastada monogenik nedenleri belirlemek için yapılan NGS paneli genotiplemede kullanılmıştır. Bu SNP'ler kullanılarak, mutasyon saptanan/saptanmayan hasta grupları ve bir kontrol örnekleminde 12 ve 6 SNP (genotiplenen 12 SNP içinden seçilen SNP'ler) içeren 2 farklı poligenik risk skoru hesaplanmıştır. Hesaplanan skorların ortalamaları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu şekilde, Türk popülasyonunda ilk defa, poligenik etyolojinin hastalıktaki rolü değerlendirilmiştir. Türk popülasyonunda diğer popülasyonlara benzer şekilde mutasyon negatif hastaların skor ortalamaları kontrollere ve mutasyon pozitiflere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca monogenik hastalığın ortaya çıkışında poligenik faktörlerin etkili olabileceği de gösterilmiştir. Bulunan genetik değişikliklerin klinik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkileri değerlendirildiğinde, monogenik hastalık saptananlar ile monogenik hastalık saptanmayan hastalar arasında, klinik ve biyokimyasal açılardan farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada çeşitli yöntemler kullanılarak ailesel hiperkolesteroleminin ortaya çıkışında monogenik etkenlerin yanında poligenik faktörlerin rolü olduğu gözlemlenmiş, hastalığın genetik nedenlerinin klinik üzerinde etkileri olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, LDLR, Poligenik risk skoru, RNA

S-102 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı 5 Yıllık Tüm Ekzon Analizi Deneyimi

Fevziye Burcu Topçu[1], Ayça Aykut[1], Haluk Akın[1], Asude Durmaz[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Tüm ekzon analizi (whole exon sequencing, WES) hastalıkların altında yatan genetik nedenini belirlemek için gittikçe artan bir sıklıkla kullanılmaktadır. Genellikle tek gen testleri ve gen panelleri sonuçsuz kaldığında başvurulsa da belirli endikasyonlarda ilk basamak test olarak kullanılmasını öneren yayınlar mevcuttur. Çalışmada WES analizinin tanı koydurmaktaki verimini ortaya koymak, hangi bulgu ve aile hikayelerinde daha başarılı sonuç aldığını göstermek ve test istem algoritmasına yol gösterici olmak amaçlanmıştır. Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbı Genetik Ana Bilim Dalı'na 2017-2022 yılları arasında başvuran, WES analizi yapılmış ve sonuç verilmiş 473 hastanın dosyaları incelenmiştir. Olguların %52,6 'sı(n=249) erkek, %47,4'ü(n=224) kadındı. Semptomlarla ilişkilendirilmiş, ACMG kriterlerine göre patojenik veya olası patojenik olarak değerlendirilen varyant oranı %45,6 (n=216), önemi bilinmeyen varyant oranı % 39,3 (n=186) olarak tespit edilmiştir. Nörolojik bulgusu mevcut 282 hastanın %45,7'sinde , dismorfik bulgusu olan 161 hastanın %44' ünde, kardiyak bulgusu mevcut 52 hastanın % 46'sında LP/P varyant analiz edilmiştir. Klinik serilerde ortalama tanı koyduruculuğu %22-26 arasında değişen WES analizi için endikasyonlar hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Araştırma sayısı artırılarak uygun tanı algoritmaları belirlendiğinde ortalama tanı yüzdesini artırmak ve dolayısıyla mali yükü azaltmak mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Genetik, sekanslama, ekzon ,wes

S-103 Nadir Görülen Bir Kas Hastalığı: Emery-Dreifuss Musküler Distrofisi

Semih Aşıkovalı[1], Yılmaz Akbaş[2]
1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Emery-Dreifuss müsküler distrofisi (EDMD) nadir görülen bir kas hastalığıdır, ancak sıklıkla hayatı tehdit eden kardiyak komplikasyonlar nedeniyle erken tanı konulması önem arz etmektedir. EDMD klasik olarak kas zayıflığı, erken kontraktürler, kardiyak ileti anormallikleri ve kardiyomiyopati ile kendini gösterir, ancak bu belirtilerin varlığı ve klinik şiddeti değişkendir. Proband olgu 17 yaşında, dirsek kontraktürü ve alt ekstremite kas güçsüzlüğü bulguları ile muskuler distrofi ön tanısıyla tarafımıza başvurdu. Ebeveynler arasında 1. Derece kuzen evliliği bulunması ve ailedeki benzer şikayetleri olan diğer olgular sebebiyle kas hastalıkları paneli çalışıldı. Genetik test sonucunda LMNA geninde daha önce literatürde tanımlanmamış c.821C>T (p.Ala274Val) değişikliği saptandı. Aile segregasyon çalışmaları mevcut değişikliğin Otozomal Resesif EDMD (OMIM 616516) hastalığı ile ilişkili olduğunu destekledi. Ailede toplam 9 olguya EDMD tanısı konuldu. Tanı konulan olgular genetik danışmanlık sonrasında aritmiler açısından kardiyoloji bölümüne yönlendirildi. DNA dizi analizi teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, genetik hastalıklara kolay, ucuz ve hızlı bir şekilde tanı konulmaktadır. Bu ailede genetik testler kardiak komplikasyonların önlenmesine önemli katkılar sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Muskuler Distrofi, LMNA, Akraba evliliği

S-104 Kalitsal Kardiyomyopati Tanili Hastalarin Varyant Spektrumunun Değerlendirilmesi

Gülay Güleç Ceylan[1], Esra Habiloğlu[2], **Büşranur Çavdarlı**[2], Ahmet Cevdet Ceylan[1], C. Nur Semerci Gündüz[1]
1 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad, Ankara Şehir Hastanesi Ghdm
2 Ankara Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

KALITSAL KARDİYOMYOPATİ TANILI HASTALARIN VARYANT SPEKTRUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ GİRİŞ: Kalıtsal kardiyomiyopatiler; kalp kasının başka bir hastalığa bağlı olmadan gelişen yapısal ve fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanabilir. Hipertrofik kardiyomyopati (HKMP), dilate kardiyomyopati (DKMP), restriktif kardiyomyopati (RKMP), aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopati (ARVD) ve sol ventrikül noncompaction kardiyomiyopati (NCKMP) olmak üzere 5 ana grupta sınıflandırılmasına rağmen gruplar arasında fenotipik örtüşme ve hastalık süreci ile gruplar arası geçiş görülebilmektedir. Genellikle otozomal dominant kalıtılım modeli sergilemekte olup genetik heterojenite gösterir. Aynı gende saptanan farklı varyantlar farklı fenotiplere neden olabileceği gibi farklı genlerde saptanan varyantlar aynı kardiyomiyopati fenotipine neden olabilmektedir. Çalışmamızın amacı, kliniğimize non-sendromik kardiyomyopati nedeniyle yönlendirilen hastalarda sorumlu genetik etyolojiyi tanımlamak ve fenotiple ilişkisini açıklamaktır. MATERYAL-METOD: Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine Mart 2019-Temmuz 2022 arasında kardiyomiyopati ön tanısıyla yönlendirilen hastalar anamnez, fizik muayene, aile ağacı analizi ve kardiyak tetkik sonuçları ile değerlendirilmiştir. Klinik olarak non-sendromik olduğu düşünülen 144 hastaya MYBPC3, TNNT2, TPM1, MYH6, MYH7, TNNI3, MYL2 genlerini kapsayan panel yeni nesil dizileme yöntem ile uygulanmıştır. SONUÇ: Çalışmada değerlendirilen 144 hastanın 38'inde kliniği açıklayan patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilerek tanı oranı % 26 olarak belirlendi. Ön tanı ilişkisine göre ise tanı oranı; HKMP'de %25 (23/90), DKMP'de % 20 (7/34), RKMP'de % 50 (2/4), NCKMP'de % 18 (3/16) olarak tespit edildi. En sık patojenik/muhtemel patojenik varyantlar MYBPC3 ve MYH7 genlerinde tespit edilmiştir. MYH6 ve MYL2 genlerinde ise kliniği açıklayabilecek varyanta rastlanılmamıştır. Toplam 19 hastada klinik önemi bilinmeyen varyant saptanmış olup varyantların validasyonu için segregasyon analizleri devam etmektedir. TARTIŞMA: Kardiyomyopatilerin moleküler tanısı, tedavi seçeneklerinin düzenlenmesi ve doğru genetik danışma için gereklidir. Bu çalışmada toplam 144 hastanın 38'inde kardiyak patoloji ile ilgili genetik etiyoloji aydınlatılmıştır. Bir genin farklı kardiyomiyopati tiplerine yol açtığı, aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinde bile fenotipik farklılık görülmüştür. Bu hastalık grubunda moleküler etiyolojinin saptanması hastaların tedavi planları ve prognoz tahmini açısından önemli katkılar sunmakla birlikte asemptomatik aile bireylerinin erken dönemde tanı almaları açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyomiyopati; Yeni Nesil Dizileme; Varyant

S-105 Kardiyomiyopati Bulguları Olan Hastaların Tanıya Yönelik Moleküler Genetik Yöntemlerle Etiyolojisinin Araştırılması

Atıl Bişgin[1], **Rashad Abdullayev**[2], Özge Sönmezler[3], İbrahim Boga[3], Mustafa Demirtaş[4], Çağlar Özmen [4], Sevcan Erdem [5], Sevcan Tuğ Bozdoğan[1]
1 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Ve Çukurova Üniversitesi Agentem(Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye
2 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
3 Çukurova Üniversitesi Agentem(Adana Genetik Hastalıklar Tanı Ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye
4 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
5 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Kardiyomiyopatiler (KMP) kalıtsal ve edinsel sebeplere bağlı gelişen, miyokardın yapısal ve fonksiyonel olarak anormal karakter göstermesi ile sonuçlanan heterojen bir hastalık grubudur. Sadece kalp kası sarkomerik proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişmeleri halinde primer, sistemik bir hastalığın kalpte oluşturduğu hasar sonucu oluşanlar ise sekonder kardiyomiyopatiler olarak sınıflandırılırlar. Kardiyomiyopatilerin dilate, hipertrofik, restriktif, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, sol ventriküler nonkompaksiyon gibi fenotipleri olup primer genetik etiyolojinin temelini sarkomerik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar oluşturur. MYBPC3 geni mutasyonları hipertrofik kardiyomiyopatide en sık görülen grubu oluşturmakla birlikte, dilate kardiyomiyopatilerde ise en yüksek frekansa TTN mutasyonlu vakalar sebep olmaktadır. Hastalığın diğer majör sebepleri arasında musküler distrofiler ve miyopatiler, glikojen depo ve lizozomal depo hastalıkları gibi metabolik-mitokondriyal hastalıklar, bazı kanalopatiler, rasopatiler ve bazı mikrodelesyon sendromları ile bu yolaklarda rol oynayan genlerdeki mutasyonlar yer almaktadır. Bu çalışmada, ÇÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalına kalıtsal KMP nedenlerinin aydınlatılması amacıyla başvuran hastalar belirlenmiş olup, merkezimizde hastalık etiyolojisine yönelik gerçekleştirilmiş olan moleküler genetik testlerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gereç-Yöntem: Retrospektif olarak belirlenen 315 hastanın MiSeq/NextSeq 550(Illumina) aracılı yeni nesil dizileme (YND) yöntemi ile çalışılan ve TCAP, TRIM63, CRYAB, ACTC1, PDLIM3, ABCC9, TNNT2, LDB3, GATAD1, TTN, RAF1, MYLK2, FKTN, ACTN2, TBX20, SCN5A, DSC2, TTR, LMNA, PKP2, MYBPC3, GLA, DES, TXNRD2, EYA4, TNNI3, MYH7, BAG3, DNAJC19, PRDM16, VCL, CSRP3, NEXN, SOS1, MYL2, SLC25A4, TPM1, SGCD, ANKRD1, DSG2, RBM20, MYH6, DOLK, ILK, TNNC1, GATA4, TAZ, LAMP2, MYPN, NEBL, PRKAG2, EMD, JPH2, CAV3, DSP, MURC, CALR3, PLN, MYL3, FLNC ve LAMA4 genlerini içeren özel dizayn KMP multi-gen panelinin verisi QCI-Analyze ve QCI-Interpret arayüzleri aracılığıyla değerlendirilerek biyoinformatik analizler gerçekleştirilmiştir. Tespit edilen varyantlar güncel literatür ve 'American College of Medical Genetics and Genomics' (ACMG) kılavuzu doğrultusunda sınıflandırılıp klinik açıdan değerlendirilmiştir. Bulgular: Biyoinformatik analizler sonucunda, çalışmaya alınan 315 hastanın 150'si hipertrofik KMP, 88'i dilate KMP, 28'i nonkompaksiyon KMP, 6'sı restriktif KMP fenotipleri ile uyumlu iken 28 hasta ise sınıflandırılamayan klinik heterojen grupta değerlendirilmiştir. Hastaların toplam %76'sında (n=238) KMP ile ilişkili varyant tespit edilirken 77 hastada (%24) ise klinik anlamı olan varyant saptanmamıştır. Gruplar tek tek değerlendirildiğinde; hipertrofik KMP takipli hastaların %79'unda (n=119), dilate KMP bulguları olan hastaların %80'inde (n=71), nonkompaksiyon KMP ön tanılı hastaların %68'inde (n=19), restriktif KMP takipli hastaların tamamında (%100) , diğer sınıflandırılamayan klinik heterojen grupta yer alan hastaların ise %53'ünde (n=23)

klinik anlamı olan varyant saptanmıştır. En sık varyant tespit edilen genler TTN(n=80), MYBPC3(n=39), FLNC(n=18), DSP(n=14), DSC2(n=14), MYH6(n=13), MYPN(n=10), PRDM16(n=9), LAMA4(=9) ve SOS1(n=8) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda 24 hastada TTN, MYBPC3, FLNC, PRDM16, LAMA4 genlerinde birden fazla varyant birleşik heterozigot olarak tespit edilmiş olup, ek olarak, toplam 67 hastada daha önce literatürde tanımlanmamış 71 yeni varyant saptanmıştır. Sonuç: Bu çalışmanın, kardiyomiyopati hastalarının genetik etiyolojisini aydınlatması ve mevcut verilerin güncel literatür bilgileriyle karşılaştırılarak ulusal veri tabanlarının oluşmasına ve mevcut uluslararası veri tabanlarına katkı sağlaması beklenmektedir. Çalışmamızda hem dilate kardiyomiyopati, hem de hipertrofik kardiyomiyopati ön tanılı hasta grubunda en sık saptanan varyantlar TTN geninde tespit edilmekle birlikte, elde edilen bu sonuç dilate kardiyomiyopati açısından literatürle uyumluyken, hipertrofik kardiyomiyopati açısından literatürden farklılık göstermektedir. Sonuç olarak, multi-gen paneli çalışmalarının hastalıkların etiyolojisinin aydınlatmasındaki önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati, multi-gen paneli, yeni nesil dizileme, genetik tanı

S-106 Limb Girdle Musküler Distrofilerde Genetik Heterojenite

Atıl Bişgin[1], İbrahim Boga[2], **Haydar Tümkaya**[3], Muhammed Burak Bereketoğlu[3], Çağla Rencüzoğulları[2], Özge Sönmezler[2], Sevcan Tuğ Bozdoğan[1]
1 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye
2 Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı Ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye
3 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Limb Girdle Musküler Distrofiler (LGMD), proksimal kaslarda güçsüzlük ile seyreden, ancak klinik ve genetik olarak heterojen olan, en sık görülen kas hastalıklarındandır. Ana bulgusu skapulohumeral ve/veya pelvifemoral kas gruplarında ilerleyici güçsüzlük ve atrofidir ve yüz tutulumu nadir görülmektedir. LGMD'nin 5 otozomal dominant ve 26 otozomal resesif olmak üzere 31 alt tipi olup en sık görülen alt tipler sırasıyla LGMDR1, LGMDR2, sarkoglikanopatiler (LGMDR3-6), distroglikanopatiler LGMDR9 ve LGMDR12'dir. Her ne kadar klinik özellikler arasında ayırt edici olanlar olsa da ayırıcı tanıda en önemli metodoloji genetik tanıdır. Bu çalışmada klinik ve genetik değerlendirme neticesinde, hedefe yönelik gen ve tüm ekzom çalışmalarının genetik heterojen hastalıklardan olan LGMD açısından önemini ortaya koymak amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Tıbbi Genetik Anabilim Dalı klinik genetik polikliniğine kas hastalığı ön tanısı ile yönlendirilen ve yapılan değerlendirmede LGMD düşünülen 169 hastanın periferik kan örneğinden gDNA izolasyonları yapılarak MiSeq (Illumina, ABD) aracılı hedefe yönelik gen dizileme, NextSeq 550 (Illumina) aracılı tüm ekzom dizileme gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik ve in siliko analizler sonucunda saptanan varyantlar "American College of Medical Genetics and Genomics" kılavuzu doğrultusunda sınıflandırılmıştır. Bulgular: 169 hastanın 118'inde klinik genetik endikasyon doğrultusunda yapılan hedefe yönelik tek gen dizileme sonucunda toplam 66'sında etiyolojiye yönelik değişiklik saptanmıştır. En sık saptanan varyantların gen dağılımları sırasıyla: CAPN3 % 66,7 (n=44), POMT1 %9,1 (n=6), SGCA %6,1 (n=4) ve diğer genlerde saptanan değişiklikler %18,2 (n=12) şeklindedir. Hedefe yönelik dizi analizinde değişiklik saptanmayan ve klinik takibi olan 52 hastanın 8 (%15,4)'inde ileri tetkik olarak tüm ekzom dizileme yapılmış olup, bu hastaların 4 (%50)'ünde etiyolojiyi açıklayabilecek genetik değişiklik saptanmıştır. Hedefe yönelik tek gen dizi analizinde değişiklik saptanmayan 44 hastanın onam vermemesi sebebiyle tüm ekzom dizileme yapılamamıştır. LGMD kliniğiyle uyumlu olup, klinik olarak sınıflandırılamayan 51 hastaya ise doğrudan tüm ekzom dizileme yapılmış olup, hastaların tümünde (%100) klinik uyumlu genetik değişiklik saptanmıştır. Tüm ekzom dizileme sonucunda saptanan en sık genetik değişimlerin gen dağılımları ise sırasıyla TTN %25,5 (n=13), SGCD %13,7 (n=7), CAPN3 %9,8 (n=5) ve diğer genetik değişiklikler %51 (n=26) şeklindedir. Çalışmamızda literatürde daha önce bildirilmemiş 38 yeni varyant tespit edilmiş olup, in siliko analizlerde patojenik olarak değerlendirilmiş ve klinik olarak uyumlu olması üzerine raporlandırılmıştır. Saptanan bu yeni varyantlar sıklık sırasına göre en sık CAPN3 geninde 15, TTN geninde 7, DNAJB6 geninde 4, DYSF geninde 4 yeni varyant şeklindedir. Saptanan diğer varyantlar; LAMA2, ANO5, FKTN, POMT2, SGCG, TNPO3 genlerinde gösterilmiştir. LGMD kalıtım özelliklerine göre, hastaların ve saptanan varyantların dağılımları ek olarak sunulacaktır. Sonuç: Literatürle uyumlu şekilde en sık CAPN3 (toplam 49 hasta) geni etiyolojide saptanmıştır. Ancak ülkemizde akraba evliliğinin sık olması, farklı etnisitelerin bir arada bulunması gibi faktörlerin de katkısıyla klinik olarak heterojen grubun tanı ve tiplendirmesi için tüm ekzom analizine ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda ayrıca 38 farklı yeni varyant literatüre kazandırılmıştır. Bu ve benzeri çalışmalar ile taranan hastalardan elde edilecek veriler

sonucunda, kompleks bir hastalık grubu olan Limb Girdle Musküler Distrofilerin genetik ve klinik ayrımı yapılabilecek olup bu tarama sonuçları ile ulusal veri tabanlarının ve popülasyonumuza özgü tanı kitlerinin oluşturulması da mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Limb Girdle Musküler Distrofi, genetik heterojenite, genetik tanı

S-107 Beta Talasemi Öntanili 184 Hastanin Hbb Geni Dizi Analizi Sonuçlarinin Değerlendirilmesi

Merve Saka Güvenç[1], Özgür Kırbıyık[1]
1 Sbü Tepecik Eah Ghdm

Giriş: Beta talasemi, birçok Akdeniz ülkesinde ve Türkiye' de sıklıkla gözlenen tek gen hastalıklarından olup, otozomal resesif geçiş gösteren, mikrositoz ve hemolitik anemi ile karakterize bir hastalıktır. Günümüzde ß globin geninde 200'den fazla mutasyon bulunduğu bildirilmiştir. Beta talasemi hastalığı ciddi bir klinik tabloya sahiptir. Hastaların tedavileri uygun şekilde sürdürülmediğinde yaşam kalitesi ve yaşam süresi olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışmada, hastanemize başvuran beta talasemi ön tanılı olgularda saptanan beta-talasemi mutasyonlarını ortaya koymaya çalıştık. Materyal-Metod: Bu çalışmaya beta talasemi şüphesi ile çocuk ve erişkin kliniklerine başvuran 184 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, Tıbbi Genetik polikliniğimize yönlendirilen hastalara ait beta talasemi mutasyonlarının spektrumunu araştırmaktır. Veriler, Ocak 2018 ile Ekim 2022 arasında başvuran 184 beta talasemi ön tanılı olgudan elde edilmiştir. Bu çalışmada HBB geni, 3 ekzonu promotör, ekzon-intron sınırları, birinci intron, 50' ve 30' UTR dizileri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edilerek Sanger Dizi analizi yöntemi ile dizilendi. Bulgular: Analiz edilen 184 olgunun, 91 tanesinde (% 49) mutasyon saptanmamıştır. Hastaların 59'unda (%32) heterozigot, 20'sinde (% 10,86) compound heterozigot , 14'ünde (% 7.6) homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Hb Pusan ve Hb Görwihl gibi Türk toplumunda nadir rastlanan varyantlar tespit edilmiştir. Sonuçlar: Sonuç olarak, elde ettiğimiz sonuçlar hastanemize başvuran olgulardaki beta-talasemi mutasyonlarının heterojenitesini göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler; olgulara verilecek genetik danışmanlıkta ve şiddetli beta talasemi hastalığının önlenmesinde yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: beta-Talasemi , HBB geni, mutasyon spektrumu, talasemiler

S-108 Primer Silyer Diskinezi Ön Tanılı Hastaların Genotiplerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Pınar Ata[1], **Ceren Alavanda**[1], Ebru Arslan[2], Ela Erdem Eralp[3], Yasemin Gökdemir[3], Bülent Karadağ[3], Osman Uğur Sezerman[4]
1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi
2 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
3 Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Marmara Üniversitesi
4 Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Giriş: Primer silyer diskinezi (PSD) silyaların yokluğuna veya fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. PSD'de hem klinik hem de genetik heterojenite söz konusudur. Klinik olarak hastaların yarısında situs inversus bulunduğu ve en sık solunum sisteminin etkilendiği bilinmektedir. Etyolojisinde 40'tan fazla genin mutasyonları gösterilmiştir. Amaç/Yöntem: Çalışmamızın amacı Türk toplumunda PSD ön tanılı hastalarda patojenik varyant saptama oranını belirlemek ve hastaları genotipik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir. Bu amaçla 126 PSD ön tanılı hastaya klinik ekzom dizileme yapılarak PSD hastalarında en sık mutasyona uğrayan 24 gen kopya sayısı da değerlendirilebilecek şekilde analiz edildi. Tarafımızca herhangi bir varyant saptanamayan veya monoallelik varyant saptanan hastalar için tüm ekzom dizileme yapılması, birden fazla VUS varyantı olan hastalar için ise segregasyon analizleri planlanmıştır. Sonuçlar: Hastaların 31'inde (%24,6) klinik ile ilişkili bir varyant saptanmadı. Yirmi beş (%19,8) hastada biallelik patojenik veya olası patojenik varyant saptandı. Bunlardan 24'ü homozigot, biri birleşik heterozigot idi. En sık patojenik/olası patojenik varyant saptanan gen DNAH5 idi. Saptanan patojenik veya olası patojenik varyantların 13'ü (%52) daha önce literatürde bildirilmemiş (novel) varyantlardı. Bir hastada HYDIN geni ekzon 5-16 arasında homozigot delesyon saptandı. En sık novel varyant saptanan gen de DNAH5 geni idi. On bir hastada (%8,7) biallelik klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyant saptandı. Bu hasta grubunda en sık DNAH11 geninde varyant saptandı. Altı hastada (%4,7) heterozigot patojenik/olası patojenik varyanta eşlik eden bir VUS saptanmakla beraber 4 hastada (%3,1) tek allelde patojenik/olası patojenik varyant saptandı. Otuz bir hastada (%24,6) tek bir gende tek bir heterozigot VUS varyant, 18 hastada (%14,2) birden fazla gende heterozigot varyant saptandı. Tartışma: Türk toplumunda akraba evliliğinin sık görülmesinden kaynaklı öngörülebilir bir sonuç olarak patojenik/olası patojenik varyant saptanan hastaların büyük kısmının homozigot olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık mutasyon saptanan gen DNAH5 idi. Sonuç olarak; PSD genetik heterojeniteye sahip bir hastalık olduğundan yeni nesil dizileme ile yapılan panel testler moleküler etyolojinin aydınlatılmasında önemli olsa da VUS varyant saptama oranlarının da yüksek olması nedeniyle tanının kesinleştirilmesi için farklı yöntemler ile hastaların takibi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: PSD, DNAH5, NGS, DNAH11

S-109 Osteogenezis Imperfekta Tanılı 15 Olgunun Moleküler Sonuçları

Özge Hacer Demirbilek[1], Ayça D. Aslanger[1], Tuğba Kalaycı[1], Çağrı Güleç[1], Kübra Demir[2], Güven Toksoy[1], Volkan Karaman[1], Pınar Öztürk[3], Firdevs Baş[3], Gözde Yeşil[1], Z. Oya Uyguner[1]

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
2 İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş-Amaç: Osteogenezis imperfekta (Oİ), kalıtsal bir bağ dokusu bozukluğu olup, tekrarlayan kemik kırıkları, boy kısalığı, mavi sklera, dentinogenez imperfekta ve işitme kaybı ile karakterize fenotipik ve genotipik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Sıklığı yaklaşık 10.000 ila 20.000 doğumda 1'dir. Hastalığın şiddeti kırık sıklığında hafif artıştan perinatal dönemde ölüme kadar değişmektedir. Oİ'li olguların çoğunda, sırasıyla tip I kollajenin α1 ve α2 zincirlerini kodlayan ve tip I kollajenin yapısal veya niceliksel eksikliğine neden olan COL1A1 ve COL1A2 genlerinde monoalllik patolojik varyantlar bulunmaktadır. COL1A1 ve COL1A2 genlerinde bugüne kadar 1500'den fazla dominant kalıtım paternine sahip patojenik varyant tanımlanmıştır. Son yirmi yılda Oİ'nin daha nadir olarak görülen otozomal resesif veya X'e bağlı formları da tanımlanmıştır. Çalışmamızda 15 Oİ klinik tanılı olgunun moleküler bulgularının irdelenmesi ve literatüre kazandırılması amaçlandı. Gereç-Yöntem: Çalışmamıza 2021-2022 yılları arasında kliniğimize başvuran Oİ moleküler patogenezi aydınlatılan 15 olgu dahil edildi. Yeni nesil dizileme paneli kapsamında Oİ ile ilişkili BMP1, COL1A1, COL1A2, CREB3L1, CRTAP, DLX3, FAM46A, FKBP10, IFITM5, LRP5, MBTPS2, NBAS, P3H1, P4HB, PLOD2, PPIB, SCN9A, SEC24D, SERPINF1, SERPINH1, SLC2A2, SP7, SPARC, TMEM38B ve WNT1 genleri dizilendi. İndeks olgularda saptanan ilişkili/olası ilişkili varyantların Sanger dizi analizi ile konfirmasyonu ve aile segregasyonu yapıldı. Bulgular: Çalışmamızda on ailede COL1A1 (NM_000088.3) (%66,6), üç ailede COL1A2 (NM_000089.3) (%20) ve bir ailede IFITM5 (NM_001025295.2) (%6,6) geninde heterozigot patojenik varyant ile bir ailede SERPINF1 (NM_002615.6) (%6,6) geninde homozigot patojenik varyant olduğu anlaşıldı. COL1A1 geninde c.750+1G>T, c.1040G>T, c.1056+2T>G, c.1057G>A, c.1317_1318insT, c.1354-2A>G, c.2613+6T>C, c.3118G>A, c.3421C>T ve c.3569G>A, COL1A2 geninde c.838G>T, c.1496G>T ve c.2495G>T, SERPINF1 geninde c.188_189insA ile IFITM5 geninde c.-14C>T varyantları saptandı. COL1A1 genindeki c.1056+2T>G, c.1317_1318insT, COL1A2 genindeki c.838G>T, c.2495G>T ve SERPINF1 geninde c.188_189insA varyantları daha önce literatürde bildirilmemiş novel varyantlardı. Sonuç: Çalışmamızda 15 olgunun Oİ ile ilişkili moleküler etiyopatogenezin aydınlatılması ile aileye hastalıkla ilgili uygun genetik danışma verilebilmiştir. Ayrıca patolojik olduğu öngörülen novel varyantların bildirilmesi ile Oİ ile ilişkili genotip bilgisine katkı sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: osteogenezis imperfekta, COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1

S-110 Two Siblings With A Nonsense Founder Mutation In Tmco1 Gene And Expanding The Genotypic Spectrum Of Cerebro-Facio-Thoracic Dysplasia (Cftd)

Leyli Şentürk[1], Dilek Güneş[2]
1 Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2 Bezm-I Alem Vakıf Üniversitesi Hastanesi

Introduction: Cerebro-facio-thoracic dysplasia (CFTD; MIM #213980) is a multiple congenital anomaly and intellectual disability syndrome involving distinctive facial features (brachycephaly, hypertelorism, synophrys, arched eyebrows, "cupid's bow" upper lip), the cranium and abnormalities of the ribs and vertebrae; is caused by homozygous mutation in the TMCO1 gene (614123) on chromosome 1q24. Twenty seven patients from diverse ethnic groups have been reported with cerebro-facio-thoracic dysplasia (CFTD). Here, we present clinical, radiological and molecular findings two siblings with CFTD. Materials and Methods: We identified homozygous nonsense mutation in the transmembrane and coiled-coil domains 1 (TMCO1) gene using clinical exome sequencing. Results:. We describe two siblings of a consanguineous family who were clinically diagnosed as suffering from craniofacial dysmorphism (macrocephaly flat facial profile, hypertelorism, ptosis, low-set ears and epicanthus), skeletal anomalies (short neck, pectus excavatum, scoliosis, genu valgus, pes planovalgus, rib anomalies) and mild hydrocephaly with intellectual disability, We detected homozygous nonsense mutation (NM_019026.6 c.259C>T (p.Arg87Ter)) in the TMCO1 gene. Discussion: This study adds to the literature on phenotype spectrum of the very rare TMCO1 phenotype In previous publications, were reported same mutation in Turkish patients, but we described this mutation in two siblings of Syrian origin. It's may be founder mutation Middle East population.

Anahtar Kelimeler: Cerebro-facio-thoracic dysplasia (CFTD), TMCO1, founder mutation.

S-111 Filippi Sendromu: Olgu Sunumu

Merve Çelenkoğlu Tombak[1], Gökhan Ozan Çetin[1], Taner Durak[1], Münevver Yılmaz[1], Hakan Akça[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Filippi sendromu, kraniyodigital sendromlar grubundan olan ve oldukça nadir görülen bir genetik bozukluktur. Zeka geriliği, el ve ayak parmaklarında sindaktili, mikrosefali, prenatal ve postnatal dönemde büyüme geriliği ve dismorfik yüz görünümü ile karakterizedir. Otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Bugüne kadar dünya çapında 30'dan az Filippi sendromu vakası bildirilmiştir. Nadir görülen bir sendrom olduğu için sunuldu. Olgu: Aralarında akraba evliliği olan anne babanın 1. gebeliğinden doğan, 4 yaşındaki kız hasta, epilepsi, büyüme gelişme geriliği, sindaktili ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle Çocuk Nörolojiden tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede geniş alın, kaşlarda laterale doğru kalınlaşma, belirgin burun, hipoplastik ala nasiler, öne dönük, belirgin kulaklar, kısa ve silik filtrum, ince üst dudak, dolgun yanaklar, ellerde ve ayaklarda 3-4. parmaklar arasında parsiyel sindaktili mevcuttu. Sırtında yarım çember şeklinde hipopigmente leke, bregma üzerinde 1x1 cm boyutlarında saçsız hipopigmente lezyon ve kol-bacaklarda hirsutizm olduğu görüldü. Ayrıca postnatal pes ekinovarus sebebi ile tedavi gördüğü belirtildi. Hastadan kromozom analizi, moleküler karyotipleme ve tüm ekzom dizileme (wes) planlandı. Bulgular: Hastanın kromozom analizi ve moleküler karyotipleme sonuçları normaldi. Tüm ekzom dizileme analizi sonucunda ACMG 2015 kriterlerine göre, CKAP2L geninde c.981_982del p.Arg327SerfsTer16 frameshift patojenik varyantı homozigot olarak saptandı. Hastanın klinik ve moleküler genetik test bulguları Filippi sendromu (OMIM# 272440) ile uyumlu bulundu. Tartışma: CKAP2L , cytoskeleton-associated protein 2-like (CKAP2L) proteinini kodlar. Bu gen tarafından kodlanan CKAP2L proteini, nöral kök veya progenitör hücrelerin gelişiminde önemli olduğu düşünülen bir mitotik iğ iplikçiği proteinidir. Bu gendeki mutasyonlar, mitotik iğ iplikçiği defektleri de dahil olmak üzere, kromozom segregasyonunda bozulmaya neden olmaktadır. Vakamızda saptanan CKAP2L mutasyonu literatürde ilk defa bildirilmiştir. Oldukça nadir olarak karşılaşılan Filippi Sendromlu hastaların klinik bulgularının ve saptanan genotipik değişimlerin literatüre kazandırılması bu şikayetlere sahip hastalarda daha etkin klinik tanı ve genetik danışmanlık verilmesi hususunda oldukça fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Filippi Sendromu, Tüm ekzom dizileme

S-112 Coq8A Varyantlarına Bağlı Otozomal-Resesif Serebellar Ataksi Tip 2: İki Nadir Aile

Ebru Erzurumluoglu Gökalp[1], Erdi Şahin[2]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad
2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

Primer koenzim Q10 (CoQ10) eksikliği doğumdan yedinci dekada kadar gözlenebilen klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Çalışmalar, koenzim Q10 eksikliğinin oksidatif fosforilasyonu bozduğunu ve hücrelerin serbest radikallerden zarar görme hassasiyetini artırdığını göstermektedir. COQ8A, mitokondriyal matriste lokalize olan ve CoQ biyosentezinin merkezinde yer alan atipik bir protein kinaz (uPKL) kodlamaktadır. Bu gende gözlenen patojenik varyantlar, birincil CoQ10 eksikliğinin en yaygın nedeni olan otozomal-resesif serebellar ataksi tip 2 (ARCA2) ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar COQ8A hastaları için genotip-fenotip korelasyonlarına odaklanmış olsa da oldukça nadir gözlenen bir hastalık olması sebebiyle net sonuçlar elde edilememiştir. Çalışmamızda, COQ8A geninde biri novel olmak üzere iki farklı varyantın neden olduğu serebellar ataksi tanılı iki hastanın klinik ve genetik bulguları sunulmuştur. Materyal-Metot: Genetik analizler, 293 genden oluşan nöromüsküler yeni nesil dizileme (NGS) paneli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulgular: Klinik bulgular tablo 1'de verilmiştir. Genetik Bulgular: Olgu 1: Ebevenyleri birinci derecede kuzen olan vakada homozigot COQ8A:c.478C>T (p.Arg160Ter) varyantı tespit edilmiştir. Toplum veritabanlarında gözlenmeyen bu varyant, ClinVar veritabanında tek bir merkez tarafından olası patojenik olarak bildirilmiştir. ACMG kriterlerine göre Olası Patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Aile çalışmasında hastanın sağlıklı ebeveynlerinde aynı varyant heterozigot olarak saptanmıştır. Olgu 2: Ebevenyleri birinci derecede kuzen olan olguda homozigot COQ8A:c.1258delG (p.Asp420ThrfsTer3) varyantı saptanmıştır. Oldukça korunmuş bir bölgede lokalize bu varyant daha önce tanımlanmamış, yeni bir varyanttır. ACMG kriterlerine göre Olası Patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Aile çalışmasında hastanın sağlıklı ebeveynlerinde aynı varyant heterozigot olarak gösterilmiştir. Tartışma: Bugüne kadar COQ8A patojenik varyantı taşıyan yaklaşık 55 aile rapor edilmiştir. Tanımlanmış varyantlar tüm gene yayılmış olmasına rağmen, birçok yanlış anlamlı varyant fonksiyonel olarak tanımlanmış motiflerde kümelenmiştir. Fonksiyon kaybına yol açan varyantlar ise farklı bölgelerde lokalizedir. COQ8A ile ilgili bozuklukların klinik seyri son derece değişken olabilir. Serebellar atrofi ile birlikte yavaş ilerleyen serebellar ataksi tipiktir, sıklıkla nöbetlerle ilişkilidir. Ancak her iki vakamızda da nöbet öyküsü bulunmamaktadır. Literatürde genellikle erken başlangıçlı vakaların daha ağır seyrettiği bildirilmiş olsa da olgu-2'nin klinik özelliklerine bakıldığında olgu-1 göre daha yavaş seyirli ve hafif seyrettiği gözlenmiştir. Varyant lokasyonları ve tipleri ile klinik şiddet arasında belirgin bir ilişki gözlenmese de özellikle hafif ataksinin, biallelik fonsiyon kaybı varyantları olan hastalarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Her iki olgunun klinik bulguları da bu veriyi desteklemektedir. Fenotipik varyasyonların altında yatan genetik faktörler hala net değildir. Ancak her tanımlanan olgu genotip-fenotip korelasyonu için önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: ARCA2, SCAR9, COQ8A

Olgu 1	**Olgu 2**
56 yaşında kadın	31 yaşında kadın
Beş yıl önce başlayan yürüme güçlüğü	Çocukluk çağında başlayan dengesiz ve yavaş yürüme
Yavaş progresif seyir	Yavaş progresif seyir
Konuşma patlayıcı ve dizartrik	Konuşma dizartrik
Horizontal sakkadlar yavaş Vertikal sakkadlar normal Sağa bakışta horizontal nistagmus	Göz hareketleri ve sakkadları normal Nistagmusu yok
Sağda hafif bradikinezi Provokasyonla rijidite +	Bradimimi ve hafif bradikinezi Rijidite -
Tremor -	Tremor -
Parmak-burun testi, ardı sıra hareketleri ve diz-topuk testi beceriksiz	Parmak-burun testi, ardı sıra hareketleri ve diz-topuk testi beceriksiz
Destekle ayağa kalkıyor, sağ kolun asosiye hareketleri azalmış şekilde, hafif öne eğik postürde ve geniş adımlı desteksiz yürüyor	Desteksiz ayağa kalkıyor ve geniş adımlı desteksiz yürüyor
Ataksi hafif	Ataksi hafif
İdrar inkontinansı +	İdrar inkontinansı -
Nöbet -	Nöbet yok -
Kranyal MRG: serebellar atrofi, bilateral subkortikal ak maddede iskemik gliotik odaklar	Kranyal MRG: Serebellar atrofi

S-113 Non-Sendromik Konjenital Hidrosefalinin Nadir Bir Nedeni: Ccdc88C Geninde Homozigot Varyant

Talha Laçin[1], Deniz Esin[1], Zeynal Sütkurt[1], Büşra Göksel Tulgar[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,tıbbi Genetik Ad

7 yaş kadın hasta, konjenital hidrosefali, epilepsi, hafif nöromotor gelişim geriliği nedeniyle çocuk nöroloji polikliniğinden tarafımıza konsülte edildi. İU 5. ayda hidrosefali tanısı alan hasta postpartum dönemde yenidoğan yoğun bakımda 2 hafta takip edildi. 1 haftalıkken opere edilip ventriküloperitoneal şant takıldı. Hasta 9 aylıkken ilk nöbetini geçirdi. 2.Nöbeti(JTK tipte) sonrasında kusma ve solunum arresti nedeniyle yoğun bakıma yatış öyküsü mevcut idi. Daha sonra da nöbet öyküleri olan hasta antiepileptik tedavi almaktadır. İlk yıllardaki EEG raporlarında epileptik aktivite olmayan hastanın 5 yaşında çekilen EEG sinde epilepsi ile uyumlu bulgular saptandı. Vakamızda ve literatürdeki diğer benzer vakalarda, şiddetli intrauterin veya infantil başlangıçlı hidrosefali, değişen derecelerde mental ve motor gecikme ile infantil başlangıçlı nöbetler dahil olmak üzere çeşitli bulgular görüldü. Otozomal resesif kalıtılan bu klinik tablo, kromozom 14q32 bölgesindeki CCDC88C genindeki homozigot veya bileşik heterozigot varyantlardan kaynaklanır. CCDC88C(DAPLE) geni kanonik olmayan(β-katenin bağımsız) WNT sinyal yolunu inhibe eden DAPLE proteinini kodlar. WNT sinyal yolu embriyonik gelişim, doku onarımı ve kanser progresyonunda önemli bir yolaktır. DAPLE proteini etkileri arasında ependimal hücre düzlemsel polaritesini düzenlemek bulunur. CCDC88C geninde patojenik varyanta sahipken, ependimal hücre düzlemsel polarite kaybı nedeniyle aquaduktus silvide rozet formasyonu ile birlikte ependim kaybı, dorsal ve ventral duvarlarının füzyonuna ve dolayısıyla şiddetli hidrosefaliye yol açar. Ventriküler bölge bütünlüğünün erken kaybı, anormal nörogenez ve migrasyonla sonuçlanır. Bozulan alanlarda, radyal glial hücreler kaybolur ve nöroepitelyal hücrelerinin embriyonal göçünde aksamaya neden olur. Sonuç olarak, hücreler hedef lokalizasyonları yerine ventriküler duvarda kalır. Cerrahi BOS şantına rağmen bebeklerde nöbet kaynağı olan bu nodüler periventriküler heterotopiler mevcuttur. Karyotipi 46,XY olan hastaya Klinik Ekzom Dizileme analizi yapıldı. Analiz sonucunda CCDC88C geninde homozigot c.451dup frameshift varyantı saptandı. Hastanın bilinen hastalığı ve aktif şikayeti olmayan, akraba evliliği olan anne ve babasına bilinen varyant analizi yapıldı. Aynı varyant anne ve babasında heterozigot taşıyıcı olarak saptandı. Benzeri vakalar bugüne kadar literatürde 7 farklı ailede 16 vakada bildirilmiştir. 14'ünde homozigot, 2'sinde ise bileşik heterozigot varyantlar mevcuttu. Tespit ettiğimiz varyant literatürde daha önce bildirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: CCDC88C, HİDROSEFALİ, OTOZOMAL RESESİF

S-114 Distrofik Epidermolizis Bülloza: Doku Mozaisizmine Giden Bir Aile Çalışması

Berna Sevim[1], Ayşe Öktem[2], Ezgi Gökpınar İli[3], Kaan Gündüz[2], İbrahim Kaplan[1], Esra Erdemli[4], Nüket Yürür Kutlay[1], Hatice Şanlı[2]

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

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

3 İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Epidermolizis bülloza (EB); minimal travma ile indüklenebilen mukakutanöz frajilite ve bül oluşumu ile karakterize kalıtsal, heterojen bir genodermatozdur. Hastalığın distrofik epidermolizis bülloza (DEB) alt tipi, cilt ile tırnakları etkiler ve genellikle doğumda ortaya çıkar. Anormal tip VII kollajen ve dermoepidermal bileşkede bozulmuş 'anchoring' fibriller ile sonuçlanan COL7A1 mutasyonları nedeniyle oluşur. Tip VII kollajen fonksiyonunun bozulması, bül oluşumunun nedenidir. Hastalıkta otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım tanımlanmış olup de novo da oluşabilir. Dominant DEB (DDEB) tipinde bül oluşumu daha hafif olup, genellikle eller, ayaklar, dizler ve dirseklerle sınırlıdır. Hastalarda distrofik tırnaklar yaygındır. Bu çalışmada; DDEB tanılı üç kardeşe ve onların ebeveynlerine yapılan genetik incelemeler, gonadal mozaisizm örneği olarak sunulmaktadır. On üç yaşında olan probandımızda büller doğumda ayaklarda başlamış sonra diz, dirsek, el ve gövdeye yayılmıştır. Ayrıca, sağ el ve her iki ayak tırnaklarında distrofi bulunmaktadır. Probandın iki kardeşi doğumda normal olup, büller infant dönemde oluşmaya başlamış ve probanda göre daha hafif klinik seyir göstermişlerdir. Üç hastanın da cilt biyopsi patolojik incelemeleri subepidermal ayrılma ile karakterize olup histomorfolojik olarak EB ile uyumlu bulunmuştur. Periferik kan örneklerinden elde edilen genomik DNA'da DDEB'te en sık mutasyonlardan biri olan COL7A1 geni 73. ekzon mutasyonları araştırılmak üzere dizi analizine alınmışlardır. Üç kardeşte de c.6127G>A (p.Gly2043Arg) heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Anne ve babada DEB bulgusu olmamakla birlikte, annedeki izole anonişi dikkati çekmektedir. Anne ve baba periferik kanında yapılan Sanger dizi analizinde, anne normal olarak değerlendirilirken babanın bu mutasyon açısından çalışılan farklı örneklerinde net değerlendirme yapılamamıştır. Mozaikliği değerlendirmek amacıyla cilt biyopsileri alınmıştır. Ebeveyn cilt biyopsilerinde yapılan mutasyon analizinde anne normal saptanırken babada mozaiklik şüphesi oluşmuştur. Üçüncü bir doku olarak babada sperm mutasyon araştırması planlanmıştır. Babanın sperm örneğinden yapılan incelemede ise c.6127G>A (p.Gly2043Arg) değişikliği heterozigot olarak saptanmıştır. Baba ve ailesinde DDEB ile uyumlu klinik bulgu yoktur. Bu aile, hem kliniği olmayan babada mutasyon analizi için farklı dokuların çalışılarak mozaikliğin gösterilmesi açısından, hem de DDEB'te aile içi fenotipik değişkenlik açısından çarpıcı bir örnektir. Başlangıçta annenin el ve ayak parmaklarının tamamında bulunan anonişinin DDEB'in nadir görülen bir alt tipi olan "epidermolysis bullosa, nails only"e bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak babada mozaiklik saptanırken anne normal olarak değerlendirilmiştir. Annenin üç kardeşinde de benzer biçimde anonişi olması nedeniyle bu bulgunun başka bir nedene bağlı olabileceği düşünülmüştür. Anne ve kardeşlerine izole nonsendromik anonişi konjenita için ileri çalışma planlanmıştır. Aileye kapsamlı bir genetik danışmanlık verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: epidermolizis bülloza, mozaisizm

S-115 Unravelling A Novel Congenital Muscular Dystrophy

Nasrinsadat Nabavizadeh[1], Marwan Nashabat[1], Hilal-Piril Saraçoğlu[1], Burak Sarıbaş[1], Şahin Avcı[2], Esra Yücel[2], Sandra Donkervoort[3], Sandra Von Hardenberg[4], Ginevra Zanni[5], Katharina Steindl[6], Piraye Oflazer[7], Hülya Kayserili[7], Nathalie Escande-Beillard[1]
1 Koç Üniversitesi
2 Koç Üniversitesi Hastanesi
3 Nıh, Usa, United States Of America.
4 Hannover Medical School, Hannover, Germany.
5 Pediatric Research Hospital, Rome, Italy.
6 Institute Of Medical Genetic, Zurich, Switzerland.
7 Koç Üniversitesi

Background/Objectives: Congenital muscular dystrophies (CMDs) are defined by progressive childhood muscle weakness. However, 40% of typical muscular dystrophies do not have yet definitive molecular diagnosis due to their wide phenotypic and genetic spectrum. Here, we aim to delineate the genetic cause and pathogenesis of a novel muscular dystrophy disorder. Methods: Integrated whole exome sequencing analysis and targeted Sanger sequencing were performed on DNA from patients and their relatives. Primary fibroblasts from patient's skin biopsies were generated. RNA was extracted for quantitative PCR (qPCR) and comprehensive transcriptome analysis. immunofluorescence was performed on cells. Whole protein extract and subcellular fractionation were analyzed by western-blot. Results: We report 9 individuals from 7 unrelated families diagnosed with muscular dystrophy frequently associated with cataracts and neurological defects. Deep molecular analyses uncovered novel germline homozygous or compound heterozygous mutations in a key adaptor for nuclear import of small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs), which has never been associated to human disease. In patient's primary fibroblasts and muscle, muteins cellular level are unchanged however they undergo subcellular redistribution. Nuclei of mutants displayed a net reduction of components required for snRNPs maturation suggesting defective nuclear import complex. Finally, comprehensive transcriptome analyses in patient's cells revealed mRNA expression and alternative splicing dysregulation particularly in components of the extracellular matrix. Conclusion: Collectively, our findings uncovered a novel causative gene in muscular dystrophy and reveal its central role for (1) spliceosome maturation (2) post-transcriptional regulation and (3) muscle homeostasis.

Keywords: Congenital muscular dystrophy, SnRNP complex, RNA-seq, Extracellular matrix

S-116 Nadir Görülen Kah-X Sendromunda Tnxa/tnxb Kimerasını Belirlemek İçin Moleküler Algoritma

Dilsu Dicle Erkan[1], Şervan Özalkak [2], Naz Güleray Lafcı[3], Semra Çetinkaya [4]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
2 T.c Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Diyarbakır T.c. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara T.c. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara
4 T.c. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinololi Kliniği, Ankara

Konjenital adrenal hiperplazinin (KAH,MIM:201910) en sık nedeni olan 21 hidroksilaz eksikliği ile ilişkili CYP21A2 ve psödogeni CYP21A1P, bir ekstraselüler matriks glikoproteini tenascin-X'i kodlayan TNXB ve psödogeni TNXA; 6. kromozom kısa kolunda ardışık konumda yerleşmiştir. Bu uzun homolog tekrar dizisi (RCCX modülü); RP1 ile başlayarak TNXB'nin 31. ekzonu ile sınırlanmaktadır. 44 ekzonlu TNXB'nin 32-44. ekzonları; 35. ekzonda TNXA'da bulunmayan yaklaşık 120 bç uzunluğundaki dizi haricinde psödogeni ile tamamen aynıdır. Yüksek homoloji gösteren genlerin ardışık yerleşimi sonucu bu bölge; non-alelik homolog rekombinasyon (NAHR) mekanizmasıyla kimera oluşumuna açık hale gelmektedir. Dengeli olmayan cross-overlar sonucu TNXB geninin korunduğu ancak CYP21A1P/CYP21A2 kimerik genlerinin etkilendiği hastalarda yalnızca KAH fenotipi görülmekteyken, TNXB ve TNXA arasındaki dengesiz cross-overlar sonucu meydana gelen gen-psödogen kimerizasyonu; non-spesifik bağ doku tululum bulgularının (EDSCLL:Klasik-benzeri Ehlers-Danlos Sendromu,MIM:606408) eklenmesiyle iki fenotipin birlikteliğiyle seyreden KAH-X (KAH-tenascin X) etiyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. KAH-X, CYP21A2 genindeki delesyonun TNXB genine dek uzanmasıyla karakterize devamlı/ardışık gen sendromu şeklinde özetlenebilmektedir. Literatürde KAH tanılı bireylerde CYP21A1P/CYP21A2 kimerası sıklıkla bildirilmiş olmasına rağmen TNXA/TNXB kimerik genleri nadir görülmektedir. KAH-X-Kimera-1; TNXB 35-44. ekzonların TNXA geniyle yer değiştirmesiyle tenascin-X haployetmezliğiyle; KAH-X-Kimera-2; TNXB 40-44. ekzonların ve KAH-X-Kimera-3 TNXB 41-44. ekzonların TNXA geniyle yer değiştirmesi sonucu dominant negatif etkiyle hastalığın aydınlatılabilmiş moleküler mekanizmasını açıklamaktadır. Bu çalışmada, 5 yaşında pubarş şikayetiyle başvurarak öncelikle CYP21A1P1'den gen konversiyonu sonucu CYP21A2'de sık görülen KAH-ilişkili 10 genetik değişikliğin incelenmesiyle tanı alamayan, ancak bağ doku hastalığı bulgularının eşlik etmesi üzerine moleküler tetkiklerin genişletilmesiyle KAH-X tanısı alan bir olgu sunmaktayız. Etkilenmiş birey ve anne-babasında CYP21A2'nin kodlayan tüm ekzon, ekzon-intron bileşkelerine spesifik primerlerle amplifikasyon yapılarak MiSeq platformunda dizileme gerçekleştirilmiştir. Hastada ve etkilenmemiş annesinde CYP21A2'de novel (NM_000500.7):c.137_138delCCinsGA varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Ayrıca anne, baba ve çocukta CYP21A2 kopya sayısı değişiklikleri SALSA MLPA-probemixP050-C1-CAH kiti ile değerlendirilmiştir, hastamızda saptanan paternal kalıtılmış CYP21A2'denTNXB'ye uzanan delesyon SALSAMLPA-probemixP155-EDS kiti ile doğrulanmıştır. Delesyona uğramayan TNXB(NM_019105.8)'deki nokta değişiklikleri ilk defa çalışmamızda değerlendirilmiştir. KAH-X Kimera-1'de gözlenen; 40. ekzondaki

c.12174C>G;p.(Cys4058Trp), 41. ekzondaki c.12218G>A;p.(Arg4073His) ve 43. ekzondaki c.12514G>A;p.(Asp4172Asn) ile c.12524G>A;p.(Ser4175Asn) değişiklikleri olgumuzda 2:1 oranda saptanarak gen dozajlarını kimera ile uyumlu olarak açıklamaktadır. Ek olarak çalışmamızda; uzun amplikon elde etmede kullanılan bir Taq-polimeraz ile 8.5 kb uzunluğunda kimerik aleli çoğaltarak kimera kırılma bölgesini belirlemiş bulunmaktayız. CYP21A2'de saptanan maternal kalıtılmış değişiklik novel olmakla birlikte aynı pozisyondaki prolinin lösine dönüştüğü varyantlar KAH olgularında patojenik olarak bildirilmiştir. Küçük, non-polar yapıdaki prolinin, bazik, büyük bir aminoasit olan arjininle yer değiştirmesi sonucunda; protein yapısının fonkiyonel açıdan etkilenmesi beklenebilmektedir. TNXA/TNXB Kimera-1 (KAH-X-K1) ilişkili EDSCLL kliniği ve CYP21A2 delesyonu ile diğer CYP21A2 alelindeki novel missense değişikliğin hemizigot taşıyıcılığı sonucu non-klasik KAH fenotipi gösteren KAH-X olgusuyla, bilgimiz dahilinde Türkiyedeki ilk KAH-X ailesi tanımlanmıştır. Hipermobilite şikayeti olan hastalarda trio (üçlü) CYP21A2 dizi analizi ve CYP21A2/TNXB MLPA analizi, etkilenmiş bireyde TNXB dizi analizi, sonrasında 30 kb'lik delesyonun bulunduğu kimerik aleli göstermeyi hedefleyen long-range PCR ile elde edilen kimerik alelin sekanslanması, olası yeni bir kimeranın tespiti için izlenebilecek mevcut koşullardaki en ayrıntılı moleküler analiz yöntemi olmakta, ailedeki kimera formuyla ilgili şüphe bırakmamaktadır. Tanı sürecinde yararlandığımız yöntemler ile geliştirdiğimiz algoritma ile doğru genotipleme; hastalığın tanısı, uygun tedavi ve genetik danışmanlık konusunda ülkemizdeki KAH-X hastalarının yönetiminde yol gösterici olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kimera, KAH-X, TNXB, CYP21A2, TNXA, Tenascin-X

S-117 Case Report: A Rare Abcg5 Pathogenic Frameshift Mutation In A Patient With Sitosterolemia Type 2

Erhan Parıltay[1], Bilgesu Ak[1], Havva Yazıcı[2], Ebru Canda[2], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Sitosterolemia or phytosterolemia is a type of lipid storage disease charactarized by elevated plasma plant sterols such as sitosterol. It is a rare autosomal recessive disease caused by mutations in ATP-binding cassette subfamily G member 5 or member 8 (ABCG5 or ABCG8) genes. Here, we present a 7-year-old female patient applied to dermatology clinic with a complaint of xanthoma in the popliteas and the elbows. Patient consulted to Department of Pediatric Metabolism Disorders. Patient had a medical history of allergic asthma. There was no other medically relevant history in the family, but patient's parents were 4th degree relatives. The patient's weight and height were 14.1 kg (-2.8 SD) and 1.09 cm (-2.17 SD), respectively. Echocardiography, ophthalmologic examination, neurologic examination and abdominal ultrasound results were normal. Because the routine blood tests revealed a high total cholesterol level (400 mg/dL) and a high LDL level (333 mg/dL), patient was diagnosed with hyperlipidemia. After diagnosis, pitavastatin treatment was started and LDLR gene analysis was scheduled. Given the fact that LDLR gene analysis were normal, clinical exome analysis was performed. Clinical exome analysis revealed a homozygote pathogenic mutation in ABCG5 gene (ABCG5:c.161G>A (p.Trp54*)) which causes a stop codon mutation. Patient was diagnosed with sitosterolemia type 2. Diet plan and pharmacologic treatment were arranged after the diagnosis. Sitosterolemia is a very rare autosomal recessive disorder. Mostly characterized by short stature, splenomegaly, tendinous and tuberous xanthomas, joint arthralgia, hemolytic anemia with stomacytosis, impaired platelet aggregation and laboratory anomalies in lipid profile (elevated beta sitosterol, campesterol, stigmasterol). Hypercholesterolemia aggravates atherosclerosis and premature cardiac death is the most common cause of death in these patients. In current knowledge, strict avoidance of phytosterol-containing foods and use of sterol absorption inhibitors like ezetimib, in combination with the bile-acid binding resin cholestyramine are the most effective treatment option.

Anahtar Kelimeler: ABCG5 Sitosterolemia Hypercholesterolemia

S-118 Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu: İki Olgu Sunumu

Sümeyra Özbolat[1], Ahmet Karer Yurtdaş[1], Berna Sevim[1], Şule Altıner[1], Hatice Mutlu[2], Merve Havan[3], Tanıl Kendirli[3], Nüket Yürür Kutlay[1], Halil Gürhan Karabulut[1]
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu (BBIS); gelişme geriliği, entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, diş anomalileri, kardiyak ve genitoüriner anomaliler ile birlikte gastrointestinal malformasyonlarla seyreden; son derece nadir görülen bir genetik hastalıktır. Bu bulguların yanı sıra; epileptik nöbetler, büyüme geriliği, işitme kaybı, vertebral anomaliler, hipergonadotropik hipogonadizm, prenatal dönemde tespit edilen ventrikülomegali ile hidrosefali ve korpus kallosum agenezisi de sendroma eşlik edebilmektedir. THOC6 (THO kompleks, alt ünite 6) genindeki bialelik fonksiyon kaybı mutasyonları BBIS'ye neden olmaktadır. THOC6 geni; mRNA transkripsiyonu ve işlenmesinde düzenleyici rolü olan THO/TREX (Transkripsiyon/Export) kompleksinin bir parçası olan THO kompleksinin bir alt ünitesini kodlar. Literatürde daha önce bu sendroma ait 21 vaka bildirilmiş olup, bu bildiride çok nadir olan BBIS sendromlu, birbiriyle akrabalık bağı olmayan iki olgu sunulacaktır. Olgu 1; Dismorfik yüz bulguları, ağır entelektüel yetersizliği, gelişimsel geriliği, mikrosefalisi, jeneralize tonik klonik nöbetleri, bilateral kriptoorşitizmi, mikropenisi, anal atrezisi, hipotiroidisi, kongenital kardiyak anomalileri ve korpus kallosum agenizisi olan hastamızın anne-babası arasında uzaktan akrabalık öyküsü bulunmaktadır. Prenatal dönemde hidrosefali ve intrauterin gelişme geriliği ile izlenmiştir. Genetik hastalıklar değerlendirme merkezimizde takipte olan 15 yaşındaki olgunun konvansiyonel sitogenetik analizi normal olup, 22q11.2 delesyonu ve subtelomerik delesyon saptanmamıştır. Tüm ekzom dizileme analizi sonucu olguda THOC6 NM_001347703.2:c.481T>C;p.S161P varyantı homozigot olarak bulunmuş, bu varyant; Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Akademisi 2015 ölçütlerine göre (ACMG 2015) klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmıştır. Olgu 2; anne-baba arasında 4. dereceden akrabalık öyküsü bulunan 4 aylık erkek vakada dismorfik yüz bulguları, koanal atrezi ve perimembranöz ventriküler septal defekt vardı. Ayrıca, olgunun eşlik eden mikrosefali ve düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Aile öyküsünde; bilinen unilateral renal agenezi ve kriptoorşitizm bulguları olan 2 yaşında kaybedilen erkek kardeş öyküsü bulunmakta idi. Olgunun tüm ekzom sekanslama analizi sonucu THOC6 NM_001347703.2:c.373C>T;p.Q125* varyantı homozigot olarak tespit edilmiş ve bu varyant; ACMG 2015 ölçütlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan genetik analizler klinik bulgular ile birlikte yorumlandığında olgular BBIS olarak takibe alınmış, ailelere genetik danışmanlık verilmiştir. Klinik ilişkiyi net olarak göstermek amacıyla olası patojenik varyantla ilişkili olarak diğer aile bireylerinde inceleme yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, sunulan iki olgu ile, son derece nadir görülen Beaulieu-Boycott-Innes sendromunun genofenotiplendirmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Kaynaklar 1. AMOS, Jeffrey S., et al. Autosomal recessive mutations in THOC6 cause intellectual disability: syndrome delineation requiring forward and reverse phenotyping. Clinical genetics, 2017, 91.1: 92-99.

Anahtar Kelimeler: Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu, THOC6, anal atrezi, koanal atrezi

S-119 Aşiri Büyüme ve Entelektüel Yetersizlik İle Karakterize Tatton-Brown-Rahman Sendromu Tanili 2 Olgu

Hamza Polat[1], Bilgen Bilge Geçkinli[1], Esra Arslan Ateş[1], Zeynep Münteha Başer[1], Ayşe Ersoy[1], Şenol Demir[1], Ceren Alavanda[1], Mehmet Ali Söylemez[1], Ahmet Arman [1]
1 Marmara Üniversitesi

GİRİŞ: Tatton-Brown-Rahman sendromu (TBRS; OMIM 615879) aşırı büyüme, entelektüel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu, hipotoni ve eklem hipermobilitesi ile karakterize DNMT3A genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal dominant kalıtımlı bir sendromdur. DNMT3A geni, metil gruplarının DNA'daki spesifik CpG adalarına transferini katalize eden DNA (sitozin-5)-metiltransferaz 3A enzimini kodlar. Bu enzim, de novo DNA metilasyonundan sorumludur. AMAÇ: DNMT3A geninde heterozigot mutasyon saptanarak TBRS tanısı alan iki hastanın klinik bulgularının genetik analiz sonuçları eşliğinde sunulması amaçlanmıştır. YÖNTEM: Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Sophia CES V3 kiti kullanılarak İllumina NovaSeq Platformu kullanılarak dizileme yapılmıştır. Elde edilen veriler Sophia DDM veri analizi platformu aracılığı ile analiz edilmiştir. Saptanan mutasyonlar Sanger dizi analizi ile konfirme edilerek segregasyon çalışması yapılmıştır. OLGULAR: İlk olgu 3 yaşında erkek hasta febril konvüzyon öyküsü ve dismorfik bulguları nedeniyle tarafımıza gönderildi. Anne –baba arasında akrabalık öyküsü bulunmayan olgunun prenatal öyküsünde özellik yoktu. Klinik değerlendirmede hipotoni, inmemiş testis ve eklem hipermobilitesi izlendiğinden Prader-Willi sendromu ön tanısıyla takibe alındı. Dismorfizm muayenesinde ise makrosefalik görünüm, yuvarlak yüz ve sol bacakta bir adet 1x1 cm boyutunda cafe au lait saptandı. Olgunun görüntülemelerinde Kraniyal MRI normal iken EKO'da ASD saptandı. Olgunun EEG incelemesinde ise patojenik bir bulgu saptanmadı. Antropometrik ölçümlerinde hastanın baş çevresi 97 persentil iken boy ve kilosunun 90 persentilde olduğu görüldü. Karyotip ve array-CGH analizi normal saptanan olguda Klinik Ekzom Sekanslama (CES)'da DNMT3A geninde heterozigot c.2644 C>T p.(Arg882Cys) literatürde tanımlı mutasyon saptandı. Aile bireylerinden bilinen mutasyon çalışması sonucunda mutasyonun de novo olduğu anlaşıldı. İkinci olgu dismorfizm, febril olmayan konvüzyon öyküsü ve gecikmiş baş tutma şikayetleri olan 10 aylık erkek hasta idi. Olgu mükerrer sezaryen ile zamanında doğmuş ve prenatal öyküsünde özellik yoktu. Klinik değerlendirmesinde hipotoni ve eklem hipermobilitesi olduğu izlendi. Dismofizm değerlendirmesinde yuvarlak yüz, dar palpebral fissüler ve sivri çene izlendi. Olgunun görüntülemelerinde Kraniyal MRI normal iken EKO da ASD, triküspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon saptandı. Antropometrik ölçümlerinde hastanın baş çevresi, boy ve vücut ağırlığının 97 persentilden büyük olduğu görüldü. Karyotip analizinde 46 XY(t5;6) (q11.2-p25) dengeli translokasyonu saptanan olgunun array-CGH analizi normaldi. Klinik Ekzom Sekanslama (CES) planlanlan olguda DNMT3A geninde heterozigot c.2644 C>T p.(Arg882Leu) literatürde tanımlı mutasyonu saptandı. Aile bireylerinden bilinen mutasyon çalışması sonucunda mutasyonun de novo olduğu anlaşıldı. TARTIŞMA: TBRS entellektüel yetersizlik ve aşırı büyümenin izlendiği Sotos, Weaver, Marfan ile obezite ve hipotoninin eşlik ettiği Prader-Willi sendromu ile karışabilen bir sendromdur. Bu olguların boylarının vücut ağırlığı ve baş çevresine göre daha belirgin artışı diğer aşırı büyüme sendromlarından ayrımında önemli bir bulgudur. DNMT3A geninde fonksiyon kaybettirici mutasyonlar TBRS ile ilişkilendirilmiş iken fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar mikrosefali ve boy kısalığı ile karakterize Heyn-Sproul-Jackson sendromuna neden olmaktadır. Somatik olarak AML ve MDS gibi bazı hematolojik hastalıklarda DNMT3A geninin p.Arg882 lokusunda mutasyon izlenmektedir. Literatürde bu mutasyona sahip TBRS olgularında lösemi riskinde artış bildirilmiştir, bu nedenle hastaların takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tatton-Brown-Rahman Sendromu, DNMT3A, Aşırı büyüme sendromu

S-120 Evaluation Of The Mutation Spectrum Of 20 Bardet-Biedl Syndrome Cases In Turkish Population

Şenol Demir[1,1], Esra Arslan Ateş[2,2], Ayberk Türkyılmaz[3,3], Hamza Polat[1,1], Bilgen Bilge Geçkinli[1,1], Ahmet Arman[1,1]

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

2 [2]Department Of Medical Genetics, Cerrahpaşa Faculty Of Medicine, Istanbul University-Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey.

3 [3]Department Of Medical Genetics, Karadeniz Technical University School Of Medicine, Trabzon, Turkey.

Introduction: Bardet-Biedl Syndrome (BBS) is an ultra-rare disorder characterized by obesity, retinal dystrophy, polydactyly, renal malformation, mental retardation, and hypogonadism. The syndrome's prevalence is estimated to be 1 in 100,000 live births. BBS is a genetically heterogeneous syndrome which is associated with more than 20 different genes. BBS genes encode BBS proteins which are localized to the centrosome and regulate the biogenesis and functions of the cilia. Purpose: This study aims to determine the effectiveness of the multigene panel testing in patients who have BBS clinical features and to reveal the genetic etiology of the BBS patients. Method: Twenty probands having specific examination findings related to Bardet Biedl syndrome were included in this study. After evaluation of clinical and family histories, probands were screened using a custom-designed Bardet Biedl syndrome panel including 22 genes via next-generation sequencing (NGS). The family members of the probands carrying pathogenic variations were screened via Sanger Sequencing. Results: Among 20 cases major clinical finding were polydactyly (n=15)(75%), obesity (n=13)(65%), and retinal dystrophy (n=8)(40%). The ages of the probands ranged from two months to 45 years. We detected in 10 (50%) probands biallelic pathogenic variations, which of 2 were novel, in BBS10(n=3), BBS9(n=2), MKKS(n=2), BBS1(n=1), BBS7(n=1), BBS4(n=1) genes. Also, we detected in 3(15%) probands biallelic variations, these variants were reported as Variant of uncertain significance (VUS) at the Clinvar Database in BBS1(n=2), and BBS4(n=1) genes. BBS diagnosis was present in the families of three cases in which the pathogenic variants were segregated with the disease. Conclusion: The detection of two novel pathogenic variations has contributed to the expansion of the mutation spectrum. Also, the confirmation of clinical diagnosis in 50% of the patients with molecular genetic testing supports that the screening related genes via NGS panel is an effective diagnostic method for BBS. Defining the molecular etiology of BBS is important in terms of screening at-risk family members and providing appropriate genetic counseling for preimplantation genetic diagnosis opportunities.

Keywords: Bardet-Biedl Syndrome, polydactyly, retinal dystrophy, obesity

S-121 Phip Geninde Novel Varyant Saptanan Bir Olgu: Chung-Jansen Sendromu

Alperen Fettahlıoğlu[1], Hatice Saraç[1], Kübra Ateş[1], Zeynep Esener[2], İbrahim Tekedereli[1]
1 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Gazi Yaşargil Eah

Giriş: Chung–Jansen sendromu veya CHUJANS (OMIM #617991), nadir, otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. 6q14.1 kromozomal lokasyonunda bulunan PHIP geninde meydana gelen patojenik varyantların sebep olduğu Chung-Jansen sendromu, çoğunlukla de novo mutasyon sonucu meydana gelir. Sendromun karakteristik bulguları arasında bilişsel yetersizlik, psikomotor ve nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, davranış bozuklukları, obezite, fasiyal dismorfizm ve hipotoni sayılabilmektedir. Yöntem: Konvansiyonel sitogenetik; G-bantlama, floresan in situ hibridizasyon (FISH), array-CGH, tüm ekzom dizileme analizi Olgu: 22 yaşında erkek olgunun ebeveynlerinin aynı yerleşim biriminden olduğu öğrenildi. Olguda nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, bilişsel yetersizlik ve davranış problemleri mevcuttu. Olguda yürümeye başladıktan sonra kendine ve etrafa zarar verme davranış paterni izlendi. Antropometrik ölçümlerinde tartısı 105 kilogram (99,41 persentil) , boyu 167 santimetre (6 persentil), baş çevresi 55.5 santimetre (7 persentil) olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayenesinde yuvarlak ve kaba bir yüz, kalın kaşlar, sinofiri, bilateral pitozis, aşağı çekik palpebral fissürler, uzun filtrum, kalın dudaklar, çarpık dişler, alın ve ensede düşük saç çizgisi, küçük el ve ayaklar ve küçük penis (<10 p) tespit edildi. Periferik kandan çalışılan kromozom analizi 46,XY, Yq+ olarak raporlandı. Bilişsel gerilik ve psikomotor gerilik gözlenen olguda ön tanıda düşünülen Frajil X sendromuna yönelik çalışılan FMR1 geninde CGG tekrar sayısı normal sınırlarda saptandı. Olguda davranış problemleri bulunması sebebiyle Smith Magenis sendromuna yönelik çalışılan FISH analizi normal olarak sonuçlandı. Olası diğer submikroskobik delesyon veya duplikasyonlar açısından çalışılan moleküler karyotipleme analizi normal raporlandı. Çalışılan tüm ekzom dizileme yönteminde PHIP geninde (NM_017934.7) c.2537+2T>A heterozigot, muhtemel patojenik, novel varyantı saptandı. Aile segregasyon analizi sonucunda mutasyonun de novo olduğu belirlendi. Tartışma: Saptanan mutasyonun literatürde ve veritabanlarında daha önce bildirilmeyen yeni bir mutasyon olduğu, ekzon-intron bileşkesinde intronik bölgede yerleşik olup splicing'i etkilediği anlaşılmıştır. HGMD (2021.4) veritabanında şimdiye kadar bildirilmiş 85 PHIP geni varyantı mevcuttur.Bu olgu sunumu bildiğimiz kadarıyla, Türkiye'den Chung-Jansen sendromunun ilk vaka sunumu olmuştur. Benzer klinik bulgulara sahip olgularda Frajil-X, Smith Magenis gibi genel popülasyonda daha sık karşılaşılan sendromları dışladıktan sonra; obezite, bilişsel ve psikomotor gerilik ile başvuran olgularda Chung-Jansen sendromunun ayırıcı tanıda düşünülebileceği ve tüm ekzom dizileme analizinin bu tür vakalarda faydalı olabileceği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: bilişsel gerilik ,CHUJANS, davranış problemleri, gelişim geriliği, obezite

S-122 Silia Uzunluğunu Değiştiren ve Kraniyoektodermal Displaziye Yol Açan Cilk1 Geni Varyantı: Kraniyoektodermal Displazi Etiyolojisinde Yeni Bir Gen

Abdullah Sezer[1], Şükrü Sadık Öner[2], Hanife Saat[3], Mehmet Ali Ergün[4], Oktay İsmail Kaplan[5]

1 Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eah, Tıbbi Genetik Kliniği
2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Ad
3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eah, Tıbbi Genetik Kliniği
4 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
5 Abdullah Gül Üniversitesi, Yaşam Ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü

Kraniyoektodermal displazi (KED) veya diğer adıyla Sensenbrenner sendromu kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer fibrozisinin eşlik ettiği iskelet anomalileri ve ektodermal displazi ile karakterize bir siliopatidir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde, retrograd taşımayı düzenleyen IFT-A protein kompleksinin üyelerini kodlayan genlerde (IFT43, IFT122, IFT140, WDR19 ve WDR35) biallelik patojenik varyantlar saptanır. Geri kalan hasta grubunda etiyolojinin aydınlatılabilmesi için yeni keşiflere ihtiyaç vardır. Burada, KED fenotipi bulunan birden fazla bireyi içeren geniş bir ailede "ciliogenesis associated kinase 1" (CILK1, diğer adıyla ICK) geninde saptanan patojenik varyant ve bu varyantın fonksiyonel çalışma verileri sunulacaktır. Akraba evliliklerinin sık yapıldığı geniş ve çok kuşaklı bir ailedeki 10, 9 ve 4 yaşlarındaki üç kuzende KED kliniği tespit edildi. Hastalarda ortak olarak dismorfik yüz özellikleri, seyrek saç, kaş ve kirpikler, brakidaktili, distrofik tırnaklar, retinal problemler, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozuklukları bulunuyordu. Klinik ekzom analizinde her üç hastada ortak olarak CILK1 geninde daha önce bildirilmemiş bir varyant (NM_014920, c.1664_1665delAT, p.Tyr555CysfsTer48) homozigot durumda belirlendi. Saptanan varyantın silia yapısına ve siliyer proteinlerin lokalizasyonuna etkisinin değerlendirilebilmesi amacıyla, hasta fibroblast örnekleri alındı ve C. elegans model organizmasında CRISPR mutantları oluşturuldu. CILK1 ifadesinin siRNA aracılığı ile düşürüldüğü memeli hücre modellerinde tespit edilen silia uzunluklarına benzer şekilde, hastadan elde edilen fibroblastların serumdan yoksun koşullarda kontrol fibroblastından daha uzun silialara sahip olduğu gözlemlendi. CILK1 geni primer siliada ifade edilmekte ve siliogenezi düzenlemektedir. Bugüne kadar, CILK1 proteininin katalitik domaininde yerleşen bazı yanlış anlamlı varyantlar biallelik durumda perinatal ölüme yol açan iskelet displazi fenotipindeki siliopatilerle ilişkilendirilmiştir. Hem katalitik hem de non-katalitik domainde yerleşen bazı heterozigot varyantlar ise epilepsi hastalarında etiyolojiden sorumlu olarak belirlenmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda saptanan ve proteinin C-terminal bölgesinde non-katalitik domainde yerleşen çerçeve kaydırıcı CILK1 varyantının proteinde kısalmaya yol açması beklenmektedir. KED hastalarında saptanan CILK1 varyantının türü ve proteindeki yerleşim yeri, bu genle ilişkili diğer kliniklerdeki varyantlardan farklılık göstermektedir. Ek olarak, sunulan hastaların fenotipi, hem etkilenen organ ve sistemler, hem de yaşam süresi açısından da CILK1 ile ilişkili diğer siliopatilerden farklıdır. Sonuç olarak, fonksiyonel çalışmalarla silia uzunluğunu artırdığı belirlenen CILK1 genindeki çerçeve kaydırıcı varyantın KED'ye neden olduğu düşünülmektedir. Böylece, bu çalışma ile CILK geni ile ilişkili yeni bir siliopati kliniği ve KED etiyolojisinde yeni bir gen tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kraniyoektodermal displazi Siliopati CILK1 ICK

S-123 Kabuki Sendromu ve Emberger Sendromu Tanılı Bir Olgu

Firdevs Dinçsoy Bir[1], Abdullah Sezer[1]
1 Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eah

Giriş: İki moleküler tanının karışımı olan fenotipler klinik genetikte tanı ve tedaviyi karmaşık hale getirmektedir. Hastanın klinik yönetimini eksiksiz ve uygun şekilde belirleyebilmek için moleküler tanı önem kazanmaktadır. Geniş kapsamlı moleküler analizler böyle fenotiplerin çözümünde büyük kolaylık sağlamaktadır. Burada tüm ekzom dizi analiziyle (WES) Kabuki sendromu ve Emberger sendromu tanısı almış bir olgu sunulacaktır. Olgu sunumu: İki yaşında dişi olgu, nörogelişimsel gerilik, epilepsi, mikrosefali, pakigiri, hipotoni, beslenme güçlüğü, yarık damak, kilo azlığı, hipotiroidi, görme, işitme problemleri, fasyal dismorfizm, gelişimsel kalça displazisi, ayaklarda lenfödem nedeniyle değerlendirildi. Klinik bulgularıyla yapılan değerlendirmesinde ayırıcı tanıda Kabuki sendromu düşünüldü fakat klinik bulgulara lenfödemin de eşlik etmesi nedeniyle atipik prezentasyon veya eşlik edebilecek ek sendromlar düşünülerek WES analizi yapıldı. WES analizi sonucunda KMT2D geninde heterozigot c.16438_16441delAACT (p.Asn5480ValfsTer6) patojen varyantı ve GATA2 geninde heterozigot c.1019C>A (p.Ser340Ter) olası patojen varyantı saptandı. Olgu Kabuki sendromu 1 (OMIM #147920) ve Emberger sendromu (OMIM #614038) tanılarını aldı. Olgudaki nörogelişimsel gerilik, epilepsi, mikrosefali, pakigiri, hipotoni, beslenme güçlüğü, yarık damak, kilo azlığı, hipotiroidi, görme, işitme problemleri, fasyal dismorfizm ve gelişimsel kalça displazisi Kabuki sendromu ile açıklandı. Literatürde normal bireylerle kıyaslandığında Kabuki sendromlularda presentral girus ve orta frontal girusta gri cevher azalması olduğu bildirilmiştir. Ayaklardaki lenfödem Emberger sendromu ile açıklanmaktadır, bu sendromda da işitme kaybı, fasyal dismorfizm görülebilmektedir. Her iki sendromda da hematolojik hastalıklara yatkınlık görülebildiğinden olgu hematoloji takibine alındı. Sonuç: WES analizi gibi kapsamlı analizler, sunulan olgudaki fenotip gibi karmaşık durumların doğru tanı ve uygun klinik yönetimlerine olanak sağlamaktadır. Bu sayede hastaların sendromlarıyla ilişkili yaşam boyu karşılaşabileceği ek problemler öngörülebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kabuki, Emberger, pakigiri, KMT2D

S-124 Allel-Spesifik Anti-Sense Oligonükleotidler: Kalıtsal Retina Hastalıklarında ''Ince Ayar'' Tedavi Mümkün Olabilir Mi?

Beren Karaosmanoğlu[1], Gözde İmren[1], Eda Ütine[2], Hande Taylan-Şekeroğlu[3], Ekim Z. Taşkıran[1]

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Kalıtsal retina hastalıkları hasarlı hücre gruplarının rejenere olamaması nedeniyle henüz tedavisi olmayan genellikle ilerleyici bir sağlık sorunudur. İlerleyen evrelerinde ciddi görme kaybı/körlük meydana gelebilmektedir. Göz, sistemik yoldan bağımsız bir şekilde erişilebilir olması ve bağışıklıktan göreceli olarak korunmuş olması nedeniyle yeni tedavilerin geliştirilmesi için her zaman çekici bir organ olmuştur. Progresif fotoreseptör hücre kaybı ile karakterize ve genetik olarak heterojen kalıtsal retina hastalıklarının tedavisinde son on yılda büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Resesif kalıtım kalıbına uyan koşullarda hasarlı genin viral vektör aracılığıyla hedef hücrelere aktarımı en önemli gen tedavisi stratejilerinden biridir. Diğer yandan, istenmeyen mRNA'ların yıkımının veya kırpılmasının manipüle edilmesine olanak sağlayan anti-sense oligonükleotidler (AON) hızla gelişmeye başlamış ve farklı hastalıklarda klinik uygulamalara geçmiştir. Kalıtsal retina hastalıklarının bazılarında ise dominant kalıtım kalıbı görünmektedir. Bu grup hastalıklarda fonksiyon kaybının yanı sıra; bazı diğer mutasyonların protein katlanma problemleri, endoplazmik retikulum stresi ve yeni fonksiyon kazanımı yaratarak dominant geçişli fenotiplere neden olduğu bilinmektedir. Genel itibariyle dominant geçişli durumlarda gen tedavisinin neredeyse olanaksız olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, sağlıklı allele zarar vermeden mutant alleli hedefleyen yaklaşımlar geliştirmek tedaviye giden bir seçenek olabilir. Bu amaçla, insan indüklenmiş fotoreseptör hücre modelinde, allel spesifik mRNA yıkımını sağlayabilecek AON'ların geliştirilmesi gelecekte yapılacak tedavi denemeleri için zemin olma potansiyeli ile kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada dermal fibroblastlardan doğrudan programlama ile fotoreseptör hücreleri elde edilmiş ve allel-spesifik oligonükleotidlerin moleküler düzeydeki etkileri araştırılmıştır. İlk olarak indüklenmiş fotoreseptör hücrelerinin karakterizasyonu gerçekleştirilmiş ve transkriptomik düzeydeki profili ortaya çıkarılmıştır. Transkriptom analizinde en yüksek ifade düzeyine sahip olan genlerin retina pigment epiteli ve fotoreseptör hücrelerine özgül genler olduğu gözlenmiştir. Bu genlerin büyük çoğunluğu diğer somatik hücrelerde ifade olmamaktadır. İkinci basamakta AON uygulamasının optimizasyonu nüklear yerleşimli kodlamayan bir RNA ile tamamlanmıştır. Daha sonra RHO ve BEST1 mutasyonlarını hedefleyebilecek iki farklı SNP seçilmiştir (RHO;rs2071093, BEST1;rs1800007). Bu SNP'leri allel spesifik biçimde hedefleyen farklı oligonükleotid dizileri GAPMER formülasyonuyla tasarlanmıştır. Hedeflenen SNP'ler için heterozigot durumda olan donör fibroblastlarından fotoreseptör hücre farklılaşması indüklenmiştir. Yapılan AON tasarımlarının iki farklı gen için seçilen SNP'lerin her iki allelini de hedefleyebildiği ve mRNA degredasyonu yapabildiği gösterilmiştir. Çalışmanın en önemli kısmı ise; hedef allelin yıkımı esnasında diğer allelin etkilenmediğinin allel spesifik qPCR ile gösterilmiş olmasıdır. Bu yaklaşım ile AON'ların tek bir nükleotid çözünürlüğü ile mRNA yıkımını sağlayabildiği fotoreseptör hücre modelinde gösterilmiştir. Ayrıca, ilgili SNP'lerin hastalık etkeni varyantla cis durumda olmasına bağlı olarak, allelik özgüllük sayesinde birden fazla mutasyonun hedeflenebileceği geniş bir tedavi yelpazesi açılmıştır. Bu çalışmada, AON'ların kullanımını içeren RNA-tabanlı terapötiklerin indüklenmiş fotoreseptör hücre modeli üzerinde denenmesi tamamen özgün bir yaklaşım olup

sonraki aşamalarda hastalara ait dermal fibroblast örnekleriyle ex vivo hastalık modelinin kurulabilmesi söz konusu olacaktır. Başka bir deyişle, kurulan platform dünya üzerindeki körlüklerin en önemli sebeplerinden olan kalıtsal retina hastalıkları için kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının denenebilmesine olanak sağlayacaktır. Bu yaklaşımın, tek nükleotid seviyesinde çözünürlüğe sahip AON dizaynı yapılabilirliğini bir kez daha göstermiş olmasına ek olarak, farklı mutasyonlara özgü tasarım yapabilme ve birden fazla mutasyon için kullanılabilecek terapötik oligonükleotidler geliştirebilme potansiyeli de vardır. Yaygın görülen tek nükleotid değişimlerini hedef alan oligonükleotidler, aile bazlı genotipleme verisiyle fenotipten sorumlu olan mutasyonu taşıyan allelin hedeflenebilmesine olanak sağlayabilecek ve mRNA üzerinden genetik tedaviyi olanaklı kılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal retina hastalıkları, anti-sense oligonükleotid, genetik tedavi, fotoreseptör hücresi, allel spesifik anti-sense oligonükleotid

S-126 The Role Of Exosomes In Cell Replication

Mahmut Selman Yıldırm[1], **Ahmet Burak Arslan**[1], Ayşe Gül Zamani[1], Makbule Nihan Somuncu[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Background: Cell replication is a dynamic process affected by many genetic factors; including many mRNAs, miRNAs and lncRNAs; and within this context exosomes can emerge as potential carriers of such factors to the target tissues. We sought to show if there is any possible effect of high replicating amniotic fluid cell-derived exosomes on 3 different cell cultures; aiming to create a potent inducer of cells; to be possibly used both in-vivo and in-vitro laboratory practices such as cytogenetics Methods and Results: Exosomes used in this study were obtained from embryonic cells within amniotic fluid, via ultracentrifugation. After appropriate collection, they were added to three different set of cultures (Peripheral Blood Lymphocyte Cultures, Bone Marrow Aspirate Cultures, and Amniotic Fluid Cell Cultures). Replicative capabilities of culture cells before and after the exosome addition were compared; by measuring their mitotic index. Statistical analysis showed a significant difference between mitotic indexes of control and exosome groups from 48 and 72 hour peripheral blood cell cultures and bone marrow cell cultures (p=0,0465, p=0.005 and and p=0.00005, respectively) meanwhile not showing any statistically significant difference for amniotic cell cultures (p=0.395). Conclusion: The obvious increase in the mitotic indexes of peripheral blood lymphocytes and and bone marrow cells shows that these cells were induced proliferatively. Amniotic cell cultures showed no increment, which can be attributed to the fact that amniotic cell cultures already contained a similar exosomal content, thereby not getting affected by the addition of extra. Exosomes obtained from amniotic fluid cells appear to be a new possible inducer of cell proliferation.

Anahtar Kelimeler: Exosome, Cell Replication, Inducer, Amniotic Fluid Cells, Cell Culture

S-127 Erişkin Türk Toplumunda Linc02128 (Long Intergenic Non-Protein Coding Rna 2128) Gen Varyantının Kardiyometabolik Hastalıklar Ile Ilişkisi

Filiz Güçlü Geyik[1], Günay Can [2], Evrim Kömürcü-Bayrak[1]
1 İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ad
2 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ad

Erişkin Türk toplumunda LINC02128 (Long Intergenic Non-protein Coding RNA 2128) gen varyantının kardiyometabolik hastalıklar ile ilişkisi Amaç: Obezite, diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalıklarını içeren kardiyometabolik hastalıkların gelişiminde rol oynayan insülin direnci, anormal vücut yağ dağılımı, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı ve proinflamatuar durum gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin işlev bozukluklarının, kısmen genetik olarak belirlendiği ve farklı lokuslardaki birçok etkili varyantın hastalık riskine katkıda bulunduğu Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ile desteklenmektedir. Çalışmamızda, inflamasyon ve insülin resistansı ile ilişkili olan NOD2 lokusunda yer alan LINC02128 (Long Intergenic Non-protein Coding RNA 2128) genindeki intergenik varyantın (rs13333062 G>A) Türk erişkinlerinde kardiyometabolik hastalıklar ve risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Orta yaşlı ve yaşlı Türk toplumunu temsil eden TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) kohortundan rastgele seçilen örnekler kesitsel olarak analiz edildi. 2256 birey (yaş ortalaması; 61.46±11.5, % 50.8 kadın) rs13333062 varyasyonu için TaqMan prob sistemi ile genotiplendi. Genotipler ile klinik ve biyokimyasal veriler kadın-erkek ayrı olarak istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel analizde GG genotipine karşı GA ve AA genotiplerinin birleştirildiği dominant genetik model kullanıldı. Bulgular: LINCO2128 rs13333062 G>A varyantının GG, GA ve AA genotipleri için genotip dağılımları sırasıyla % 67.33 (n=1519), % 29.34 (n=662) ve % 3.32 (n=75), olarak bulundu. Minör allel frekansı 0.18 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Hardy-Weinberg dağılımına uyumlu bulundu. Hipertansiyonu olan kadınlarda GA+AA genotipinin sıklığı hipertansiyonu olmayan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0.042). Bu ilişki için yaş ve beden kitle indeksinin kovaryant olarak alındığı logistic regresyon analizi sonucunda anlamlılık devam etmedi (p=0.433; %95 CI, 0.67-1.18). Erkeklerde genotip sıklığı ve hipertansiyon arasında ilişki elde edilemedi. Yine kadında GA+AA genotipinin sıklığı ile metabolik sendrom (p=0.076) ve koroner kalp hastalığı (p=0.068) için sınırda bir anlamlılık elde edildi. Her iki cinsiyette genotip ile obezite, diabet ve kardiyometabolik risk faktörleri için bir ilişki bulunmadı. Sonuç: Bulgulara göre Türk erişkinlerinde LINCO2128 rs13333062 G>A varyantının kardiyometabolik hastalıklar ve ilişkili risk faktörlerine üzerine etkili bulunmadı. Fakat, farklı genler ile etkileşimde olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kardiometabolik hastalıklar, TEKHARF çalışması,

S-128 Epileptogenez Araştırmalarında Güçlü Bir Model Organizma: Zebra Balığı

Elanur Yilmaz[1], Ajda Lisec[2], Sunniva S. Ophus[2], Esra Yücel[3], Umut Altunoğlu[4], Şahin Avcı[3], Ahmed Jamali[2], Serpil Eraslan[3], Nathalie Jurisch-Yaksi[5], Hülya Kayserili[4], Emre Yakşi[6]

1 Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Uygulama Ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye; Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye; Kavli Institute For Systems Neuroscience And Centre For Neural Computation, Faculty Of Medicine And Health Sciences, Norwegian University Of Science And Technology, Trondheim, Norway

2 Kavli Institute For Systems Neuroscience And Centre For Neural Computation, Faculty Of Medicine And Health Sciences, Norwegian University Of Science And Technology, Trondheim, Norway

3 Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

4 Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

5 Kavli Institute For Systems Neuroscience And Centre For Neural Computation, Faculty Of Medicine And Health Sciences, Norwegian University Of Science And Technology, Trondheim, Norway; Department Of Clinical And Molecular Medicine, Faculty Of Medicine And Health Sciences, Norwegian University Of Science And Technology, Trondheim, Norway; Department Of Neurology And Clinical Neurophysiology, St Olav

6 Kavli Institute For Systems Neuroscience And Centre For Neural Computation, Faculty Of Medicine And Health Sciences, Norwegian University Of Science And Technology, Trondheim, Norway; Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Uygulama Ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

Epilepsi, klinik olarak ani ve kısa süreli bilinç değişikliği veya kaybı, istemsiz hareketler veya kasılmalarla karakterize, beyinde tekrarlayan anormal eşzamanlı aktivite (deşarjlar) ile kendini gösteren, dünya popülasyonunun %0.5–1'ini etkileyen, ağır seyirli nörolojik bir bozukluktur. Epilepsi, hem genetik hem de çevresel/kazanılmış etkenlerden kaynaklanabilir. Yüksek klinik heterojenite göstermekle birlikte, olguların yaklaşık %60'ında hastalık etkeni bilinmemektedir. Günümüzde 140'ın üzerinde gen, epilepsi ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, ağır etkilenmiş olguların %40'ı monogenik etkenlerle açıklanabilmiştir. Epileptogenezin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik önemli ilerlemeler kaydedilse de olguların %30'u ilaçlarla tedaviye direnç göstermektedir. Epileptik sendromların tedaviye dirençli olanlarından biri Dravet Sendromu'dur. Hareket bozuklukları, uyku anomalileri, anksiyete, bilişsel gerilik ve davranış bozukluğu bulguları gösteren Dravet sendromlu hastaların %80'i SCN1A (NM_001165963; chr:2q24.3) geni de novo mutasyonları ile ilişkilidir. Kliniğimizde Dravet Sendromu tanısı ile izlenen olguda, tekli tüm ekzom dizileme analiziyle SCN1A geninde c.694+5G>C olası patojenik mutasyonu saptandı. Başvuru öncesinde 20 farklı ilaç ve ketojenik diyet tedavisinden belirgin yarar görmediği ailesi tarafından bildirildi. Dravet Sendromu, ilaca dirençli epilepsilerin en ağır seyirli formlarından biridir ve mevcut antiepileptik ilaçların çoğu, hastanın nöbet kontrolünde etkili olmamakta ve bu hastalar için yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Dolayısıyla, bu hasta özelinde ve benzer hastalarda, tedavi etkinliği çalışmaları için araştırma planlandı. Çok uluslu proje desteği ile tedaviye dirençli nadir epilepsilerde zebra balığı modeli kullanılması ve olası yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Zebra balığı, epileptiform aktivitenin özelliklerini gösteren, genetik ve kimyasal olarak epilepsinin tetiklenebildiği, yeni ilaç hedeflerinin taranabildiği, epilepsi için model olabilen bir organizmadır. Ön çalışma, scn1lab mutant larval zebra balığı

kullanılarak, fotik stimülasyon ile epilepsinin tetiklenmesi üzerine kurgulanmıştır. Genetik, fenotipik, davranışsal ve elektrofizyolojik analizlerden elde edilen veriler ve konfokal görüntüleme sonuçları, iktogenezin nöral ve lökomotor dinamikleri ile karşılaştırılarak sunulacaktır. Çalışma, epilepsi araştırmalarında zebra balığı modelinin yerini ve avantajlarının önemini güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zebra balığı, Dravet Sendromu, Epilepsi, Epileptogenez, Fotik stimülasyon

S-129 Organ Transplantasyonunda Non-İnvaziv Doku Reddi Tanı Kiti Geliştirilmesi

Asude Durmaz[1], Emin Karaca[1], Burak Durmaz[1], Ayça Aykut[1], Gizem Kök[1], Erhan Parıltay[1], Emre Demir[2], Murat Zeytunlu[3], Funda Yılmaz Barbet[4], Mustafa Özbaran[5], Zeki Karasu[6], Özgür Çoğulu[7], Sanem Nalbantgil[2], Kutsal Turhan[8]

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ad
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ad
4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ad
5 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Ve Damar Cerrahisi Ad
6 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bd
7 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bd
8 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ad

Günümüzde, son dönem organ hasarı olan hastalar için organ transplantasyonu en etkili tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir. Nakil edilen dokunun alıcı tarafından immunolojik olarak kabul edilmesi sonucu tedavi başarılı kabul edilirken, dokunun ret edilmesini önlemek adına transplant olan hastalar ömür boyu immunsupresif tedavi almaktadırlar. Bu tedavinin suboptimal dozunun belirlenmesi, doku reddini önlemek amacıyla hassas bir şekilde yapılmalıdır. Verilen ilaçların yan etkisi ve doku reddi riski hassas bir denge içinde olup dozun az veya çok olması önemli sonuçlar doğurmaktadır. Organ transplantasyonu sonrasında doku reddinin erken dönemde tespit edilmesi, olabilecek ileri morbiditelerin önüne geçilmesinde ve hastaların uzun dönem yaşam kaliteleri açısından oldukça önemlidir. Transplant olan hastalarda, doku reddinin tayini için günümüzde kullanılan altın standart yöntem doku biyopsisi veya çeşitli biyokimyasal parametrelerin belirli aralıklarla takip edilmesidir. Tüm bu işlemler pahalı, invaziv ve hasta yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyebileceği gibi, girişimsel bir işlem olduğundan dolayı ağır komplikasyonlar gelişebilmesi ve yetersiz/uygunsuz materyal alınması durumlarında işlemin tekrar edilmesi gerekebilmesi açısından önemlidir Bu bağlamda, transplant edilen organın sağlığını takip etmek ve immunsupresif tedaviyi doğru şekilde ayarlayabilmek için en erken dönemde sonuç verebilen, hassas, hızlı, ucuz ve invaziv olmayan yenilikçi tanı kitlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu projede transplantasyon olan hastalarda doku reddini moleküler düzeyde en erken dönemde ve en hızlı şekilde tespit edebilen, hassas, invaziv olmayan, ucuz, katma değeri yüksek, kullanıcı dostu, uluslararası standartlara uygun, milli ve yerli sermaye ile oluşturulan yeni bir tanı kitinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla TUBİTAK 1003-Yenilikçi Tanı Geliştirilmesi Programı kapsamında desteklenen bu proje ile hastaların kanında serbest dolaşan cfDNA'lar kullanılarak Türk toplumunda ayırt ediciliği yüksek SNP markerları seçilerek oluşturulmuş yüksek çıktılı veri elde edilmesine olanak sağlayacak yeni nesil dizi analizi yönteminin kullanıldığı tanı kiti geliştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda kalp ve karaciğer nakli olmuş 30 hastadan 0.gün, 1.hafta, 1.ay ve 6.ay rutin kontrollerinde alınan periferik kan örneklerinde cf-DNA izolasyonu sonrasında geliştirilen SNP tabanlı kit kullanılarak donör kaynaklı cf-DNA (dd-cfDNA) oranı hesaplanarak klinik korelasyonu araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: organ nakli, doku reddi, SNP, NGS

S-130 Tüm Ekzomda Nükleer Genomun Ötesi: Mitokondriyal Değişimler

Esra Börklü[1], Umut Altunoğlu[2], Şahin Avcı[1], Hülya Kayserili[2]
1 Koç Üniversitesi Hastanesi
2 Koç Üniversitesi, Koç Üniversitesi Hastanesi

Günümüzde ilerleyen teknoloji ve düşen maliyetler ile tanıda sıkça kullanılmaya başlayan tüm ekzom sekans analizi, gelişen biyoenformatik analiz yöntemleri ile birlikte artık sadece nükleer genlerdeki nükleotit değişimlerini değil, hem belirli bir boyutun üzerindeki kopya sayısı değişimlerini, hem de mitokondriyal genomdaki değişimleri tespit edebilmektedir. Mitokondriyal genom değişimlerinin yol açtığı hastalıklar, klinik heterojeniteye sahiptir ve genelde göz, kas ve sinir sistemini tutmakta olup ya mitokondriyal solunum zincirindeki ya da mitokondriyal taşıyıcı RNA'nın işlevindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Mendel yasalarına uymayan kalıtım modeli ve mutasyon yükünün yaşam süresince değişen dinamik yapısı nedeniyle mitokondriyal sitopatiler moleküler olarak tanısı zor konulan heterojen hastalıklardandır. Çalışmamızda, dört olgu sunumu ile MERFF/MELAS ve NARP/Leigh sendromlarının karakteristik özellikleri, klinik ve moleküler tanıda karşılaşılabilecek güçlükler, segregasyon çalışmalarının yorumlanması ve tanıyı kesinleştirebilecek olası ek tetkikler üzerinde durulmaktadır. Mitokondriyal genom hastalıklarında tartışılan olası tedavi yöntemleri de sunulacak konular arasındadır.

Anahtar Kelimeler: mtDNA, ekzom dizileme, mitokondriyal hastalıklar

S-131 Tüm Ekzom Dizilemenin Diagnostik Başarısı; Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi

Tuna Eren Esen[1], Ahmet Cevdet Ceylan[2]
1 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı - Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

İnsan genomunda bulunan genlerin ekzonları tüm DNA'mızın yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır ancak insanlarda bilinen hastalıkların %85'lik bir kısmı bu bölgelerden kaynaklanmaktadır. Tüm Ekzom Dizileme (TED) ise proteinin yapısına etki eden ekzon ve ekzon-intron birleşme bölgelerini dizileyen yüksek doğruluk payına sahip bir genetik tanı testidir. Birçok alanda rutin kullanıma girmesiyle birlikte TED analizinin tanı oranları her hastalık grubunda farklılığa sahip olup çeşitli kaynaklarda bu oranlar %10-80 gibi geniş bir yüzdesel aralıkta değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda TED testinin diagnostik başarısını ölçmek amacıyla mikrodizin analizi normal olan 2019-2021 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezine başvurmuş olan 260 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 146 tanesi erkek, 114 tanesi kadın cinsiyettendir. ACMG (American Colleges of Medical Genetics) 2015 varyant sınıflandırma kılavuzuna göre varyant değerlendirmesi yapılmış olup bulunan varyantlara yönelik, doğrulama ve aile çalışması yapılmıştır. 260 hastanın 77 (%29) tanesinin sonucu normal olarak analiz edilmiştir. 123 (%47) tanesinde muhtemel patojen/patojen değişiklikler saptanmıştır. 60 (%23) hastada tespit edilen ve "Klinik Önemi Bilinmeyen" (VUS) olarak sınıflandırılan varyantlardan 10 tanesinin hastaların kliniğini açıkladığı düşünülmüş olup bu varyantlara sahip genlerden 9 tanesi otozomal resesif (OR) 1 tanesi ise X'e bağlı kalıtım göstermektedir. 123 hastada tespit edilen ve hastaların kliniği ile ilişkilendirilen muhtemel patojen/patojen varyantlara sahip 112 genden 74 tanesi OR, 26 tanesi otozomal dominant (OD), 7 tanesi hem OD hem OR, 4 tanesi X'e bağlı, bir tanesi ise digenik dominant kalıtım paternine sahiptir. Kalıtım şekilleri ayırt etmeksizin bu 112 gen fenotipik olarak değerlendirildiğinde 56 tanesi nörolojik, 21 tanesi metabolik, 20 tanesi sendromik başta olmak üzere birçok farklı hastalık sınıfı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda 133 (%51) hastada fenotipi açıklayan nedenler ortaya konmuştur. TED analizi ile tanı konulamayan hastaların ise üçlü tekrar hastalıklarına, ekzonik düzeyde delesyonlara, protein yapısını etkileyen derin intronik varyantlara veya henüz tanımlanmamış hastalıklara sahip olabileceği düşünülmüştür. Nörometabolik ve sendromik hastalarda yüksek tanı koyma başarısı gösterebilen TED analizinde hasta seçimi önemli olmakla beraber özellikle OR hastalıklarda, heterojen kalıtım ve klinik gösteren hastalıklarda değerli bir son basamak testi olarak yer almaktadır. Tanı başarısının arttırılması "Kopya Sayısı Değişikliği" (CNV) analizinin yapılması ve VUS olarak saptanan varyantlar için ileri fonksiyonel çalışmaların yapılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tüm Ekzom Dizileme, TED

S-132 Genetik Hastalıklarda Tüm Ekzom Analiz Sonuçlarımız

Duran Canatan[1], Abdullah Çim[1], Peter Bauer[2], Emel Altunsoy[1], Gözde Güvercin Aldemir[3]
1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Centogene Genetik Tanı Merkezi
3 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Giriş: Tüm Ekzom Analizi (TEA) genetik hastalıkların tanısında yüksek düzeyde sağladığı bilgi sebebiyle son yıllarda klinisyenler tarafından tercih edilen testdir. Bu çalışmada amacımız, merkezimizin TEA sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmek ve literatür ile karşılaştırmaktır. Hastalar ve Yöntem: Merkezimize 2016 ve 2022 yılları arasında başvuran, yaşları 1-56 (Ortalama ± SD: 12,4±15,4 yıl olan, 207 hastaya (Kadın:103, Erkek:104) TEA uygulanmıştır. Hasta veya ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra 5 cc EDTA lı kan örneği alınmıştır, kan örnekleri özel kartlara işlendikten sonra Almanya'ya gönderilmiş ve bir ay içinde raporlanmıştır. Sonuçlar: Toplam 207 hastanın 120 sinde (%58) TEA pozitif, 87 sinde negatif (%42) bulunmuştur. TEA pozitif olgularda %42,5 sınıf I, %11,7 sınıf II, %45,8 sınıf III (bunlarda genotip ve fenotip ilişkisi bakılarak pozitif kabul edilmiştir) bulunmuştur. Hastalık bulgularına göre, sırasıyla en sık nörolojik (%60), hematolojik (%8,2), immunolojik (%7,8) ve metabolik (%6,3) hastalıklara TEA uygulanmıştır. TEA uygulanan ve bir sonuç alınamayan olgulara altta yatan genetik bir varyasyonun tespiti amacıyla tüm genom analizi veya TEA verilerinin hastanın fenotip değişikliğine göre belli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi önerildi. Tartışma ve Sonuç: Literatür taramasında, boy kısalığı nedeni ile yapılan bir çalışmada %34.9, nörogenetik hastalıklarda yapılan bir çalışmada %39, yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda %46,6, çok merkezli nadir hastalıklar çalışmasında %53, renalgenetik hastalıklarda yapılan çok merkezli çalışmada %56,5, ülkemizde yapılan 25 olguluk bir tek merkezli çalışmada ise %48 pozitif sonuç bulunmuştur. Literatüre ile karşılaştırdığımızda, merkezimizde %58 gibi yüksek pozitiflik nedeni, klinisyen-genetik uzmanı iş birliği ile genotip ve fenotip ilişkisinin iyi karşılaştırılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüm ekzom analizi, genetik hastalık

S-133 Klinik Ekzom Dizileme Tanı Başarısının Hastalık Grupları ve Kalıtım Modellerine Göre Değerlendirilmesi

Mert Pekerbaş[1], Asude Durmaz[1], Ayça Aykut[1], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Klinik ekzom dizileme (CES) analizi, son yıllarda klinik pratikte oldukça sık kullanılan hastalık yapıcı mutasyonların araştırıldığı yeni nesil dizileme yöntemidir. Aynı analizde binlerce gen beraber değerlendirildiği için ön tanının yeterince daraltılamadığı durumlarda veya genetik heterojen hastalık gruplarında kullanımı giderek yaygınlaşmakta, ters fenotipleme ile pek çok hastaya tanı koyulabilmektedir. Fakat tanı başarısı hastalık gruplarına göre değişmekle birlikte bütün dünyada %25 ile %40 arasında bildirilmektedir. Kliniğimize son bir yıl içerisinde başvuran 42 hastaya klinik ekzom dizileme analizi uygulanmış, 15 hastada (%35,7) patojenik veya olası patojenik varyant tespit edilerek tanı konmuş, 10 hastada ise (%23,8) klinik tablo ile ilişkili genlerde önemi belirsiz varyant (VUS) raporlanmıştır. Nefrolojik, hematolojik, immünolojik, nörolojik, dermatolojik, metabolik ve endokrinolojik hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ve kolajenopatiler gibi hastalık grupları açısından ve ek olarak da ön planda düşünülen kalıtım modelleri açısından hastalar gruplara ayrılarak tanı başarıları ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Ekzom, Yeni Nesil Dizilime, Tanı Başarısı

S-134 Konjenital Hidrosefali Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Sebep: Tip1 Plazminojen Eksikliği

Tuğba Akın Duman[1], Senem Ayça[2]
1 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul
2 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji, İstanbul

Tip 1 Plazminojen eksikliği ; PLG genindeki biallelik mutasyonlardan kaynaklanan, klinik olarak subepitelyal fibrin birikimi ve inflamasyondan oluşan kronik mukozal psödomembranöz lezyonlarla karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Avrupa ülkelerinde prevalansı 1.6/1,000,000 iken Türkiye kökenlilerde sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. En yaygın klinik bulgu lignöz konjonktivittir. Bunun yanısıra solunum yolları, kulak, gastrointestinal sistem gibi diğer mukozalarda da psödomembranöz lezyonlar gözlenebilmektedir. Olguların az bir kısmında ise konjenital hidrosefali eşlik etmektedir. Bu çalışmada intrauterin başlangıçlı hidrosefalisi olan ve tip 1 plazminojen eksikliği tanısı alan bir olgu sunulması amaçlanmıştır. 9 aylık kız hasta hidrosefali şikayeti ile polikliniğimize getirildi. Hidrosefali intrauterin 5 . ayında tespit edilmişti. Fizik muayenesinde baş çevresi:61 cm(>97p) idi ve başını dik tutamıyordu . Özgeçmişinde 5 aylıkken şant takıldığı ve nöbet nedeni ile antiepileptik tedavi başlandığı öğrenildi. Göz muayenesi ve işitme testinin normal idi. Üriner sistem ultrasonografisinde her iki böbrekte mikrokalküller tespit edildi. Ebeveynleri 1.derece kuzen evlisi idi. Önceki 2 çocuklarında da intrauterin dönemde hidrosefali saptanmış ve ilk 6 ay içerisinde ex olmuşlardı. Aynı şekilde pedigride akraba evlisi bir başka çiftin de iki hidrosefali öyküsü olan ex çocuklarının olduğu gözlendi. Etyolojiyi aydınlatmak amaçlı hastaya tüm ekzom analizi (WES) planlandı. WES sonucunda PLG (ENST00000308192.9) geninde homozigot c.1987 C>T (p.Arg663Ter) varyantı tespit edildi. Segregasyon analizinde her iki ebeveynin ve diğer akraba evlisi çiftin aynı varyantı heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi. Tip 1 Plazminojen eksikliği'nde en yaygın klinik bulgu lignöz konjonktivit iken erken dönemlerde olgular konjenital hidrosefali ile karşımıza gelebilmektedir. Hatta bazen olgumuzda da görüldüğü gibi hidrosefali intrauterin dönemde saptanabilmektedir. Ülkemizde nispeten daha sık görülebilmesi nedeniyle özellikle ebeveynleri akraba olan konjenital hidrosefali olgularında tip1 plazminojen eksikliğinin ayırıcı tanıda yer almasının; erken tanı ve tedaviyle birlikte ailenin preimplantasyon genetik tanı ile sağlıklı çocuk sahibi olabilme imkanına ilişkin bilgilendirilmesi açısından katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hidrosefali, tip 1 plazminojen eksikliği

S-135 Primer İmmun Yetmezlik Ön Tanılı Olguların Genetik Altyapısının Yeni Nesil Dizileme Analizi Ile Araştırılması

Dr. Ravza Nur Yıldırım[1], Doç. Dr. Tufan Çankaya[1], Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya[1], Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp[1], Prof. Dr. Ahmet Okay Çağlayan[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: Primer immun yetmezlik, bağışıklık sisteminde görevli mekanizmaların herhangi bir aşamada yeterli fonksiyon gösterememesi ya da o basamaktaki eleman/ların yokluğu ile karakterizedir. Etkilenen hücre ve moleküllere bağlı olarak heterojen bir spektrumda immun yanıt tabloları geliştirebilmektedir. Altta yatan genetik etiyolojinin aydınlatılması tedavi seçim ve hasta yönetiminde yardımcı olmaktadır. AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde uygulanan immün yetmezlik panelinde tespit edilen gen varyantların sıklıklarının literatürle karşılaştırılması, genotip-fenotip korelasyonlarının yapılması, daha önce tanımlanmamış yeni varyantların literatüre kazandırılmasıdır. GEREÇ-YÖNTEM: Temmuz 2019 – Kasım 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezine immün yetmezlik ön tanısıyla yönlendirilen 82 hasta prob-yakalama (capture) metoduna göre çalışılan 53 genlik primer immun yetmezlik paneliyle analiz edilmiştir. BULGULAR: Analiz edilen 82 hastanın 8'inde BLM, CASP10, IFNGR1, NBN, RAG2, TNFRSF13B ve WAS genlerinde olmak üzere patojen ya da muhtemel patojen varyant tespit edilmiştir. Bu değişimlerden 2'si; homozigot NM_000416.3(IFNGR1_v001):c.662_663insCA ve hemizigot NM_000377.3(WAS_v001):c.88_90del varyantları ilk kez bu çalışma ile tanımlanmıştır. 4 hastada BLM, NBN ve RAG2 genlerinde heterozigot formda saptanan varyantlar hastaların kliniği ile uyumlu saptanmayıp ileri tetkikleri planlanmıştır. SONUÇ: İnfantil dönemde mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olan primer immun yetmezlikler, daha hafif klinik bulgularla erişkin dönemde de karşımıza çıkabilmektedir. Bu anlamda büyük ölçekli ve çok merkezli genetik çalışmalar yapıldıkça bu hastalıkla ilgili genotip-fenotip korelasyonu aydınlatılacak ve bireysel klinik izlemde fayda sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Genotip-Fenotip Korelasyonu, İmmün Yetmezlik, Yeni Nesil Dizileme Paneli

S-136 Mikobakteriyel Enfeksiyona Mendeliyen Yatkınlıkla İlişkili Gen Varyantlarının Primer İmmün Yetmezlik Altgruplarında Analizi

Aslı Karacan[1], Sinan Akbaş[2], Esra Yücel [3], Ayça Dilruba Aslanger[2], Gözde Yeşil Sayın[2], Güven Toksoy [2], Oya Uyguner [2], Evrim Kömürcü Bayrak [2]
1 İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul,türkiye
3 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: İmmün sistemin moleküler ve kalıtsal fonksiyon eksikliği nedeniyle ciddi ve çoğunlukla ölümcül olan primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, bebeklik ve çocukluk çağında ortaya çıkar ve klinik, genetik ve immünolojik açıdan oldukça heterojen olan bağışıklık kusurlarıdır. Mikobakteriyel Enfekiyonlara Mendelyen Yatkınlık (MSMD; "Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease"), PİY hastalık spektrumunda yer alan ve şimdiye kadar İnterlökin (IL)-12/İnterferon (IFN) bağımlı sinyal yolağında görevli yaklaşık 14 gendeki patojenik varyantlar ile ilişkilendirilmiş nadir bir hastalıktır. Bu ön çalışmada, MSMD immünopatogenezinde rol alan genlerindeki aminosit değişimi ve ekzon kırpılması ile ilişkili olabilecek varyantların PİY hastalık grubundaki sıklıkları belirlenerek populasyon karşılaştırmaları yapıldı ve PİY fenotipine etkisi araştırıldı. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, PİY spektrumundan Human Inborn Errors of Immunity: 2019 sınıflandırmasına göre MSMD (n=6), Hiper IgE sendromu (n=7), Otoinflamatuar hastalık (n=7), Periyodik Ateş Sendromu (n= 2), Ailevi Akdeniz Ateşi (n=2), ve diğer immün yetmezlik alt grupları (n=30) olarak klinik ön tanı alan 22 kız, 30 erkek toplam 52 olguda, PİY ile ilgili 264 gen içeren yeni nesil dizileme panel testi uygulandı. MSMD ile ilişkilendirilmiş olan IFNGR1, IFNGR2, IL12RB1, IL12RB2, CYBB, IRF8, ISG15, STAT1 ve TYK2 genlerindeki ekzonik ve komşu intronik bölgelerindeki tek nükleotid varyant (SNV) belirlenerek fonksiyonel etkisi olabilecek aminosit değişimi (missens) ve muhtemel ekzon kırpılma hasarı oluşturan varyantların sıklıkları, MSMD, diğer PİY grupları ve populasyon veri setleri ile karşılaştırıldı. Bulgular: MSMD'li 6 olguda, PİY panelinde dizilenen varyant analizi yapılan MSMD ilişkili 9 adet genden, missense varyant tespit edilmeyen IFNGR1, IL12RB2 ve STAT1 genleri hariç altı gendeki SNV'lerin minimum allel sıklıkları (MAF), 46 PİY olgularındaki sıklıklar ile karşılaştırıldı. MSMD'li bir olguda (erkek, 14 yaş) IL12RB1 geninde homozigot olarak kırpılma hatasına sebep olabilecek nadir bir muhtemel patojenik benzeri varyant (c.64+2T>G, gnomAD MAF: 0.00004; Turkish Variome: Yok) tespit edildi. Bu gende incelenen diğer polimorfik nadir bir missens varyant (gnomAD MAF: 0.000761; Turkish Variome: 0,003459) olan c.1879G>A (p.Glu627Lys) ise tüm olgu grubunda sadece bir MSMD'li erkek olguda (17 yaş) heterozigot olarak saptandı. IL12RB1 genindeki polimorfik c.1132G>T (p.Gly378Trp), c.1094T>C (p.Met365Thr) ve c.641A>G (p.Gln214Arg) varyantlarının MAF'ları, PİY grubunda (%41) MSMD olgularından (%25) ve populasyon veri setlerinden (ort. %32) fazla bulundu. CYBB geninde muhtemel patojenik benzeri missens bir varyant (gnomAD ve Turkish Variome: Yok) olan c.1072G>T sadece bir MSMD'li kız olguda (19 yaş) heterozigot olarak tespit edildi. Ek olarak, IFNGR2 geninde c.191A>G (p.Gln64Arg), IL12RB1 c.467G>A (p.Arg156His) ve c.119C>T (p.Pro40Leu), IRF8 geninde c.414C>T (p.Cys138Trp) ve ISG15 geninde c.248G>A (p.Ser83Asn) varyantlarının MAF değerleri MSMD olgularında) allel sıklıkları yaklaşık 1,5 kat fazla iken, TYK2 genindeki c.2051T>G (p.Ile684Ser) ve c.1084G>T (p.Val362Phe) varyantlarının sıklıkları PİY grubu ve populasyon verileri ile benzerdi. Bu ön çalışmada, MSMD olgularında tespit edilen 13 varyantın sıklıkları ve hastalık patogenezine muhtemel etkileri, in siliko tahmin araçları ve veri setlerinde incelendi. Sonuç: Sonuç olarak, oldukça heterojen bir hastalık spektrumuna sahip olan PİY'ler içerindeki

MSMD ile ilişkili genlerdeki aminosit değişimi ve olası ekzon kırpılmasına neden olabilecek varyantların, fonksiyonel etkileri ve sıklıklarındaki farklılıklar sebebi ile hastalık patogenezinde tek başına patojenik etkili olabileceği gibi kümülatif olarak modifiye edici etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: MSMD, PİY, tek nükleotid varyantları, allel frekansı, in siliko analiz

S-137 Kombine İmmün Yetmezliğin Nadir Bir Sebebi: Diaph1 Varyantı

Can Berk Leblebici[1], Yasemin Üner[1], Hasret Erkmen[2], Halil Gürhan Karabulut[1], Şule Haskoloğlu[2], Figen Doğu[2]
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

Giriş: DIAPH1 genindeki homozigot patojenik varyantlar progresif mikrosefali, epilepsi, sensörinöral işitme kaybı, kortikal körlük ve kombine immün yetmezliğe (KİY) neden olur. DIAPH1 geninde homozigot varyantlar tanımlanmış ve bu varyantların kombine immün yetmezliğe yol açtığı literatürde az sayıda vakada gösterilmiştir. Burada primer immün yetmezlik (PİY) şüphesi ile bölümümüze danışılan ve DIAPH1 varyantı saptanan bir olgu sunulmaktadır. Olgu: Beş yaşında kız hasta, kombine immun yetmezlik, kortikal körlük, epilepsi ve mikrosefali bulguları ile polikliniğimize danışıldı. Anne ve baba arasında üçüncü derece akrabalık öyküsü olduğu öğrenildi. Tekrarlayan ve dirençli enfeksiyon öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde büyüme-gelişme geriliği, generalize lenfadenopati (LAP) ve hepatomegali saptandı. Toraks görüntülemede multipl LAP ve akciğer parankiminde yaygın nodüler dansite saptanan hastanın laboratuvar testlerinde lenfopeni, hipogammaglubülinemi ve Epstein-Barr virüs pozitifliği mevcuttu. Lenf nodu biyopsisinde PİY zemininde lenfoid ve histiyositik hiperplazi olduğu görüldü. Hastaya yapılan tüm ekzon sekanslamada DIAPH1 geninde sonlanma kodonuna neden olan (NM_005219.5) c.991C>T(p.Arg331Ter) homozigot varyant bulundu ve bu varyant Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Akademisi (2015) kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırıldı. Sonuç: DIAPH1 geni F-aktin polimerizasyonu ve mikrotübül stabilizasyonunda görev alır. DIAPH1 genindeki homozigot varyantlar mitokondriyal disfonksiyona yol açarak lenfosit olgunlaşmasını bozar ve KİY'e neden olur. Epilepsi, görme kaybı, mikrosefali ve immün yetmezlik öyküsü olan hastalarda DIAPH1 mutasyonları akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: DIAPH1 varyantı, kombine immün yetmezlik

S-138 Patolojik Tanısı "Belirsiz Sitoloji" Olan Tiroit Nodüllerinde Yeni Nesil Dizi Analizi Tabanlı Hedefe Yönelik Somatik Mutasyon Analizi

Gizem Kök Kılıç[1], Haluk Akın[1], Ali Mızrak[1], Yeşim Ertan[1], Özer Makay[1], Süreyya Özbek[1], Deniz Nart[1], Hatice Özışık[1], Mehmet Erdoğan[1], Burak Durmaz[1], Murat Özdemir[1], Su Özgür[1], Emin Karaca[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Tiroit nodülleri toplumda yaygın görülen bir sorunu temsil eder. Saptanan tiroit nodüllerine yaklaşımda en önemli aşama malignite riskinin tespitidir. Bunun için hastaya ait risk faktörleri, fizik muayene, ultrasonografi gibi nodüle ait ipuçlarının toplanması gereklidir. İİAB, nodüllerin sitopatolojik incelemesine olanak sağlar. Sitopatolojik olarak belirsiz grupta kalan nodüllere yaklaşım klinik pratikteki önemli zorluklardan birini oluşturur. Bu örneklerin moleküler profillemesi son dönemde öne çıkan seçeneklerdendir. Çalışmamızda belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin moleküler analizi yapılarak; klinik pratikte malign-benign ayrımına katkı sağlaması ve klinik yönetime yardımcı olacak belirteçlerin araştırılması hedeflenmiştir. Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 20 adet belirsiz sitolojiye sahip tiroit nodül aspirasyon örneği dahil edildi. Örnekler ameliyat kararı verilmiş hastalara aitti ve cerrahi patoloji sonucu mevcuttu. Örneklerin moleküler profillemesinde, 67 geni içeren bir yeni nesil dizileme paneli kullanıldı. Analiz sonuçları cerrahi patolojik veriler altın standart kabul edilerek kıyaslandı. Kullanılan yöntemin sensitivite, spesivite, PPV ve NPV değerleri belirlendi. Bulgular: Analiz sonucunda 20 örnekten 10 tanesinde 6 farklı gene (BRAF, NRAS, PTEN, TERT, PIK3CA, TP53) ait Tier 1 veya Tier 2 varyant saptandı. Çalışmaya dahil edilen 15 örneğin cerrahi patoloji sonucu malign, 5 örneğin ise benigndi. Malign patolojiye sahip örneklerin 10 tanesi tiroidin papiller karsinomu, 5 tanesi ise tiroidin papiller mikrokarsinomu idi. Bir hastaya lenf nodu metastazı eşlik etmekteydi (Evre IVA), bir hastanın tümör çapı 4 cm'den büyüktü (Evre III) ve bir hastanın ise 2.2 cm idi (Evre II). Varyant saptanan 9 hastanın patoloji sonucu malign, bir hastanın ise benigndi. Varyant saptanan hastaların yaş ortalaması 56 iken, varyant saptanmayan grubun 46 idi. Testte NPV: %40, PPV: %90, Spesivite: %60, Sensitivite: %80 olarak hesaplanmıştır. Sonuç: Tüm örneklere ait aspirasyon materyalinden elde edilen DNA çalışma için yeterli olmuştur. Elde edilen moleküler belirteçler ile en az 9 hastada İİAB girişimi tekrarı gerekmeden yönetim doğru şekilde yapılabilirdi. Çalışmada kullanılan test dahil etme testi (rule-in) olarak, özellikle 45 yaş üstü hastalarda, yararlı olabilir. Çalışma belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin yönetiminde giderek geçerlilik kazanan moleküler testlerin, klinik pratikteki faydasının altını çizmektedir. Ülkemizdeki ilk çalışma olarak sonraki çalışmalara öncülük etmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İİAB; Tiroit Nodülü; Tiroit Kanseri; NGS

S-139 Association Between Circulating Crnde With Kras, Nras, And Braf Variants In Patients With Advanced Crc

Serap Arslan[1], Oğuz Çilingir[2]
1 Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancer. One of the signaling pathways that are effective in the pathogenesis of CRC is the RAS-RAF-MAPK pathway. Variants in the KRAS gene are effective in the transition from the early adenoma stage to the late adenoma stage in sporadic CRCs. More than 90% of the activating variants are located in codons 12 and 13 of exon 2 of the KRAS gene. Long non-coding RNAs are heterogeneous ncRNAs ranging in size from 200 bp to 100 kbp. CRNDE (Colorectal Neoplasia Differentially Expressed) is a lncRNA localized next to the IRX5 gene on chromosome 16q12. CRNDE has been identified as an oncogene in some cancers, including CRC, glioma, breast cancer, and hepatic carcinoma. It has been reported to be associated with promoting cell proliferation, migration, and invasion in tumor cells. AIM: This study aimed to investigate the relationship between plasma CRNDE expression level and KRAS, NRAS, and BRAF somatic variants in patients with advanced CRC. MATERIALS and METHODS: In this study, plasma and FFPE tissue samples of 50 advanced-stage patients followed up with colon or rectum cancer diagnosis were included. Plasma samples of 31 individuals were included in the study as a control group. Peripheral blood samples were collected from each participant, and their plasma was separated. We extracted total RNA from plasma by Trizol reagent according to the protocol of the manufacturer's instructions and was used for cDNA synthesis from the total RNA samples obtained. cDNAs were taken into expression study using the SYBR Green method. Somatic variants in KRAS, NRAS, and BRAF genes were evaluated from DNAs obtained from FFPE tissues. Data analysis was done with IBM SPSS 21 package program. RESULTS: Of the patients included in the study, 12% were stage III and 88% were stage IV. KRAS variant was seen in 34% of the cases, NRAS variant in 12%, BRAF variant in 6% of the cases, and no somatic change was observed in 48%. KRAS variants in codons 12-13 and 61 were observed most frequently in the advanced stage group. Also, a statistically significant difference was found between candidate CRNDE circulating lncRNA expression level and KRAS somatic variants ($p=0.031$). A correlation was found between circulating CRNDE lncRNA expression and tumor differentiation ($p=0.023$), primary tumor location ($p=0.009$), and tumor size ($p=0.010$). CONCLUSION: In our study, it was determined that there is a significant relationship between the frequently observed KRAS somatic variants and CRNDE in advanced-stage CRC cases. The findings revealed that there may be a relationship between somatic variants commonly observed in CRC and circulating lncRNAs. This suggests that circulating lncRNAs can be effective on KRAS gene somatic variants in colorectal cancer. More studies are needed to understand the molecular mechanisms of circulating lncRNAs.

Anahtar Kelimeler: Plasma, CRNDE Circulating lncRNA, KRAS, NRAS, BRAF, Colorectal Cancer

S-140 Meme Kanser Kök Hücrelerinden Salınan Hücresiz Serbest Dna'Nın (Cfdna) In Vitro Koşullarda Alıcı Hücrelerdeki Etkisinin Araştırılması

Burak Durmaz[1], Çığır Biray Avcı[2], Yasemen Karan Başaran[2], Fatma Söğütlü[2], Günel Mukhtarova[3], Asude Durmaz[1], Gülperi Öktem[4], Özgür Çoğulu[5]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad.
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ad.
3 Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
5 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad., Genetik Bd.

Giriş: Hücre dışında bulunan serbest DNA'nın (cfDNA) malign ve malign olmayan çeşitli hastalıklarda apoptotik/nekrotik hücrelerden ve canlı hücrelerden aktif şekilde salınarak dolaşımda bulunduğu bilinmektedir. cfDNA'nın kanser metastazı ile ilişkisini açıklamaya yönelik canlı kanser hücrelerinden ortama salınan cfDNA ile tümör gelişimi, progresyonu, metastazı arasındaki ilişkiyi kapsamlı şekilde inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tümörden köken alan cfDNA, metastazlar oluşturmak için yakındaki hücreleri veya organları transfekte eden bir enfeksiyon parçacığı gibi davranabilmektedir. Böylece, normal hücrelere entegre olan cfDNA'lar, sağlıklı hücrelerdeki bazı genlerin ekspresyon düzeylerini değiştirebilir, invazyon ve metastazı teşvik edebilmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda, canlı tümör hücrelerinden aktif şekilde ortama salınan serbest dolaşan hücresiz DNA'nın tümör gelişimi ve progresyonu, uzak ve yakın metastaz süreçlerinde etkili genlerin ekspresyonu üzerine olası rolünün transkriptom analizi ile araştırılması amaçlanmıştır. Materyal-Metod: Primer meme kanseri BT-20 hücre kültürü ortamından flow sitometri yöntemi ile CD44+/ CD24-/low kanser kök hücreleri ayrıştırılarak, bu hücrelerin içinde bulunduğu kültür ortamından cfDNA izole edilmiştir. İzole edilen cfDNA işaretlendikten sonra her bir hücre hattı için 3 ayrı kültür şeklinde oluşturulan insan mezenkimal kök hücreleri, akciğer bronş epitel hücreleri ve normal meme epitel hücrelerinin bulunduğu kültür ortamlarına eklenip hücre içine geçişi gösterilerek tüm alıcı hücrelerde kültür öncesi ve sonrası hücre canlılığı, proliferasyon, apoptoz, hücre döngüsü, migrasyon ve invazyon sonuçları değerlendirilmiştir. Total RNA izolasyonunu takiben, bazal ve cfDNA eklenmiş olan hücrelerdeki ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler saptandıktan sonra ilgili genler transkriptom, gen ontoloji ve yolak analizi verileri ile birlikte değerlendirilmiştir. Bulgular: Normal insan kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre hattında gen ontoloji analizine göre membrana yönelik kotranslasyonel protein hedefleme, endoplazmik retikulum, mRNA, ribozom, DNA ve RNA bağlanma terimlerinde artış olduğu saptanmıştır. Ekspresyon profiline bakıldığında, ribozom, DNA replikasyonu, hücre siklusu ve p53 sinyal yolaklarının artmış olduğu; TNF, IL-17, MAPK, NF-kappa B, PI3K-Akt sinyal yolaklarında azalma olduğu dikkati çekmiştir. Normal meme epitel hücre hattında gen ontoloji verilerine göre hücre döngüsü, DNA replikasyonu, mitokondrial translasyon, doku oluşumu, kromozom, ribozom ve kollajen, protein fosfataz terimlerinde artış belirtilmiştir. Ekspresyon profili incelendiğinde, hücre siklusu, DNA replikasyonu, p53, TNF, NF-kappa B yolaklarının artmış olduğu; TGF beta, MAPK, Fox0, PI3K-Akt sinyal yolaklarında azalma olduğu tespit edilmiştir. Akciğer bronş epitel hücre hattı gen ontoloji analizi sonuçlarına göre endoplazmik retikulum ve membrana hedefli proteinler, hücre adezyon ve motilite, kromozom, ribozom, mitokondriyel protein, transkripsiyon faktörü, DNA bağlanma terimlerinde artış görülmüştür. Ekspresyon profili analiz edildiğinde, termogenez, oksidatif fosforilasyon, kimyasal karsinogenez yolaklarının artmış olduğu; mTOR, Notch, Fox0, TGF beta sinyal yolaklarında azalma olduğu saptanmıştır. Sonuç: Kanser hücrelerinin normal dokulara göre birbirinden farklı olan progresyon özelliklerinin, metastaz seçimlerinin ve bu

dokulardaki gelişimlerinde cfDNA’nın ilgili alıcı hücrelerde meydana getirmiş olduğu değişiklikler ve ilişkili yolaklar incelenerek, hem hücresel hem de gen düzeyinde çok değerli veriler elde edilmiştir ve literatüre önemli bir katkı sağlamıştır. Bu çalışma, TÜBİTAK 1001 programı kapsamında 120Z468 no ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, cfDNA, trankriptom analizi, gen ontoloji analizi, yolak analizi

S-141 Investigation Of Endometrial Cancer Variants By Targeted High-Throughput Sequencing: Two Novel Variants In Atm And Msh6 Genes

Hazal Sezginer Guler[1], Drenushe Zhuri[1], Fulya Dusenkalkan[1], Engin Atli[1], Selma Demir[1], Sinem Yalcintepe[1], Hakan Gurkan[1]
1 Departmant Of Medical Genetics, Trakya University, Faculty Of Medicine, Edirne,turkey

Introduction: Endometrial cancer with a 5-year survival rate of 80%, important to female patients worldwide. Approximately 20% of endometrial cancers show microsatallite instability (MSI), which may be a reflection of variations in mismatch repair genes. The mismatch repair genes include MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, MLH3 genes. Materials and Methods: In this study, genetic analysis results of 25 female patients who applied to the Trakya University Health Research and Application Center, Genetic Diseases and Evulation Center, outpatient clinic with endometrial cancer between August 2017-May 2022 were included. DNA isolation was performed from peripheral blood samples of the patients. The samples were analyzed with NextSeq-550-Illumina system using Illumina TruSight Cancer kit (Illumina, San Diego, California, United States) and Qiaseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Hilden, Germany). Variants were classified according to ACMG-2015 guidelines. Results: Pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants located in MLH1, CDKN2A, ATM, MSH6,BRCA2 genes were detected in 7(29,16 %) patients. Two of these variants were novel. The genes for which we have detected noval variants are ATM and MSH6. Discussion: The incidence of age is very important for endometrial cancer. It shows that most cases are diagnosed after menopause and the highest incidence is around the seventh decade of life. Therefore, it is important to detect variation in genes for early detection of endometrial cancer. Evaluation of patients whose clinical findings are compatible with endometrial cancer with the new generation sequencing method is important for early diagnosis.

Keywords: Endometrial cancer, Next generation sequencing, Novel variants, ATM, MSH6

S-142 Kliniğimizde Çalışılan Herediter Kanser Paneli Sonuçları Ile Kalıtsal Kansere Yatkınlık Oluşturan Germline Varyantların Araştırılması

Sena Çetin[1], Mustafa Güneş[1], Arzu Guliyeva[2], Elif Yılmaz Güleç[2], Filiz Özen[1]
1 İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği
2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Malignite tanısı almış olan hastaların yaklaşık % 5-10'luk kısmından kalıtsal kanser yatkınlık sendromları sorumludur. Kanser açısından kişisel veya aile öyküsü yüksek riskli olan hastalarda ilişkili olabilecek genlerin araştırılması amacıyla Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojisinin kullanıldığı multigen analiz panelleri geliştirilmiştir. Bu germline varyantları belirleyebilmek amacı ile kliniğimize başvuran uygun hastaları Herediter Kanser Panelimiz ile araştırdık. Gereç-Yöntem: Hastanemiz Kadın Doğum ve Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Tıbbi Onkoloji kliniklerinin hastaları başta olmak üzere Eylül 2020 – Aralık 2021 tarihleri arasında tarafımıza yönlendirilen olgular değerlendirildi. Toplam 300 hastaya kalıtsal kanser sendromları ile ilişkilendirilmiş 60 yüksek ve orta düzeyde penetrasyon genini (APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, DDB2, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FANCA, FANCC, FH, FLCN, GALNT12, HDAC2, HOXB13, MEN1, MET, MITF, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS2, PMS2CL, POLD1, POLE, POLH, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1, XPA, XPC.) içeren Hereditary Cancer Solution by Sophia Genetics kiti kullanılarak Illumina NGS platformunda çalışıldı. Sonuçlar patojenik / olası patojenik ve klinik önemi belirsiz varyant (VUS) varyantların sıklığı için analiz edildi. Kopya sayısı değişimi saptanan hastalar Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) ile araştırıldı. Bulgular: Analiz edilen 300 kişiden 59'unda (%19,6) toplam 63 patojenik / olası patojenik değişim (61'i nokta mutasyonu ve ikisi ekzon delesyonu) tanımlanırken, vakaların 128 tanesinde (%42,6) toplam 174 VUS tespit edildi. VUS varyantlardan 52 tanesinin hastalığa neden olma potansiyelleri tespit edildi. Patojenik varyantı olan kişilerin 29'u primer kanser tanısı almış olan hastalardı ve bunların 14'ü meme, altısı kolon, dördü over, üçü endometriyum, ikisi tiroid ve biri cilt kanseriydi. Patojenik / olası patojenik bir değişim tanımlanan genlerin 15 tanesi (%23,8) BRCA1/2 genlerinde, 11 tanesi (%17,4) ailevi polipozis genlerinde (APC, MUTYH), 10 tanesi (%15,9) DNA yanlış eşleşme tamir genlerinde (MLH1, MLH2, MSH6, PMS2 ve EPCAM) ve kalanı CHEK2, PALB2, ATM, ERCC4, ERCC5, AXIN2 gibi çeşitli genlerdeydi. Sonuç: Sonuç olarak analiz edilen 60 genin 51'inde klinik olarak anlamlı varyantlar tanımlandı. Kullanılan geniş kapsamlı multigen panelimiz ile kalıtsal kanserlerin genetik çeşitliliğinin ne kadar fazla olduğu tespit edildi. Bu amaçla sadece patojenik / olası patojenik varyantların değil aynı zamanda ileri araştırmalara da gerek duyulan VUS varyantların da tanımlanması sağlandı. Bu çalışma ile geniş kapsamlı multigenik kanser panellerinin hastalık prognozu, aile ve kişisel genetik danışmanlık üzerindeki etkisi gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Herediter kanser paneli, Kalıtsal kanser sendromları

S-143 Waldenström Makroglobulinemili Hastalarda Myd88 L265P Mutasyonu Allel Yükünün Prognozdaki Yeri

Hacer Ukba Kına[1], Ümmet Abur[1], Mehmet Turgut[2]
1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Waldenström Makroglobulinemisi (WM) immunglobulin (Ig)M protein artışı ile karakterize lenfoplazmasitik bir lenfomadır. MYD88 geni L265P mutasyonu WM'li hastaların yaklaşık %90'ından fazlasında saptanmaktadır. Bu mutasyon ayrıca santral sinir sistemi diffuz large B-cell lenfoma'nın (DLBCL) %70'inde, kütanöz DLBCL'nin %54'ünde, IgM MGUS'un %52'sinde, testiküler DLBCL'nin %74'ünde ve ABC-DLBCL'nin %24'ünde gözlenmektedir. WM'de prognoz, revize IPSS (rIPSS) skorlama sistemine göre yapılmaktadır. Bu sunumda WM tanılı ve MYD88 L265P mutasyonu saptanan 14 hastanın allel yükü ile rIPSS skoru arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Materyal ve Metod: Hastaların kemik iliği aspirasyonundan yada kemik iliği FFPE örneğinden DNA elde edildi. Yeni nesil dizileme yöntemiyle MYD88 geninin tüm ekzonları tarandı. Analizler Qiagen biyoinformatik sisteminde somatik pipeline göre yapıldı. Pozitif cut-off değeri olarak mutasyon allel yükü %5 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar ve Tartışma: 14 hastanın yaş ortalaması 65.6 idi. Hastaların beta-2 mikroglobulin düzeyi ortalaması 3.8 mg/L, serum albumin düzeyi ortalaması 3.8 g/dL, LDH düzeyi ortalaması 158.7 IU/L ve serum IgM düzeyi ortalaması 2784 mg/dL olarak gözlendi. rIPSS skorlamasına göre 8 hasta çok düşük/düşük risk grubunda iken 6 hasta orta/yüksek risk grubunda idi. Hastaların L265P allel yükü dağılımı %5-%24 arasında idi. Çalışmamızda hastaların mutasyon allel yükü ile rIPSS riski arasında ilişki saptanmadı. Literatürde MYD88 L265P mutasyon allel yükü ile IPSS arasındaki ilişki hala net değildir. Bazı çalışmalarda allel yükü arttıkça prognostik riskin arttığı bildirilse de allel yükünün sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: MYD88, L265P, Allel Yükü

S-144 Sarkomlarda Füzyon Gen Yenidendüzenlenmelerinin Diagnostik Önemi

Gülçin Günden[1], Deniz Arık[2], Evrim Yılmaz[2], Beyhan Durak Aras[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ad

Giriş ve amaç: Sarkomlar kas, kemik ve kıkırdak gibi mezenşim dokulardan köken alan ve kötü prognoz gösteren neoplazilerin heterojen bir grubu olarak bilinmektedir. Sarkomlar, yumuşak doku (rabdomiyosarkom, sinoviyal ve liposarkom vd.) ve kemik doku sarkomları (ewing ve kondrosarkom) olarak gruplandırılmaktadır. Ayrıca sarkomlarda genetik bir sınıflama olduğu; bu sınıflamanın basit (%15-20) ve kompleks karyotipleri (%80-85) içerdiği bilinmektedir. Basit karyotipin kromozomal translokasyonları (onkogenik füzyon protein); kompleks karyotipin ise nokta mutasyonu, kayıp, kazanç ve amplifikasyon gibi genetik ve kromozomal değişimleri içerdiği belirtilmektedir. Bu genetik değişimler, sarkom tanı ve tedavilerinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda sarkom tanılı hastalarda bu değişimlerin oranı ile birlikte diagnostik rolünü ve patolojik verilerle ilişkisini incelemeyi hedefledik. Metod: Anabilim Dalımıza 2014-2022 yılları arasında gelen 53 sarkom ön tanılı hastanın FFPE kesitlerine tanı açısından önemli olan füzyon genlerinin yeniden düzenlenmelerini (YD) saptamak için FISH yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla; ZytoLight® SS18 BA, ZytoLight® EWSR1 BA, ZytoLight® DDIT3 BA, ZytoLight® FUS BA, ZytoLight® YWHAE BA, ZytoLight® FOXO1/PAX7 ve FOXO1/PAX3 DC füzyon probları kullanılmıştır. Bulgular: Çalışmamızda 53 sarkom tanılı hastanın 23'ünü kadın ve 30'unu erkek hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların 12'sinin pediatrik (yaş ortalaması=12,5) ve 41'inin erişkin (yaş ortalaması=50,43) olduğu gözlenmiştir. FFPE örneklerinden patolojik markerları değerlendirilebilen 53 hastanın 48'inde %83 CD99(+), 36'sında %84 FLI1(+), 37'sinde %24 desmin(+), 31'inde %81 TLE1+, 18'inde %100 vimentin(+) ve 20'sinde %100 CD45(-) olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, FISH başarı oranımız %90.56 olarak belirlenmiştir. SS18 YD'si araştırılan 23 hastanın 2'sinden sonuç alınamazken, 21 hastanın %33'ünde SS18 gen YD pozitif (SS18+) saptanmıştır. EWSR1 YD'si araştırılan ve sonuç alınan 16/17 hastanın %53'ünde EWSR1 YD pozitif EWSR1(+) olarak değerlendirilmiştir. Hem EWSR1 hem de SS18 çalışılan 9 hastanın %40'ında EWSR1(+) , %20'sinde SS18(+) raporlanmıştır. Ayrıca 2 hastada sırayla FUS/DDIT3(+) ve FOXO1/PAX3/PAX7(-) saptanmıştır. Sonuç ve Tartışma: Literatürde patognomonik olarak tanımlanan EWSR1 translokasyonları Ewing sarkomuna (~%85); SS18 translokasyonları sinoviyal sarkoma (%95); PAX3/PAX7 translokasyonları rabdomiyosarkom ve FUS-DDIT3 füzyon geni miksoid liporsarkoma özgü olduğu bilinmektedir. Ayrıca Ewing ve sinoviyal sarkomda sırasıyla CD99(+) ve TLE1(+) patolojik markerları görülmektedir. Çalışmamızda yer alan olgularda sadece FISH yöntemi ile hedefe yönelik ve diagnostik önemi olduğu bilinen genlerin YD'leri değerlendirilmiştir. Ewing sarkom ön tanılı hastaların 8/8'inde EWSR1(+) ve CD99(+) birlikteliği gözlenmiştir. Sinoviyal sarkom ön tanılı hastaların 2/3'sinde SS18(+) ve TLE1(+) olmasına rağmen, olgu sayısının çok az olması nedeniyle literatür ile uyumluluğu değerlendirilememiştir. Ancak olgularımızda EWSR1(+) ve SS18(+) saptanmasıyla; olguların Ewing ve sinoviyal sarkom ayırıcı tanılarını yapılması sağlanmıştır. Literatürde de belirtildiği gibi klinik ve patolojik olarak sarkom tanı koyma zorluluğu nedeniyle, uygun genetik markerlarının da mutlaka incelenmesi gerekmektedir. Bizim olgu grubumuzun %79'unda sarkom şüphesi oluşturan patolojik markerlar ve farklı sarkomlarla ilişkili patolojik markerların ortak görülmesi (CD99+ ve TLE1+) bu durumu açıklar niteliktedir. Bu CD99(+) ve TLE1(+) olan vakalarda (n=16) genetik markerlarının değerlendirmesinden sonra, 7 vakanın sinoviyal ve 1 vakanın Ewing sarkom tanısı alması sağlanmıştır. Elde edilen bu veriler doğrultusunda

sarkom hastalarında klinik ve patolojik verilerin mutlaka genetik değişimlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ewing sarkom, sinoviyal sarkom, EWSR1, SS18, patolojik marker

S-145 Investigation Of Ferroptotic Cell Death In Chordoma Cells

Didem Seven[1], Didem Tecimel[1], Utku Özbey[1], Ayşegül Kuşkucu[1], Ömer Faruk Bayrak[1]
1 Department Of Medical Genetics, School Of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

Investigation of Ferroptotic Cell Death in Chordoma Cells Didem Seven, Didem Tecimel, Utku Özbey, Ayşegül Kuşkucu, Ömer Faruk Bayrak Department of Medical Genetics, School of Medicine, Yeditepe University, ISTANBUL, TURKEY Introduction: Chordoma is a rare malignant bone tumor which occurs along spine. The treatment option is limited with en block resection and radiotherapy since they present resistance to chemotherapeutics. Ferroptosis is a non-apoptotic, controlled cell death mechanism that involves iron ions or iron-containing enzymes catalysing aberrant metabolism of cellular lipid oxides. New data reveals that ferroptosis-related proteins have key roles in cell metabolism, redox state, and numerous disorders, including malignancies, nervous system diseases, and ischemia-reperfusion damage. Activation of ferroptosis with small molecules can be possible indirectly via XC system inhibition or directly GPX4 blocking that lead to ROS accumulation and lipid peroxidation subsequently. Xc system can be inhibited by the small molecules like Erastin, sorafenib.. etc. GPX4 can be blocked by Artesunate and RSL-3. Ferroptosis is suppressed in a variety of cancers and acts as a dynamic tumor suppressor during cancer development, suggesting that the control of ferroptosis might be used as a therapeutic target. Within this study the link between chordoma and ferroptosis will be evaluated. Material Methods: Chordoma cells were cultured with IMDMI: RPMI medium in 4:1 rate for CH22, UmChor cells and DMEM F12 for JHC7 cells with %10 FBS and %1 Penicilin Streptomycin. Chordoma cells CH22, UmChor and JHC7 were treated with ferroptotic inducers RSL3 and Erastin and ferroptosis inhibitor Fer-1. DMSO was used as blank. The cell viability was measured with MTS test. ROS accumulation was detected with fluorescent H2DCFDA dye using flow cytometer. Lipid peroxidation levels were calculated by measuring the absorbance of MDA-TBA product at 532/553 nm by microplate reader. Results: IC50 values were determined for each cells for both RSL-3 and Erastin subsequently 6uM and 12uM. RSL-3 induced cell death was observed in all chordoma cells whereas Erastin induced effect was not that efficient. Elevated ROS levels of ferroptotic inducers was observed compared to non-treated control cells. The most ROS accumulated time point was determined as 4 hours for RSL-3 induced chordoma cells and 6 hours for Erastin treated. Lipid peroxidation levels were also determined. Conclusion: It is very vital to reveal new chemotherapeutic options for chordoma treatment. In this respect, ferroptosis could be an alternative mechanism for chordoma patients. Key words: Chordoma, ferroptosis, RSL-3, Erastin, ROS accumulation

Anahtar Kelimeler: Chordoma, ferroptosis, RSL-3, Erastin, ROS accumulation

S-146 Brca-2 Geninin Kanser Dışı Nadir Klinik Prezentasyonu

Çağrı Doğan[1], İrem Kalay [2]
1 Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd,
2 Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Tuubi Genetik Abd

Kronik pankreatit; progresif fibrozis ile karakterize irreversbl enzim ve hormon hasarına yol açan pankreasın inflamatuar süreci olarak tanımlanmaktadır1. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre sıklığı 100.000 de 4,4-11,9 arasında olup erkek/kadın oranı yaklaşık 3 kat fazladır2. Etiyolojisinde alkol ve sigara tüketimi, hiperlipidemi, enfeksiyon hastalıkları, genetik hastalıklar(kistik fibrozis, herediter pankreatit hastalıkları), obstrüksiyon gibi nedenler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Pankreatit etiyolojisine genetik tanı yaklaşımı hasta takibi sağkalımı ve risk altındaki aile bireylerinin tespiti açısından oldukça önem taşımaktadır. Genetik tanıda en güncel yaklaşım multigen panelleri ile kısa sürede hastaların genetik yatkınlık açısından taranması yönündedir. Bu sunuda herediter pankreatit ön tanısı ile kliniğimize başvuran bir olgu sunulacaktır. 36 yaşında 1,5 yıldır tekrar eden akut pankreatit atakları nedeniyle takip edilen erkek olgunun anne babası arasında akrabalık yoktu. Aile öyküsünde babannesinde de pankreatit öyküsü olduğu ve akciğer kanseri nedeniyle kaybedildiği bilgisi mevcuttur. Hasta, HPO standardizasyonunda hazırlanan 166 genlik multigenik panel çalışmasına alınmıştır. Bu amaçla Clinical Exome Solution by Sophia Genetics kiti kullanılmış, dizileme reaksiyonu ise Illumina NextSeq® sistemi ve uyumlu reaktif kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hasta örneğinde dizilenen gen bölgelerinde patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmamıştır. Biyoinformatik analiz sürecinde ACMG ikincil bulgarıda değerlendirme kapsamına alınmış ve BRCA2 geninde heterozigot c.9097dupA, p.Th33033Asnfs*11 mutasyonu saptanmıştır. BRCA-2 geni BRCA-1 geni ile oluşturduğu kompleks yapı ile çift dal kırıklarının tamirinde önemli görev alan en önemli tümör baskılayıcı genlerden birisidir. BRCA-2 geni germline mutasyonları başta meme, over, uterus, prostat kanseri riskini artırmasının yanında pankreas kanseri riskini(% 8-15)de önemli artış olduğu gösterilmiştir3,4 .Germline patolojik BRCA-2 geni mutasyonu taşıyan hastalar sıklıkla ailesel meme kanseri sendromu ile ilgili klinik bulgular ile başvurmaktadır. Bunun yanında yapılan çalışmalarda BRCA-2 geni mutant hastalarda kronik pankreatit riskinin kontrol grubuna göre 13-25 kat fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur5,6. Yine benzer temelde yapılan çalışmalarda akut ve kronik pankreatit hastalarında meydana gelen yapısal değişimlerin pankreas adenokarsinom bulgularının gizlenmesine ve tanının gecikmesine yol açtığı belirtilmiştir. Bizim hastamızda da olduğu gibi kronik pankreatit hastalarında BRCA-2 geni HPO standardizasyonunda direk pankreatitle ilişkilendirilmese bile, herediter pankreatit multigen panellerine dahil edilmesi gereken önemli bir gendir. Bunun ile birlikte BRCA-2 geni taşıyıcılarında kanser tarama ve takiplerinin yanı sıra pankreatit açısından da aralıklı takipler önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRCA-2 geni, Kronik Pankreatit, Nadir Klinik Prezentasyonlar

S-147 The Minor Allele Of Angptl8 Rs2278426 Has A Protective Effect Against Cad In T2Dm Patients

Aslıhan Gizem Bilgin[1], Aybike Sena Özuynuk[1], Aycan Fahri Erkan[2], Neslihan Çoban[1]
1 İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul
2 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Background Coronary artery disease (CAD) is the main cause of death worldwide despite advanced treatment and diagnosis strategies. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) mainly function in the lipid mechanism by inhibiting lipoprotein lipase activity. In this study, we aimed to determine the associations between an ANGPTL8 polymorphism - rs2278426, and severity, presence, and risk factors of CAD. Methods A total of 1367 unrelated Turkish individuals who underwent coronary angiography recruited for the study and individuals grouped in accordance with coronary angiography results as CAD (n=736) and non-CAD (n=549). In addition, subjects were further divided into groups regarding type 2 diabetes mellitus (T2DM) status. Subjects were genotyped for rs2278426 (C/T) by quantitative real-time PCR. The allele and genotype distributions of the rs2278426 polymorphism were examined. Moreover, associations between genotype distributions and selected biochemical parameters were evaluated. Results Among CAD patients T allele carriage frequency was lower in T2DM group (p=0.051). Moreover, in the male non-CAD group, T allele carriage was more prevalent among T2DM patients compared to individuals without T2DM (p=0.033). In logistic regression analysis adjusted for obesity, which is an essential risk factor of T2DM, non-CAD T allele carrier men had increased risk for T2DM (OR= 2.244, 95% CI: 1.057-4.761, p=0.035). In addition, stenosis percentage (p=0.002), Gensini score (p=0.033) and SYNTAX score (p=0.040), which are markers of CAD severity were lower in T allele carrier men compared to non-carriers in T2DM group. Conclusion In conclusion, we found that T allele carriage of ANGPTL8 rs2278426 has a protective effect on CAD in T2DM patients. Further research should be executed to explore the nature of the association between ANGPTL8 rs2778426 and CAD.

Anahtar Kelimeler: coronary artery disease, atherosclerosis, ANGPTL8, rs2278426, T2DM

S-148 Obezite Hastalarında Monogenik ve Sendromik Obezite Genlerinin Taranması, Klinik Deneyimimiz

Arzu Guliyeva[1], Mustafa Güneş[2], Sena Çetin[2], Elif Yılmaz Güleç[1], Filiz Özen[2]
1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş: Monogenik obezite, anormal beslenme davranışı ve endokrin bozuklukları ile giden, nadir görülen ve erken başlangıçlı şiddetli obezite olarak tanımlanmaktadır. Bunun başlıca nedeni, gıda alımının hipotalamik kontrolünde anahtar rol oynayan leptin-melanokortin yolağının genlerindeki otozomal resesif mutasyonlardır. Melanokortin 4 reseptörü (MC4R, OMIM*155541)-ilişkili obezite, obezitenin değişken şiddeti ve kayda değer ek fenotiplerin olmaması ile karakterize edilir. MC4R genindeki mutasyonlar, obez çocukların ve yetişkinlerin %2-3'ünde yer alır; bunların çoğu heterozigottur. Sendromik obezitede hastalarda ek olarak zeka geriliği, dismorfik özellikler ve çeşitli organ anormallikleri gözlenir. Henüz tüm ilişkili genler tanımlanmamış olsa da her geçen gün hipotalamus ve merkezi sinir sisteminin gelişimine katılan yeni genler tanımlanmaktadır. Tüm ekzom dizileme gibi yeni tanı araçları muhtemelen diğer genlerin tanımlanmasına yardımcı olacaktır. Kliniğimize başvuran obezite hastalarının monogenik ve sendromik obezite genleri açısından araştırılması planlandı. Gereç ve Yöntem: Çalışmada 01.09.2020-01.01.2022 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve monogenik ya da sendromik obezite araştırması için ilişkili gen bölgeleri yeni nesil dizileme [Next Generation Sequencing (NGS)] teknolojisi ile analiz edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Bulgular: Kliniğimize başvuran 16 hastanin doğum tarihleri 2004-2019 tarihleri arasında yer almış olup onu erkek, altısı kızdır. Sekiz hastada klinikle ilişkili herhangi mutasyon bulunmazken, iki kardeş hastada MC4R (c.788T>A) geninde, bir hastada IL2RA (c.53del) geninde, bir hastada PCSK9 (c.1731del) geninde muhtemel patojenik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Beş hastada MTTP (c.1769+11T>G), SLC30A8 (c.574A>C), RAI1 (c.299A>G), GNAS (c.682C>A), NROB2 (c.134G>C) ve TG (c.5402G>T) ve (c.3001+6T>G) genlerinde klinik önemi belirsiz heterozigot değişimler saptanmıştır. Sonuç: Obezitenin genetik formlarının teşhis edilmesi bu hastalara multidisipliner yaklaşım ve tedavi yönteminin seçilmesi, takip edilmesi, ayrıca ailelerin taranması ve genetik danışma verilmesi açısından önemlidir. Özellikle yeni nesil dizileme ile genetik obezite mekanizmalarının ortaya çıkarılmasındaki ilerleme, çok yaygın obezite formlarının patofizyolojisini daha iyi anlamak ve nadir erken başlangıçlı formların yeni moleküler etyolojisini tanımlamada, aileleri yönlendirmede ve hasta tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Melanokortin; Melanokortin-4 reseptörü; Monogenik; Obezite.

S-149 Mody Fenotipinden En Sik Sorumlu Dört Gende Sekiz Yeni Varyant

Ece Keskin[1], Lamiya Mardan Hacızade[1]
1 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tüm diyabet vakalarının %5'ini Monogenik Diyabet (MD) teşkil etmektedir. Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY) otozomal dominat kalıtım gösteren, pankreas beta hücre işlevinde fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan, genç yaşlarda insülin sekresyonu defekti ile seyreden monogenik diyabet tiplerinden biridir. En sık varyant saptanan MODY genleri HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B olmakla birlikte MODY fenotipine neden olan şu ana kadar 14 farklı gen bildirilmiştir. İncelenen tüm popülasyonlarda MODY fenotipini açıklayan varyantların %70'i GCK ve HNF1A genlerinde saptanmaktadır. GCK genindeki değişimler içinde en sık missense (%65) varyantlar MODY fenotipinden sorumludur. HNF4A geninde varyantların sıklıkla ekzon yedi ve sekizde yerleştiği bildirilmiştir. HNF1A için ekzon dört hot-spot olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada 2019-2022 yılları arasında Haseki Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne MODY ön tanısı ile gönderilen 136 olgunun HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B genlerinin analizi sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Tespit edilen varyantlar 2015 yılında yayınlanmış olan ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 136 olgudan 21 olguda (%15,4) GCK, altı olguda (%4,4) HNF4A, üç olguda (%2,2) HNF1A, dört olguda (%2,9) HNF1B geni dizi analizi sonucunda hastalıkla ilişkili patojenik/olası patojenik/önemi bilinmeyen varyant saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 25 (%18,3) olguda patojenik/olası patojenik varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar (n=25) 19 missense , bir nonsense ve beş frameshift varyant şeklinde dağılım göstermiştir. GCK geninde yedi adet, HNF4A geninde de bir adet daha önce literatürde bildirilmemiş ekzon yedide yerleşen c.824C>T(p.Pro275Leu) varyantı saptanmıştır. Bir olgumuzda da HNF1A geninde daha önce literatürde bildirilmiş olan ekzon dörtte bulunan c.864del (p.Pro291GlnfsTer51) frame-shift varyantını saptadık. Olgularımızın sosyo-demografik bulguları değerlendirildiğinde; %45,5'i (n=62) kadın, %54,5 (n=74) erkek olduğu, ortalama tanı yaşlarının 21 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda sekiz yeni varyant saptanmış olup, bu çalışma MODY ile ilgili ülke genelindeki varyant dağılımını tespit etmek amaçlı hazırlanmıştır. Sonuçlarımızın literatürde bildirilmiş olan MODY fenotipinden sorumlu genlerdeki sıklık farkının ulusal sağlık sistemleri politikalarının uygulamalarından kaynaklandığını düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B, MODY

S-150 Boy Kısalığı Olan Sendromik Hastaların Genetik Etiyolojilerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyim

Kübra Adanur Sağlam[1], Ayberk Türkyılmaz[1], Emine Ayça Cimbek[2], Semiha Bekfilavioğlu[2], Aysel Yıldız Boyraz[2], Alper Han Çebi[1], Gülay Karagüzel[2]
1 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Trabzon
2 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Trabzon

Giriş: Boy varyasyonunun %80' den fazlasının genetik faktörlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir ve boy kısalığı en sık doktora başvuru sebeplerindendir. Boyun, yaşa ve cinsiyete göre toplum ortalamasının 2 standart deviasyon (SD) altında olmasına patolojik boy kısalığı denilmektedir. Patolojik boy kısalığına; sistemik hastalıkların veya tedavilerin sekonder etkisi, endokrin sebepler, büyüme üzerine primer etkisi olan genetik hastalıklar ve iskelet displazileri sebep olabilir. Prenatal başlangıç ile karakterize 1334'ten fazla genetik sendromda boy kısalığı bildirilmiştir ve sendromik boy kısalığı genellikle monogenik bozukluklarla ilişkilidir. Bu çalışmada moleküler testler ve klinik bulgular ile sendrom tanısı almış ve boy kısalığı bulgusu olan olguların klinik ve genetik bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: Çalışmaya sendromik bulgular sebebiyle araştırılan ve boy kısalığı bulgusu olan 33 farklı aileden 36 olgu dahil edilmiştir. Olgulara tanı koymak için klinik değerlendirme, fizik muayene ve moleküler genetik testler kullanılmıştır. Klinik değerlendirme ve fizik muayene sonrası olguların ön tanılarına göre moleküler analiz yöntemleri seçilmiş ve ilk olarak periferik kan örneğinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Moleküler analiz yöntemi olarak; kromozomal mikroarray, metilasyon analizi veya yeni nesil dizileme yöntemi kullanılmıştır. Olgular ve ebeveynleri segregasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Genetik analize alınan 36 olgunun 16'si (% 44,45) kız ve 20'si (% 55,55) erkekti. Olguların yaş ortalaması 7.62±5.1 yıldı. Kız olguların boy ortalaması -3.93±1,61 SDS ve erkek olguların boy ortalaması -2,62±1,16 SDS'dir. Olguların 29'u (%80,56) tek gen hastalığı (ACAN, ADNP, ANKRD11, BLM, BPTF, CUL7, DYNC2H1, ENPP1, ERCC2, EYA1, FGD1, GNPAT, HESX1, NIPBL, NOTCH2, OBSL1, PAPSS2, PTPN11, SRCAP, STAT5B, TRIM37, TRPV4, USB1), 4'ü(%11,11) mikrodelesyon sendromu (7q11.23, 15q11.2, 22q11.2 delesyonu), 2'si(%5.55) imprinting bozukluğu (Russel-Silver sendromu) ve 1'i(%2.78) de (Hallerman-Streiff sendromu) ilişkilendirilmiş genetik sebep olmadığı için klinik olarak tanı almıştır. Olguların 15'i otozomal resesif, 17'si otozomal dominant, 2'si non-mendelyen kalıtım, 1'i X'e bağlı resesif kalıtım gösteren genetik değişikliklere sahipti. Ayrıca 1 olgu da kalıtılan bir fenotip değil, sporadik vakaydı. Otozomal resesif kalıtım gösteren 15 olgunun 13'ünde ebeveynler arasında akrabalık vardı. Tartışma-Sonuç: Boy kısalığı olan 114 Çinli çocukta yapılan kohortta olguların 41'ine (%36) yeni nesil dizileme (NGS) ve kromozomal mikroarray (CMA) ile tanı konulmuş ve bunların 38'i (%33.3) NGS ile, geri kalanı 3'ü de CMA ile tanı almıştı. Bu durum, yeni nesil dizileme yönteminin boy kısalığı bulgusu olan olgularda tanı koyma başarısını göstermektedir. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da olguların çoğunluğu yeni nesil dizileme yöntemiyle tanı almış tek gen hastalıklarıydı. Çocuklarda boy kısalığı etiyolojilerinin araştırılması, klinik genetikçiler ve pediatrik endokrinologların multidisipliner ekip yaklaşımıyla olmalıdır. Gereksiz tetkiklerin önlenmesi, doğru tedavi yaklaşımlarının seçilmesi, eşlik edebilecek komorbiditeleri belirleyebilmek ve etkin genetik danışmanlık için boy kısalığı olan sendromik hastaların moleküler etiyolojilerinin saptanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Sendromik Boy Kısalığı, Tek Gen Hastalığı, Yeni Nesil Dizileme

S-151 Gebelik Haftasına Göre Küçük Doğan (Sga) Çocuklarda Sebat Eden Boy Kısalığının Etiyolojisinin Genetik Analizler Ile Değerlendirilmesi

Volkan Karaman[1], Ayça Aslanger[1], Esma Nur Konur[1], Pınar Öztürk[2], Güven Toksoy[1], Bilge Özsait Selçuk[1], Firdevs Baş[2], Feyza Darendereliler[2], Birsen Karaman[1], Oya Uyguner[1], Gözde Yeşil[1]

1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı İstanbul Türkiye
2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı İstanbul Türkiye

GİRİŞ: Gebelik haftasına göre küçük doğan(SGA) yenidoğan;doğum ağırlığı ve/veya doğum boyunun cinsiyet ve gebelik yaşına göre -2 standart deviasyon skoruna eşit veya daha düşük olması olarak tanımlanır. Maternal, utero- plasental, çevresel ve fetal faktörler dahil olmak üzere altta yatan etiyoloji henüz net olarak anlaşılamamıştır. SGA doğan çocukların çoğu, iki yaşına kadar boyda spontan yakalama yapsa da, bu çocukların yaklaşık %10-15'i büyüme geriliği ve persistan boy kısalığı riski altındadır. Sebat eden boy kısalığının, çoğunlukla dismorfik özellikler ve gelişimsel bozukluklarla karakterize genetik anomalilerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Gebelik haftasına göre küçük doğan (SGA) yenidoğan; doğum ağırlığı ve/veya doğum boyunun cinsiyet ve gebelik yaşına göre -2 standart deviasyon skoruna eşit veya daha düşük olması olarak tanımlanır. Maternal, utero-plasental, çevresel ve fetal faktörler dahil olmak üzere altta yatan etiyoloji henüz net olarak anlaşılamamıştır. SGA doğan çocukların çoğu, iki yaşına kadar boyda spontan yakalama yapabilmelerine rağmen yaklaşık %10-15'i büyüme geriliği ve persistan boy kısalığı riski altındadır. Sebat eden boy kısalığının etiyopatogenezinde çoğunlukla dismorfik özellikler ve gelişimsel bozukluklarla karakterize genetik anomalilerin olduğu tahmin edilmektedir. Kesin teşhis; genetik danışmanlık, prognoz, tedavi ve takip için önem arz etmektedir. Prenatal büyüme geriliğinin eşlik ettiği yaklaşık 400 kadar genetik sendrom olduğundan bu hastaların klinik teşhisi zordur. Bu sendromların genetik heterojenitesi, klinik değişkenlik olması, spesifik olmayan özellikler taşıması, başka sendromlarla örtüşen bulgularının olması ve genotip-fenotip korelasyonundaki değişkenlik genetik tanı için hedef gen yaklaşımını kısıtlamaktadır. YÖNTEM: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinden izlenen SGA ve sebat eden boy kısalığının yanında dismorfik yüz, mikrosefali, entelektüel gerilik, iskelet anomalileri, konjenital anomaliler vb ek bulgusu olan 84 olgu retrospektif olarak gözden geçirildi. Doğum parametreleri, ayrıntılı anamnez ve aile bilgilerine ulaşılabilen 52 olgu klinik değerlendirme sonrasında çalışmaya dahil edilerek karyotip analizi yapıldı. Spesifik bir genetik sendrom düşünülen 12 olguda hedef gen veya bölge dizi analizi, FISH veya MLPA analizi yapıldı. Bu yöntemlerle etiyolojisi aydınlatılamamış olan 10 olguda kromozomal mikroarray (CMA), 11 olguda tüm ekzom analizi (WES) ve 17 olguda CMA ve WES birlikte değerlendirildi. BULGULAR: Olguların %48'i doğum ağırlığı (DA), %9,6'sı doğum boyu (DB) ve % 42,4'ü her ikisi için SGA olup, 17 olgunun DB verisine ulaşılamadı. Prematürite sıklığı %17, akraba evliliği oranı ise %60 idi. On iki hastanın boy SDS ≤-2 olan en az bir ebeveyni, dört hastanın her iki ebeveyni kısa boyluydu. Kromozom analizi ile iki olguya tanı konuldu (yapısal kromozom anomalisi ve mikst gonadal disgenezi). Spesifik bir genetik sendrom düşünülen beş olgu 3M sendromu [OBSL1=3, CUL7=2], üç olgu Silver-Russel sendromu ile birer olgu Osteogenezis imperfekta [COL1A2], Rubinstein-Taybi sendromu [CREBBP] ve Akromezomelik displazi [NPR2] tanısı aldı. CMA tekniği uygulanan bir olguda 1q21 duplikasyonu saptandı. WES analizi yapılan beş olguda boy kısalığı ile ilişkili patojenik/muhtemel patojenik varyant (POU6F2=1, PAPSS2=1, GNPTAB=1, OBSL1=1, CUL7=1) saptandı. SONUÇ: Büyümede yakalama yapamayan SGA'lar eşlik edebilecek

bulgular açısından incelenmelidir. Sebat eden boy kısalığı olan SGA’larda etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik ileri genetik incelemeler ile kesin tanı konulması sayesinde olguların takiplerini ve tıbbi bakımlarını optimize etmek, komplikasyonları erken dönemde saptamak ve ailelere genetik danışma vermek mümkün olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: SGA, Boy kısalığı, Genetik analiz

KONUŞMACI METİNLERİ

Tıbbi Genetik Uzmanlık Eğitim Planlaması ve İstihdam Projeksiyonu

Mehmet Koca

T.C. Sağlık Bakanlığı, Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tıpta uzmanlık eğitimi, tıp doktorlarının mezuniyet sonrasında Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) ile yerleşmeye hak kazandıkları kliniklerde tıbbi genetik açısından 18 Temmuz 2009'da son haline kavuşan Tıpta Uzmanlık Kurulu'nun (TUK) belirlediği müfredata göre aldıkları eğitim ve öğretim faaliyetleri ile gerçekleştirilmektedir. Eğitim kliniği olma şartlarına haiz üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinin tıbbi genetik bölümlerinde uzmanlık eğitimi ile yetiştirilerek "Uzman Tabip" ünvanı alan hekimler, kamu ve özel sektördeki genetik hastalıklar değerlendirme merkezlerinde çalışabilmekte ve merkez sorumlusu olabilmektedir (1).

TUK'un uzmanlık eğitiminde 18 Temmuz 2009'da yaptığı güncellemeden sonra Sağlık Bakanlığı'nda çalışan uzman tabip sayısı artış göstermiştir. Hâlihazırda Çekirdek Kadro Yönetim Sistemi'ndeki (ÇKYS) Sağlık Bakanlığı'nda çalışan uzman tabip sayısı 136'dır (2). Ardışık yıllardaki azalmalarda, uzman hekimlerin üniversite, özel sektör ve yurtdışı merkez yönelimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Üniversitelerde kurulan eğitim klinikleri, uzmanların istihdamında daha önde gelmektedir. Ülkemizde artan özel teşebbüsler sebebiyle de orta ve kısa vadede özel sektör oranında artış beklenmektedir. Personel planlaması ve 3. basamak hastane sayısının artışıyla Sağlık Bakanlığı uhdesinde çalışan uzmanların sayısı da artış halindedir.

Herhangi bir YÖK'e bağlı üniversite afilasyonu olmadan "Eğitim Kliniği" ünvanı alan ilk klinik "Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi"dir. Sağlık Bakanlığı'nda aktif uzman hekimlerde zaman içerisinde akademik yükselmeler sayesinde kısa-orta vadede yeni eğitim kliniklerinin de ihdas edileceği öngörülmektedir. Bu durumun hem tıbbi genetik uzmanlık eğitimine hem de tıbbi genetik uzmanlarının istihdam planlamasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Üçüncü basamak Sağlık Bakanlığı Hastanelerinin akademik hüviyete bürünmesi sayesinde hem rutin sağlık hizmetlerinin kalitesinin artmasına hem de araştırma faaliyetlerinin daha üst seviyeye çıkmasına destek olacaktır. Tıbbi genetik uzmanlık eğitimi, hekimler tarafından rağbet gören bir seçenektir. Uzmanlık eğitimini bırakma oranı ortalamadan düşüktür. Bu durum uzun vadeli personel planlamasında avantaj olarak yansımaktadır.

Mevcut uzman sayısının, 2026 yılına kadar yaklaşık iki katına çıkacağı öngörülmektedir. Eğitim kliniklerinin artması ise artış hızının daha da ivmeleneceğini göstermektedir. Bilindiği üzere güncel Personel Dağılım Cetveli (PDC), Sağlık Bakanlığı'nın güncel personel dağılımını sergilemektedir. Sayı artışı personel planlamasının iller düzeyinde yeniden ele alınabileceğini işaret etmektedir. Bu durumda planlama çok parametreli bir değerlendirme ile ele alınmaktadır. Tıbbi Genetik istihdam planlamasının şu an her ilimizde olmadığı PDC'de görülebilir (3). Fakat istihdamın genişlemesi sırasındaki strateji Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü uhdesindedir.

Tıpta uzmanlık eğitiminin profesyonelleşmesi, ülkemiz sağlık hizmeti ve akademik faaliyetlerinin gelişmesi için elzemdir. Bu kapsamda, tıp eğitimi profesyonellerinin akademik katkılarının olumlu etkisi yadsınamaz. YÖK ve Sağlık Bakanlığı bünyesindeki eğitim kliniklerinin eğitim faaliyetlerinde Tıp Eğitimi alanında yetkin araştırmacılarla işbirliği

yapması orta ve uzun vadede kliniklerin eğitim hedeflerine ulaşmasında anlamlı destek sunacaktır.

Kaynaklar

1. TUKMOS (Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi), Tıbbi Genetik Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı (2021).
2. https://ckys.saglik.gov.tr (2022).
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Personel Dağılım Cetveli (https://yhgm.saglik.gov.tr/TR-42988/personel-dagilim-cetveli-pdc.html) (2022).

POSTER BİLDİRİLER

P-01 Arid1B Geninde Yeni Bir Anlamsız Mutasyon : Coffin-Siris Sendromu

Abdullah Çim[1], Peter Bauer[2], Serdar Ceylaner[3], Emel Altunsoy[1], Gözde Güvercin Aldemir[1], **Ayan Hüseyinzade**[1], Duran Canatan[1]
1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Centogene Genetik Tanı Merkezi –Rostock-Almanya
3 İntergen Genetik Araştırmalar Merkezi- Ankara

Giriş: Coffin-Siris sendromu (CSS) nadir görülen konjenital malformasyon sendromlarından biridir. Yenidoğan döneminde konjenital anomalilerin belirgin olmaması ve farkedilmemesine rağmen, CSS tanısında birçok özellik tarif edilmiştir. Genetik değerlendirmede, yedi farklı gende CSS'ye neden olan patojenik mutasyonlar tespit edilmiştir. Burada CSS tanısı konulan olguyu sunmayı amaçladık. Olgu ve Yöntem: Olgumuz 7 yaşındaki erkek, zihinsel gelişim geriliği, otistik davranışlar, büyüme geriliği, motor gelişim geriliği, kaba yüz görünümü, hipertrikoz ve eklemlerde gevşeklik yakınması ile merkezimize başvurdu.Fizik muayenede, özellikle konuşmada güçlük, zihinsel gelişim geriliği, 5. el veya ayak parmağında tırnaklarında hipoplazi, hipertrikoz ve, kaba yüz görünümünde, kalın kaşlar, belirgin kiprikler, düzleşmiş burun köprüsü, kısa burun, geniş burun ucu, açıklığı yukarı bakan burun delikleri, geniş burun tabanı, kalın burun kanatları, geniş filtrum, geniş ağız, ince üst dudak vermilion ve kalın alt dudak vermilion tanımlandı.Onam formu alındıktan sonra, alınan kan örneği özel karta işlenerek, tüm ekzom analizi için Almanya'ya gönderildi. Sonuç: Hastada, ARID1B geninde novel anlamsız bir heterozigot mutasyon (NM_001346813.1: c.5455A>T) saptandı. Bu değişiklik, American College of Medical Genetics tavsiyelerine göre klinik önemi belirsiz bir değişim olarak sınıflandırıldı ve klinik bulgular ile birlikte otozomal dominant geçişli CSS tanısını konuldu. Aile taraması yapıldı, anne, babası ve kardeşinde bu mutasyon saptanmadı, de novo mutasyon olarak kabul edildi.

Anahtar Kelimeler: Cofin Siris Sendromu, ARID1B gen, De Novo , Mutasyon

P-02 Fbn1 İlişkili Fenotipik Spektrum: Klasik Marfan Fenotipine Yol Açmayan Bir Fbn1 Patojenik Splice Donor Varyantı

Ahmet Burak Arslan[1], Makbule Nihan Somuncu[1], Ayşe Gül Zamani[1], Emine Göktaş[1], Mahmut Selman Yıldırım[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş: FBN1, bağ doku iskeletinde önemli roller üstlenen, elastinden zengin dokularda kritik öneme sahip bir ektrasellüler matriks proteini olan fibrillini kodlar . Sözkonusu ekstraselüler matriks, insan vücudunun tüm organ ve sistemlerinde vazgeçilmez bir komponent olduğundan, FBN1 patojenik varyantları yalnızca Marfan sendromuna değil, oldukça değişken bir fenotipik spektruma neden olabilmektedir. OMIM'de tanımlanmış 8 farklı fenotipin yanında, bu fenotiplerin de dışında kalan birçok farklı vaka, literatürde gösterilmiştir . 65 ekzondan oluşan bu gen içerisinde, farklı ekzon ve intronik bölgeler arasındaki varyant temelli fenotipik farklılıklara ek olarak, aynı varyantın farklı hastalarda değişken klinik özellikler gösterdiği de bilinmektedir . Daha önce literatürde gösterilmemiş bir de novo splice donor varyantı saptanan hastanın klinik özellikleri tartışılarak, FBN1 ilişkili klinik spektrumun aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır Vaka: 8 yaş kız hasta, dismorfik bulgularının olması nedeniyle, genetik yönden genel inceleme açısından Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirildi. Aktif şikayeti olmayan hastanın öyküsünde, Oligohidramniozla takipli prenatal öyküsü olduğu, Hashimoto tiroiditi, 2. Derece mitral yetmezlik, ve ağır bilateral miyopi nedeniyle takipli olduğu öğrenildi. Gelişim basamakları ve intellektüel kapasitesi normal olarak değerlendirildi. Fizik muayenesinde boyu 148 cm (>97%), vücut ağırlığı ise 29 kg (75%) olarak saptandı. Yapılan dismorfik muayenesinde, uzun yüz, mikrognati, hafif hipertelorizm, ekzoftalmus, büyük kulaklar, kısa filtrum izlendi. Hastada bilek ve başparmak elastikiyeti (wrist sign, thumb sign), göğüs asimetrisi, ve artmış kulaç / boy oranı görüldü. Aort Z skoru daha önce yapılan echosunda belirtilmediğinden, ve myopi açısından takipleri sırasında lens subluksasyonu ifade edilmediğinden, normal olarak değerlendirildi. Bu bulgularla birlikte FBN1 ilişkili spektrumlar açısından tüm gen dizileme analizi yapılan hastada FBN1:c.6997+2T>A splice donor varyantı heterozigot olarak saptandı. Bu varyant yapılan ebeveyn taramasında, anne ve babada saptanmadı. Tartışma: Sözkonusu splice donor varyantı, daha önce bildirilmemiş ve genotip fenotip korelasyonu açısından literatür verisi olmayan bir varyanttır. Bu tek nükleotit değişimi, ekzonun 5' ucunun 2 nükleotit distalinde, splice mekanizmasının doğru noktada başlayabilmesi için U1 snNRP kompleksi tarafından tanınması gereken TG bölgesinde yer almaktadır. Bu T>A değişiminin splice donor makinasını bozması ve nihayetinde fonksiyon kaybı yaratan bir transkripte yol açması sebebiyle, kliniğe sebep vermesi beklenmektedir. Splice varyantlara yönelik in-silico analizlere göre patojeniktir (spliceAI skoru: 1 ; dbscSNV Ada skoru: 1 ; RF: 0.93). BayesDel ve Mutation Taster veritabanlarına göre kliniğe yol açması beklenmektedir (sırayla 0.66 ve 1 puan). Genin yüksek penetranslı ve monoallelik olarak hastalık yapıcı olması göz önünde bulundurularak, heterozigot olarak saptanan bu değişim patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu patojenik varyantla birlikte, hastanın aort dilatasyonu ve lens subluksasyonu olmaksızın, mitral yetmezlik ve revize Ghent sistemik skorunun yüksek (8) oluşu, vakanın FBN1 ilişkili spektrum dahilinde yerleştiğini göstermektedir. Varyant genin distal ucuna yakın, 57. intronda yer almaktadır; daha önce ekzon 59-65 arası ve çevresindeki distal varyantların aort dilatasyonunu içermeyen hafif fenotiple ilişkili olduğunun da gösterilmesi4 göz önünde bulundurulduğunda, bu vaka FBN1 geninin incelenmesinde varyant temelli yaklaşım izlenmesi gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: FBN1, Spektrum, Marfan, Varyant

P-03 Importance Of Clinical Genetic Variant Analysis Based On The Functional Correspondent Pathway And Personalised Medicine; A Rare Case Report Of A Patient With Undiagnosed Bleeding Diathesis

Alı Torabı[1], Süleyman Nergiz[1], Ebru Marzioğlu Özdemir[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Platelet function disorder demonstrates variable clinical pictures, while platelet count is normal. Therefore, differential diagnoses of these types of bleeding diathesis are much more complicated. The reasons can be the shortfall of a clue in routine laboratory workups or the milder clinical Picture of patients with these conditions that result in fewer clinic visits. Occasionally, notwithstanding starting of clinical investigation, the patient will remain undiagnosed. Here we report a 39 years old female who experienced bleeding episodes following the in-vitro fertilisation(IVF) procedure. A day after the embryo transfer procedure, progressive hematuria initiated with hesitancy and suprapubic pain during urination developed. Following gross hematuria, The patient was transferred to the emergency ward, where applied ultrasonography revealed bladder hematoma. For this patient, ovarian stimulation of the IVF procedure started alongside 150mg daily aspirin. The patient's lab work showed no reason for hematuria. The hemogram of the patient only showed increased P-LCR, PDW, and MPV. There was no history of moderate to severe bleeding diathesis other than a post-rhinoplasty surgery with mild but week-lasting nasal bleeding. Family history was also negative for any similar phenotypic picture. Platelet function analysis by aggregometry revealed normal aggregation responses toward ADP, Epinephrine, and Ristocetin. Although collagen caused minimal shape change initially, a prolonged lag phase and maximal inhibitory response were observed. Doubling of the collagen dose responded as expected as well. Arachidonic acid did not provoke any aggregation response. Ristocetin cofactor(VWF activity), VWF factor antigen, and factor VIII were also in normal ranges. The patient's genetic analysis was conducted, and variant lists were revealed in VCF and CSV format following Clinical exome sequencing and SNP microarray, respectively. "Platelet" keyword used for filtering and most relevant variants reported according to clinical synopsis considering non-thrombocytopenic bleeding diathesis. As a result, three variants for GPVI, three for ITGA2(GPIa), and one for ITGB3(GPIIIa) genes were unveiled. Even though the signalling pathways of GP6 and ITGA2-ITGB3 do not seem to be related, they are all glycoproteins that are functionally responsible for collagen-induced platelet adhesion, activation, and platelet-platelet interaction. Therefore, we speculate that collagen-induced platelet function pathway homology of mentioned genes can explain the patient's susceptibility to post-surgical(collagen stress) bleeding diathesis. The literature also disclosed the relationship between GPVI's expression and platelet size. Although All of these variants' clinical classification statuses are benign, this can be because of the lacking case-control association studies. Pharmacogenetic data analysis for aspirin(acetylsalicylic acid) correspondingly showed the compound susceptibility toward increasing bleeding time(ITGB3 – rs5918; F13A1 – rs5985) and also sensitivity to aspirin(LTC4S – rs730012). This case report shows the importance of the genetic variant analysis approach in the haematology patient's accurate diagnosis. Such an approach can likewise help clinicians to make an earlier diagnosis and prevent the sequela of the disease. We also suggest additional pharmacogenetic analysis to announce possible medicine susceptibilities in suspicious cases.

Keywords: Bleeding Diathesis, SNP Microarray, New Generation Sequencing, Pharmacogenetics, Personalised Medicine

P-04 Warburg Cinotti Sendromu: Ddr2 Geninde De Novo Mutasyon

Ayan Hüseynzade[1], Abdullah Çim[1], Peter Bauer[2], Serdar Ceylaner[3], Mehtap Abay[4], Emel Altunsoy[1], Gözde Güvercin Aldemir[1], Duran Canatantan[1]
1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Centogene Genetik Tanı Merkezi –Rostock-Almanya
3 İntergen Genetik Araştırmalar Merkezi-Ankara
4 Talya Tıp Merkezi-Antalya

Giriş: Warburg-Cinotti sendromu (WRCN), otozomal dominant olarak kalıtılan çok nadir bir hastalıktır. WRCN ilerleyici kornea neovaskülarizasyonu, keloid oluşumu, kronik cilt ülserleri, deri altı doku kaybı, parmaklarda fleksiyon kontraktürleri ve akroosteoliz ile karakterizedir. WCRN, Diskoidin domain reseptörü 2 (DDR2) geninde aktive edici mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır. Ülkemizde ilk defa tanımlanan WRCN olgusunu sunmayı amaçladık. Hasta ve Yöntem: Olgumuz 22 yaşında kadın hasta, el ve ayaklarında hareket kısıtlığı ve şekil bozukluğu şikayeti ile merkezimize başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan anne-babanın 3. çocuğu olarak, zamanında ve normal doğum ile dünyaya gelmişti. Öyküsünde, doğumundan 15 gün sonra ensede kitle farkedilmiş ancak zamanla bu kitle kaybolmuş. İlerleyen yıllarda özellikle son beş yılda el ve ayaklarında hareket kısıtlılığı geliştiği bilgisi alındı. Dış merkezlerde kollajen ve kıkırdak yapıya yönelik testler yapılmış ancak herhangi bir tanı konulamamış. Fizik muayenede, ellerinde hareket kısıtlılığına neden olan fleksiyon kontraktürleri ve gözlerin ön segmentinde pannus bulgusu mevcuttu. Görme muayenesinde,myopi dışında bir bulgusu yoktu.Onam formu alındıktan sonra, alınan kan örneği özel karta işlenerek, tüm ekzom analizi için Almanya'ya gönderildi. Sonuç: Hastada, DDR2 geninde c.2219A>G p.(Tyr740Cys) mutasyonu saptandı ve WRCN sendromu tanısı konuldu. Aile taraması yapıldı, anne, baba ve kardeşinde bu mutasyon saptanmadı, de novo mutasyon olarak kabul edildi. Sonuç olarak; WRCN hastalığının patogenezi ve klinik bulguları hakkında farkındalık oluşturduk

Anahtar Kelimeler: Warburg Cinotti Sendromu DDR2 geni, De novo , Mutasyon

P-05 Cdh3 Geninde Biallelik Frameshift Varyant Saptanan Konjenital Hipotrikozis Olgusu

Ayberk Türkyılmaz[1], Leyla Baykal Selçuk[2], Kübra Adanur Sağlam[1], Alper Han Çebi[1]
1 Ktü Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Ktü Tıp Fakültesi Dermatoloji Abd

Giriş: CDH3 geni kromozom 16q22.1'de lokalize olup, retina epitel hücreleri ve saç foliküllerinde eksprese kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon molekülü olan P-cadherin proteinini kodlar. CDH3 geni OMIM veri tabanında iki nadir otozomal resesif hastalıkla ilişkilendirilmiştir: i) konjenital hipotrikozis ve juvenil maküler distrofi (MIM:#601553) ii) Ektodermal displazi, ektrodaktili, maküler distrofi (MIM:#225280). Bu çalışmada konjenital hipotrikozis fenotipi ile başvuran ve CDH3 geninde bilallelik frameshift varyant saptanan olgunun sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: İndeks olgu klinik bulguları ve aile ağacı analizi ile değerlendirilmiştir. Genetik analiz için ilk aşamada periferik kan örneğinden genomik DNA izole edilmiştir. Custom dizayn Qiagen panel (Cilt hastalıkları paneli) kiti kullanılmış ve Illumina Miseq platformu ile dizileme yapılmıştır. İndeks olguda saptanan varyasyon sonrasında ebeveynler segregasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: 3 yaş kız hasta tarafımıza Dermatoloji polikliniğinden saçlarda uzamama ve zayıflık şikayeti sebebiyle yönlendirilmişti. Hastanın ailesinde benzer fenotipte bir olgu yoktu ve ebeveynleri arasında birinci kuzen evliliği vardı. Hastanın boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi yaşıyla uyumluydu. Muayenesinde saçlar grimsi ince telli, yanaklarda keratozis pilaris, bacaklarda iktiyozis ve ellerde hiperlineeritesi vardı. Diş ve tırnak gelişimi normaldi. Hasta mevcut klinik bulgularıyla kinky hair? Menkes sendromu? ön tanıları ile tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın genetik analizinde CDH3 geninde homozigot frameshift (NM_001793.6: c.830delG, p.G277fs*20) varyasyonu saptandı. Segregasyon analizinde sağlıklı ebeveynlerin varyasyonu heterozigot olarak taşıdıkları tespit edildi. Saptanan varyasyon HGMD veri tabanında hastalık yapıcı mutasyon ve ClinVar veri tabanında patojenik varyasyon olarak bildirilmiştir. Olgunun moleküler tanısı konjenital hipotrikozis ve juvenil maküler distrofi (MIM:#601553) ile uyumlu bulunmuştur. Moleküler tanı sonrası hasta maküler distrofi açısından göz bölümüne konsülte edilmiştir. Göz muayenesinde maküler distrofi tespit edilmeyen hasta takibe alınmıştır. Tartışma: Konjenital hipotrikozis ve juvenil maküler distrofi (MIM:#601553) oldukça nadir bir fenotip olup şu ana kadar literatürde yaklaşık 60 olgu bildirilmiştir. Olguların çoğu Arap, İsrail, Türk ve Pakistanlı ailelerden oluşmaktadır. Bizim olgumuzda saptanan mutasyon da daha önce bir Türk ailede bildirilmiştir. Hastanın moleküler genetik tanısının koyulması göz bulguları açısından erken dönemde takibe alınmasını sağlamıştır. Ayrıca ailenin tam ve etkin genetik danışma alması mümkün olmuştur.

Anahtar Kelimeler: CDH3, hipotrikozis, maküler distrofi

P-06 Mikrosefali, Bilişsel Gerilik, Trombositopeni ve Kısa Telomer Ile Karakterize Rtel1 Geninde Monoallelik Varyasyon Saptanan Olgu

Ayberk Türkyılmaz[1], Hilal Karabağ Çıtlak[2], Sezin Gürkan[3], Kübra Adanur Sağlam[1], Alper Han Çebi[1], Fazıl Orhan[2], Ali Cansu[4]
1 Ktü Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Ktü Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bd
3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
4 Ktü Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bd

Giriş: RTEL1 (regulator of telomere elongation helicase 1) geni DNA replikasyonu, genom stabilitesi, DNA tamiri ve telomer yapılarının devamlılığından sorumlu bir DNA helikazdır. Biallelik ve monoallelik germline RTEL1 geni varyasyonları Diskeratozis konjenita (MIM:#615190) ve "Pulmonary fibrosis and/or bone marrow failure, telomere-related, 3" (MIM:#616373) fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada mikrosefali, bilişsel gerilik, trombositopeni ile başvuran 4 yaş erkek hastanın klinik ve genetik bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: İndeks olgu klinik bulguları ve aile ağacı analizi ile değerlendirilmiştir. Genetik analiz için ilk aşamada periferik kan örneğinden genomik DNA izole edilmiştir. QIAseq Human Exome Kit kullanılmış ve Illumina Novaseq platformu ile dizileme yapılmıştır. İndeks olguda saptanan varyasyon sonrasında ebeveynler ve sağlıklı kardeş segregasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İndeks olgu, sağlıklı kardeş ve ebeveynlerin telomer uzunlukları custom dizayn primerler ve kantitatif real-time PCR yöntemi ile (karşılaştırmalı CT metodu ile rölatif kantitasyon) değerlendirildi. Bulgular: 4 yaş erkek hasta Çocuk Nörolojisi kliniği tarafından mikrosefali ve bilişsel gerilik sebebiyle yönlendirildi. Olgunun normal spontan vajinal yolla miadında 2950 gr olarak doğduğu ve asfiksi sebebiyle 3 gün küvöz bakımında kaldığı öğrenildi. İnmemiş testis sebebiyle opere olan hastanın son bir yıl içinde iki kez bronşit sebebiyle hastane yatış öyküsü mevcuttu. Olgunun diskeratozis konjenita açısından yapılan fizik muayenesinde ve laboratuvar incelemelerinde ek bulguya rastlanmadı. Beyin MR'ında patoloji saptanmayan olgunun toraks BT incelemesinde sağ hemitoraks hacminde azalma, sağ akciğer alt lob plevrada kalınlaşma, sağ akciğer parankim alanlarında yer yer hipodens amfizematöz değişiklikler izlendi. Hastanın son başvurusunda ölçülen boy ve kilosu yaşıyla uyumlu olup baş çevresi 47 cm (-2.67 SDS) idi. Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre geri olan olgunun son iki yıldır trombositopeni sebebiyle çocuk hematoloji bölümünde takipli olduğu öğrenildi. Aile öyküsünde benzer fenotipte olgu yoktu ve ebeveynler arasında akrabalık bulunmuyordu. Hastanın merkezimize başvurmadan önce yapılan array-CGH analizi normaldi. Tüm ekzom dizileme analizinde RTEL1 geninde novel heterozigot (NM_001283009: c.1747G>C, p.Glu583Gln) varyasyonu saptandı. Bu varyasyon ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen varyasyon (VUS) olarak değerlendirilmekteydi. Segregasyon analizinde varyasyonun paternal kalıtıldığı gösterildi ve sağlıklı kardeşte de wild-type (normal) idi. Moleküler analiz sonrasında indeks olgu, sağlıklı kardeş ve ebeveynler telomer boyları açısından analiz edildi. İndeks olgu ve babanın telomer boyları sağlıklı kardeş ve anneye göre kısa olarak tespit edildi. İndeks olgunun babası klinik açıdan değerlendirildiğinde telomer kısalığı dışında ek bulgu saptanmadı. Tartışma: Moleküler analiz sonrası indeks olgunun monoallelik RTEL1 geni varyasyonları ile ilişkili Pulmonary fibrosis and/or bone marrow failure, telomere-related, 3" (MIM:#616373) fenotipi açısından akciğer bulguları, trombositopeni ve kısa telomer boyunun uyumlu olabileceği düşünüldü. İndeks olgunun mikrosefali ve bilişsel gerilik bulgularının ise diskeratozis konjenita açısından uyumlu olmakla birlikte aynı varyasyonu taşıyan babada sadece telomer kısalığı tespit edilmiştir. Literatürde inkomplet penetrans durumu ve sadece telomer kısalığı olan asemptomatik bireylerin varlığı

bildirilmiştir. Asemptomatik babanın durumu literatür verisiyle uyumlu olmakla birlikte sendromun bulguları açısından takibe alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: RTEL1, telomer, mikrosefali, bilişsel gerilik, trombositopeni

P-07 Whole-Exome Sequencing Revealed A Novel Frameshift Mutation In The Pafah1B1 Gene Causing Lissencephaly

Ayşe Nur Kavasoğlu[1], İsmihan Merve Tekin[2], Masoud Edizadeh[2]
1 Omega-Pro Genetic Diseases Diagnostic Center, Ankara, Turkey
2 Genoks Genetic Diseases Diagnostic Center, Ankara, Turkey

Lissencephaly is a group of brain disorders with reduced or absent sulcation and gyration which is resulted by abnormal neuronal migration. Most patients with lissencephaly present with early on-set epilepsy and global developmental delay in infancy. Lissencephaly is genetically heterogenous and has been found associated with multiple genes. A 7-year old male who has lissencephaly showed by cranial MRI presented with difficulty in feeding since birth, seizures, global developmental delay. The patient was born out of non-consanguineous marriage at 32 weeks. Following FISH analysis for Miller-Dieker Syndrome and karyotype which were normal, we carried out whole exome sequencing (WES) and identified a novel heterozygous frameshift variation (c.1078_1079del, p.Lys360AspfsTer20) in PAFAH1B1 (LIS1) gene. Sanger sequencing confirmed that his parents did not have this variant in the PAFAH1B1 gene. This variant is classified as disease-causing according to the American College of Medical Genetics and Genomics criteria. Identification of the variant causing lissencephaly is important for diagnosis and giving genetic counselling appropriately. In this study, the use of NGS-based whole exome analysis provided us study several lissencephaly genes simultaneously in a short time and in a cost-effective way.

Keywords: lissencephaly, PAFAH1B1, frameshift, epilepsy, novel, mutation

P-08 Meme Kanseri Tanısı Almış Olgularda Brca Geninde Saptanan Klinik Önemi Bilinmeyen Varyantların Tartışılması

Araş. Gör. Dr. Ayşe Pelin Tuna[1], Prof. Dr. Feride İffet Şahin[1]
1 Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş Meme kanseri kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanserdir, ayrıca kansere bağlı en sık ölüm nedeni de meme kanseridir. Kalıtsal meme kanserinin en sık nedeni, BRCA1 veya BRCA2 genindeki kalıtsal bir mutasyondur. Bu nedenle BRCA mutasyon varyantlarının belirlenmesi, kanser riskinin hesaplanmasında, önlenmesinde ve erken tanıda önemli rol oynamaktadır. Teknolojik gelişmeler ve yeni nesil dizi analizindeki ilerlemeler sayesinde günümüzde DNA'dan elde edilen ham verinin artmasıyla birlikte bu verinin işlenmesi önem kazanmaktadır. Sonuç olarak klinik önemi bilinmeyen varyantların tespit edilme sıklığı da artmıştır. Klinik önemi bilinmeyen varyant saptanması laboratuvarları, klinisyenleri ve hastaları hastalığın yönetimi açısından zaman zaman zorlamaktadır. Günümüzde kullanılan yaklaşım klinik önemi bilinmeyen varyant saptanan hastaları takibe alıp yılda 1 kez varyantı in-silico araçlar ile tekrar analiz ederek değerlendirmektir. Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış hastalarda BRCA1-2 genlerinde saptanan "klinik önemi bilinmeyen" varyantların tartışılması amaçlanmaktadır. Yöntem 2016-2022 yılları arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'ne genetik danışma başvurusunda bulunan meme kanseri tanısı almış 115 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalardan 70 tanesi BRCA1-2 DNA dizi analizi, 28 tanesi klinik ekzon dizilime yöntemi, 2 tanesi homolog rekombinasyon onarım paneli,1 tanesi 41 gen paneli, 3 tanesi 59 gen herediter kanser sendromları paneli ve 1 tanesi MLPA ile patojen mutasyonlar açısından araştırılmıştır. Elde edilen veriler çeşitli in-silico araçlar ile analiz edilmiştir. Kullanılan in-silico araçlar: Varsome(https://varsome.com) , Franklin(https://franklin.genoox.com) , Leiden Open Variation Databases L3.0 Build28(https://databases.lovd.nl/), Arup(https://arup.utah.edu/database/BRCA/Variants/BRCA2) , Litvar2(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/litvar2) MutationTaster(https://www.mutationtaster.org)'dır. Bulgular Analiz edilen hastalardan 9 tanesinde klinik önemi bilinmeyen 7 farklı varyant saptanmış ve belirtilen in-silico araçlar ile patojenite açısından değerlendirilmiştir. Bu hastalarda patojenite açısından anlamlı olabilecek farklı bir mutasyon saptanmamıştır. BRCA1 c.4987-31C>G, BRCA1 c.4358-2693C>T, BRCA2 c.3938A>C, BRCA2 c.9976A>T, BRCA2 c.3302A>G, BRCA2 c.3836A>G ve BRCA2 c.8954-9 T>C varyantları saptanmış ve çeşitli in-silico araçlarda "klinik önemi bilinmeyen", "benign" ve "hastalık yapıcı" olarak farklı analiz sonuçları elde edilmiştir. Tartışma BRCA2 c.3938A>C, BRCA2 c.3302A>G, BRCA2 c.3836A>G varyantları BRCA2 ekzon 11 bölgesinde "coldspot" olarak adlandırılan polimorfik yanlış anlamlı varyant görülen bölgelerden oluşmaktadır. Bu bölgeler varyasyonu tolere eden temel işlevleri olmayan, bir varyantın iyi huylu olduğuna dair kanıt olarak gösterilebilecek bölgelerdir. "Coldspot" bölgelerindeki yanlış anlam varyantlarının patojenik olma olasılığının çok düşük olduğu göz önüne alınırsa VUS sayısı azaltılabilir ve iyi huylu varyasyonların VUS olarak bildirilmesinden kaynaklanan riskler azaltılabilir. İki meme kanseri hastasında saptanan BRCA2 c.9976A>T stop kodon tek nükleotid varyantı BRCA2'nin C-terminusunda görülen proteinin erken sonlanmasına neden olan nadir görülen bir varyanttır ve son 93 amino asit kaybolmasına neden olur. Bu varyantın gerçekleştiği BRCA2'nin 27. ekzonunun, DNA onarımında ve replikasyon çatalı mekanizmasında önemli bir işleve sahip olduğunu göstermektedir. BRCA1 c.4987-31C>G intronik bir bölgede yer alan bu varyant polimorfik olarak değerlendirilmiş ve benign ve klinik önemi bilinmeyen olarak analiz ve rapor edilmiştir. BRCA1 c.4358-2693C>T ve

BRCA2 c.8954-9 T>C varyantları intron bölgesinde yer almasına rağmen splice-site bölgesinde yer alması nedeniyle bazı veri tabanlarında hastalık yapıcı olarak geçmektedir. Saptanan klinik önemi bilinmeyen varyantlar, hastanın kliniği, aile öyküsü, risk faktörleri, varyantın özelliklerine göre değerlendirilip analiz edilerek bu varyantların hasta ve klinisyenler açısından daha anlaşılır olması sağlanabilir. Hasta yönetiminde hataların önlenmesi amacıyla elde edilen verilerin doğru biçimde tartIşılarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA, meme kanseri, klinik önemi bilinmeyen varyant

P-09 Beyin Tümörlerinde Genişletilmiş Kanser Panellerinin Uygulanması

Öznur Suakar[1], Mesut Şahin [1], Aydın Sav[2], Ömer Faruk Bayrak [3], Uğur Türe[4], Ayşegül Kuşkucu[5]

1 Yeditepe Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
3 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı / Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
4 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
5 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı / Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Beyin tümörleri ya da intrakraniyal tümörler toplumda görülme sıklığı 3/1000 olup primer ve metastatik olmak üzere temelde ikiye ayrılır. Bu temel ayrımın dışında patolojik ve moleküler genetik bulgulara göre de 30'a yakın tip ve alt tipe ayrılmış olup, bu ayrımlarda 2016 Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği tanı kriterlerinde genetik belirteçler net olarak yer almıştır. Beyin tümörünün tedavisinde tipi, yerleşimi ve büyüklüğüne göre değişmekle birlikte cerrahi, radyoterapi, kemoterapi uygulanmaktadır. Bu tedaviler içinde kemoterapi, beklenen düzeyde etkinliği sağlayamaması nedeniyle diğerlerine göre daha kısıtlı kalmaktadır ki bu da beyin tümörlerindeki sağ kalım oranlarını istenen düzeylere çıkmasını engellemektedir. Kemoterapide halen en sık kullanılan temozolamid başta olmak üzere birkaç ajan dışında alternatifler yoktur. Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler kanser dokusunda tespit edilen somatik mutasyonları hedef alması nedeniyle standart kemoterapilere oranla daha iyi sonuçla elde edilmesini sağlayabilmektedir. Bunların yanısıra immünoterapi seçeneklerinin de gelişmesi yine kanser hücrelerinde gözlenen genomik değişimlere göre uygulanabilirliğin artması kanser tedavilerine farklı yön verebilmektedir. Bu yeni tedavi yaklaşımları, yeni nesil dizileme yöntemi kullanarak solid tümörlerde gözlenen çok sayıdaki somatik mutasyonların eş zamanlı analizi ile giderek yaygınlaşmaktadır. Beyin tümörlerindeki standart ve nispeten kısıtlı kemoterapi seçenekleri nedeniyle farklı tedavi arayışları konusunda ekibimizin de yaptığı çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmamızda rutin solid kanser panellerimiz dışında yalnızca beyin tümörlerine özgü gen mutasyonları, alterasyonları, kopya sayısı değişimleri, tümör mutasyon yükünü de incelediğimiz panellerden elde ettiğimiz bulguları sunacağız. Toplam 15 beyin tümörü tansı ile opere olan olguya ait parafin doku örneklerinde toplam 540 gene ait mutasyon, yeniden düzenlenme ve kopya sayısı değişimleri yeni nesil dizileme yöntemi ile incelendi. Olguların 5'i oligodendroglioma, 5'i düşük derceli diffüz glioma, 2'si astrositoma, 2'si GBM ve 1'i menenjioma tanısı ile gönderilmişti. İncelenen 15 olguda patolojide oligodendroglioma ve astrositoma ön tanısı almış olguların tanısı moleküler temelde kesinleştirildi, bunun dışında olguların hiçbirinde yurtiçi veya yurt dışında onay almış ya da faz çalışmaları devam eden moleküllerin kullanılabileceği bir genetik alterasyona sahip olmadığı belirlendi. Astrositoma tanılı bir olguda yüksek tümör mutasyon yükü tespit edildi. Henüz beyin tümörlerinde etkinliği kanıtlanmış bir immünoterapi seçeneği olmadığı için bu noktada sonuç hastanemizin tümör konseyine sunuldu. Bu tür geniş kapsamlı somatik mutasyon çalışmalarının artması ve yaygınlaşması özellikle beyin tümörleri gibi kısıtlı kemoterapi seçeneği olan kanser türlerinde ileride farklı seçeneklerinin oluşabilmesi açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, somatik mutasyon, kanser paneli

P-10 An Alström Syndrome Patient With Severe Visual Loss Findings And Has Pathogenic Variants In The Alms1 And Rho Genes

Ayşenur Ersoy[1], Şenol Demir[1], Esra Arslan Ateş[2], Bilgen Bilge Geçkinli[1]
1 Marmara Üniversitesi
2 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Background: Alström syndrome (AS) (OMIM: 203800) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in ALMS1 gene. AS is a multisystem disorder presenting with hepatic, cardiac, renal failure, and type 2 diabetes. Truncal obesity, short stature,vision and hearing loss, absence of secondary sex characteristics are the main findings of AS. . Although the mental capacity is usually preserved, developmental delay is seen in half of the patients. Method: Following a thorough anamnesis, pedigree analysis and physical examination the proband was screened using a custom-designed retinal disorders panel including 140 genes via next-generation sequencing (NGS). The family members of the proband were screened via Sanger Sequencing for pathogenic variation. Case: 10 year-old female patient was referred to our clinic with complaints of vision loss, learning disability, and obesity. She was born to a consanguineous family after an uneventful pregnancy. There were no family history similar to proband. According to the parents' statement, his developmental milestones were delayed; he started sitting at the age of 1, walking at the age of 18 months, and speaking his first sentences at the age of 5. Her parents noticed abdominal distension when she was 4 months old for which she was diagnosed with hepatosplenomegaly. Liver biopsy revealed chronic cholestasis and microvesicular steatosis. Anthropometric measurements were compatible with her age. Her height was 25-50 p, weight was 90-97p and head circumference was 75-90p. Eye examination, revealed nystagmus and rod-cone dystrophy was detected in the VEP and ERG.. Conclusion: Molecular genetic testing revealed homozygous pathogenic variation in ALMS1 gene c.7313C>A (p.Ser2438*). This variant was reported as pathogenic in the Clinvar Database. In addition, the heterozygous variant c.520G>A (p.Gly174Ser) was detected in the RHO gene, which has been reported as pathogenic in the Clinvar Database. AS is a rare, multisystem disease therefore diagnosis may be challenging. AS should be considered in the differential diagnosis of retinal dystrophies, especially in patients with truncal obesity, and hearing loss. Also, it should be kept in mind severe clinical findings may be due to more than one underlying molecular deficiency contributing to the phenotype in complicated patients, as our patient. We conclude that this study contributes to the genotype-phenotype correlation of AS and importance of the multigene panel testing for an effective genetic counseling.

Keywords: Alström, visual loss, ALMS1, RHO

P-11 Nöromüsküler Hastalıklar Etyolojisinde Çoklu Gen Ngs Panel Kullanımı

Berk Özyılmaz[1], Özgür Kırbıyık[1], Taha Reşid Özdemir[1], Özge Özer Kaya[1], Yaşar Bekir Kutbay[1], Kadri Murat Erdoğan[1], Merve Saka Güvenç[1], Şener Arıkan[1], Tuba Sözen Türk[1], Murat Yıldırım Kale[2], Figen Baydan[2]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kas Hastalıkları Birimi

Nöromüsküler hastalıklar (NMH) dünya çapında 1000 kişiden 1'ini etkileyen geniş hastalık grubunu içerir. NMH' da en sık klinik bulgu kas güçsüzlüğüdür. Kas güçsüzlüğü, motor korteks' ten başlayıp, beyin sapı ve omurilikten ön boynuz hücresine, periferik sinirlere, nöromüsküler bileşkeye ve son olarak kas dokusuna kadar uzanan herhangi bir noktada bir lezyondan kaynaklanabilir. Periferik Sinirler' de Charcot-Marie-Tooth Hastalığı gibi nöropatiler; Kas dokusunda Limb-Girdle MD (LGMD), Konjenital Myopatiler (CM) ve Konjenital Müsküler Distrofiler (CMD) gibi kas hastalıkları görülebilmektedir. NMH teşhisi, son yıllarda iler teknoloji laboratuvar yöntemlerinin gelişmesi yaygınlaşması sonucunda moleküler genetik yöntemler çevresinde yoğunlaşmıştır. NMH grubundaki hastalıkların hem etyopatojenik mekanizmaları hem de klinik özellikleri birbirinden farklıdır. Bu nedenlerle herbirinin tanısal yaklaşımları hastalığa özgüdür. Bölümümüzde Nöromüsküler hastalıkların moleküler genetik etyolojisinin araştırılması için, ilk basamakta DMD, SMA ve CMT1A için MLPA ve DMD için tek gen NGS analizi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle tanı konulamayan hastalarda çoklu gen NGS panelleri kullanılmaktadır. Hem SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kas Hastalıkları Merkezi' nden, hem diğer kliniklerden tanı amacıyla yönlendirilen hastaların 945' ine NGS panelleri ile moleküler genetik analiz yapılmıştır. Bu 945 hasta örneğinin 294' ünde kliniği açıklayabilecek Patojenik varyantlar saptanmıştır. Sonuçta NMH araştırılan hastaların %31,1' ine NGS panelleri ile tanı konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nöromüsküler hastalıklar NGS

P-12 Surf1 Geninde Frameshift Patojenik Varyant: Nükleer Leigh Sendromu

Betül Okur Altındaş[1], Mahmut Selman Yıldırım[1], Makbule Nihan Somuncu[1], Emine Göktaş[1], Ayşe Gül Zamani[1]
1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Leigh Sendromu(subakut nekrotizan ensefalomyelopati), psikomotor regresyon ile karakterize nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Yaklaşık 1/40000 insidans ile görülen bu sendrom sıklıkla bebeklikte başlar, ancak adolesan dönemde başlayan formları da mevcuttur. Klinik bulguları arasında hipotoni, spastisite, hareket bozuklukları, serebellar ataksi ve progresif nörolojik gerileme yer alır. Hastalarda ayrıca hipertrofik kardiyomyopati, renal tubulopati, hipertrikozis ve anemi görülebilir. Leigh Sendromunun patogenezinde 80'den fazla nükleer kodlanan gen tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan SURF1 geni otozomal resesif olarak kalıtılır ve mitokondrial kompleks IV eksikliğine sebep olarak Leigh Sendromuna yol açar. Burada, boy kısalığı nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 7 yaşındaki bir kız hastayı sunuyoruz. Hastanın bebekliğinde vücutta kıllanma artışı fark edilmişti, motor gelişimi yaşıtlarından gerideydi. Yaklaşık 1 yıldır da ataksik yürüyüş, katı gıdaları yutmada güçlük ve ellerde titremesi mevcuttu. Anne-baba arasında bilinen akrabalık yoktu. Annesinin kızkardeşlerinden biri 2 yaşındayken benzer şikayetlerle kaybedilmişti. Fizik muayenede bilateral epikantus, horizontal nistagmus, geniş nazal köprü, antevert burun delikleri, dilde fasikülasyon, pektus ekskavatum ve jeneralize hipertrikozis izlendi. Hastanın kromozom analizi normaldi. Yapılan klinik ekzom dizi analizinde SURF1 geninde c.870dupT varyantı homozigot olarak izlendi. Sanger sekans analizi ile konfirme edilen bu değişim protein trunkasyonuna yol açtığından ACMG kriterlerine göre Patojenik olarak değerlendirildi. Aile bireylerine detaylı bir genetik danışma verildi ve taşıyıcılık taraması yapıldı. Bu nadir vakanın sunumuyla Leigh Sendromundaki lokus heterojenitesini vurgulamayı ve literatüre katkı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: SURF1, Leigh Sendromu, subakut nekrotizan ensefalomyelopati

P-13 An Infant With Neurofibromatosis: A Novel Nf1 Frameshift Variation

Betül Turan[1], Emine Göktaş[1], Ayşe Gül Zamani[1], Makbule Nihan Somuncu[1], Mahmut Selman Yıldırım[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

NF1 is a multifunctional tumor suppressor gene with 60 exons, expressed in all tissues. The neurofibromin protein produced by the NF1 gene is a negative regulator of cell growth and proliferation processes. Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is an autosomal dominant, full penetrative disease caused by loss-of-function (LOF)variants in the NF1 gene. Approximately half of the LOF variants are de-novo and novel.NF-1 has phenotypic diversity, such as cafe-au-lait spots, neurofibromas, susceptibility to tumor development, skeletal lesions, renovascular hypertension, learning difficulties. Since genotype-phenotype correlation cannot be established, the clinical course of the disease cannot be predictedby molecular diagnosis. We present a case in which we found a novel pathogenic variant in the NF1 gene to contribute to further studies.A 10-month-old male patient was referred to our center because of 10 scattered cafe-au-lait spots (the largest 4x3 cm) on his trunk and lower extremities.The spots that were not present at birth appeared over a period of several months and progressed in both number and size.Growth-development parameters and ophthalmologic examination were normal. Complete blood count, bone radiographs and brain MRI were evaluated as normal. Due to the absence of family history the patient did not meet the revised NIH diagnostic criteria for NF-1. Next-generation sequencing analysis was planned for the NF1 gene as a first-line test. Accordingto ENST00000358273.4/ NM_001042492.3transcripts, at position grch37:chr17:29654659 novel frameshift c.5414dup/p.Asn1805LysfsTer14 variant was detected in exon 38. In Sanger analysis, the variant was confirmed in the patient, but was not found in parents of the patient. Variant not registered in ClinVar and population databases. Additionally, considering its localization in a conserved region of the gene(phyloP100 score: 7.45) and its premature termination effect on protein(PVS1, PS2, PM2)the variant was interpreted as pathogenic.It has been reported in the literature that optic nerve gliomas occur more frequently in truncated-mutations as in our case. In genetic counseling, it was emphasized that de-novo variants may result from gonadal mosaicism though it is extremely rare. Annual ophthalmological examination recommended in the preschool period. By presenting the case with a disease-causing novel variant, we aimed to contribute to the literature.

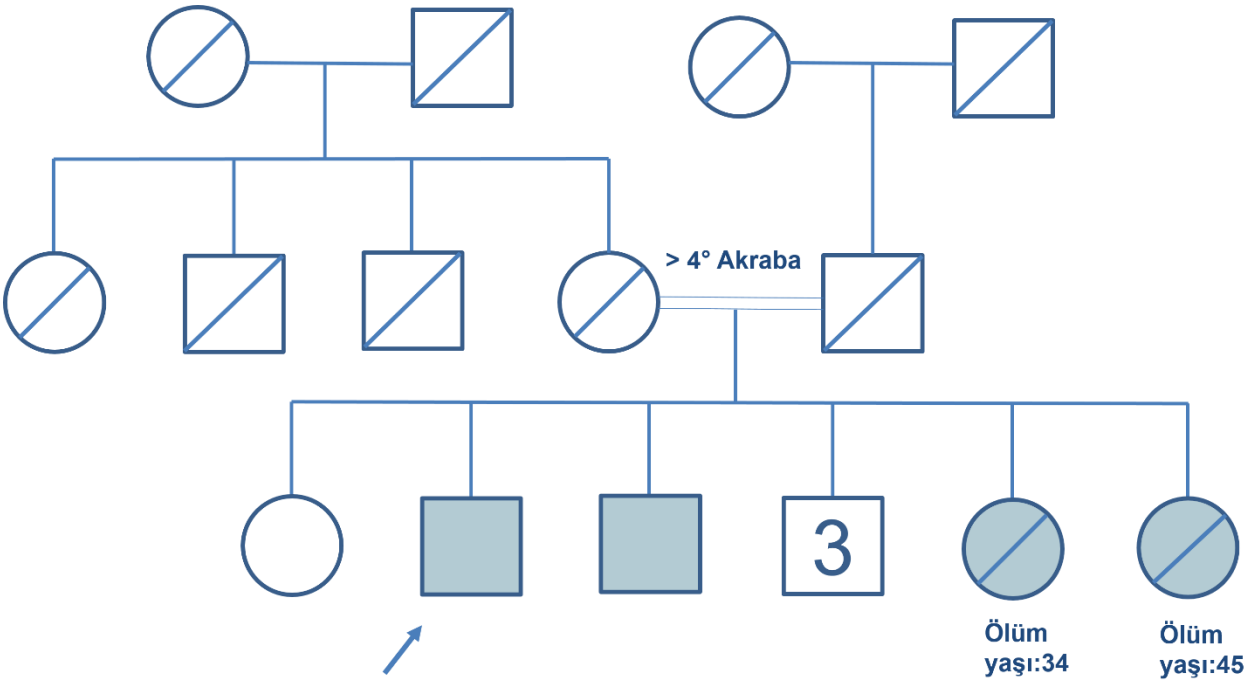
Keywords: Neurofibromatosis, Novel, Truncated

P-14 Werner Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Beyza Karaca Doğan[1], Muhammet Güllük[1], Betül Kesriklioğlu[1], Aysel Kalaycı[1], Deniz Ağırbaşlı[1], Mehmet Seven[1]
1 İuc Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Werner Sendromu (WS) tipik olarak üçüncü veya dördüncü dekatta tanı alan otozomal resesif kalıtımlı nadir görülen progeria sendromlarından biridir. RECQ DNA sarmal ailesinin bir üyesini kodlayan ve DNA onarımında rol oynayan WRN genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Uluslararası Werner Sendromu Tanı Kriterlerine göre kardinal bulgular; bilateral katarakt, karakteristik dermatopatolojik bulgular (gergin ve atrofik cilt, pigment değişiklikleri, hiperkeratoz, bölgesel subkutan atrofi), kısa boy, saçlarda erken beyazlama ve seyrelme, ebeveynler arası akrabalık veya etkilenmiş diğer bir kardeş öyküsü olmasıdır. Ayrıca kardinal bulgulara minör bulgular da eşlik edebilir. WS özellikle sekonder malign tümörler ve kardiyovasküler komplikasyon gelişim riski açısından önemlidir. Bu olguda 28 yaşında Werner Sendromu tanısı koyduğumuz erkek bir hastayı sunduk. Hastanın hikayesinde 18 yaşında Diyabetes Mellitus (DM) tanısı aldığı ve yine bu yaşlarda bilateral katarakt nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde ekstremitelerinde yeni gelişen skleroderma benzeri cilt lezyonları, hipopigmente alanlar ve ayak dorsalinde ülser gözlendi. Ayrıca gri saç, ses kısıklığı, lipomasti, testiküler atrofi, özellikle distal el ve ayak eklemlerinde incelme ve güçsüzlük mevcuttu. Aile öyküsünde 32 yaşında bir erkek kardeşinde,34 ve 45 yaşlarında ex olan iki kız kardeşinde de benzer şikayetler olduğu öğrenildi. Periferik kandan yapılan Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizinde WRN geni ekzon 22'de c.2665C>T (p.Arg889Ter) homozigot varyant saptandı. Bilgilerimize göre bu varyant literatürde beyaz ırkta daha önce bildirilmiş olup in silico veri tabanlarında da güdük protein oluşumuna yol açabileceği için patojenik olarak değerlendirilmektedir. WRN geninde saptanan patojenik varyantlar etnik farklılıklar göstermektedir. Türk ırkı için c.3460-2A>G varyantı etnik spesifik varyant olarak bildirilmiştir. Hastamızda WS Tanı Kriterlerinden kardinal bulguların tümü, minör bulgulardan ise tipik yüz görünümü, ses kısıklığı, Tip 2 DM, hipogonadizm, osteopeni, ince ekstremiteler ve cilt ülserleri mevcuttur. Olgumuz, bulguların başlangıç yaşının erken olması ve Türkiye'den c.2665C>T varyantı ile bildirilen ilk vaka olması nedeni ile önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Werner Sendromu, Progeria, WES, WRN geni


> 4° Akraba
3
Ölüm yaşı:34
Ölüm yaşı:45

P-15 Karyomapping Yöntemi Ile Brat1 Geni C.638Dupa Mutasyonu Için Preimplantasyon Genetik Tanı (Pgt-M) Uygulanan Taşıyıcı Çift.

Bülent Uyanık[1], Sezin Canbek[2]
1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi
2 Sbu Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi

Karyomapping monogenik hastalıklar için mutasyona özgü test dizaynı gerektirmeyen, mikroarray yöntemiyle genom çapında 300.000'den fazla SNP genotiplemesi yoluyla hedef mutasyon yakınındaki bilgi verici SNP'lerin tespiti ile bağlantı analizi temelline dayanan hızlı bir PGT-M yöntemidir. Aynı anda birden fazla tek gen hastalığı ve HLA uyumu için analiz yapılabilmektedir. Homolog kromozomlar arasında rekombinasyon ve maternal veya çevresel DNA kontaminasyonu varlığı da tespit edilebilmektedir. Karyomapping için ebeveyn ve ilgili mutasyon için genotipi bilinen (referans) aile bireylerinin numunesi gerekmektedir. Referansın indeks vaka (hasta) olması tercih edilmekle birlikte eks olması nedeniyle numunesine ulaşılamadığı durumlarda taşıyıcı yada sağlıklı olduğu bilinen diğer aile bireyleri referans kabul edilerek de sonuca gidilebilmektedir. Çalışmamızda taşıyıcı ebeveyn ve eks olmadan önce BRAT1 geninde homozigot NM_152743 c.638dupA mutasyonu saptanan olgunun saklanan DNA'sı kullanılarak yapılan çalışma ile çiftin embriyolarına homozigot hasta, heterozigot taşıyıcı ve homozigot sağlıklı olarak başarıyla tanı koyulabilmiştir. Çalışma görselleri ile birlikte sunum yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: PGT-M, preimplantasyon genetik test, Karyomapping, PGT-M with SNP Array

P-16 Mozaik Karyotipe Sahip Turner Sendromlu Bir Hastada Marker Kromozomunun Tanımlanması

Burak Aktaş[1], Deniz Esin[1], Büşra Göksel Tulgar[1], Özkan Bağcı[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,tıbbi Genetik Ad

Turner sendromlu hastada mozaik olarak tespit edilen marker kromozomun kökeni ve morfolojik özelliklerin araştırılması ve hastanın kliniğiyle ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. 7 aylık kadın hasta, sendromik görünüm, kilo ve boy persentillerindeki düşüklük nedeniyle kliniğimize konsülte edildi. Hastanın fizik muayenesinde yuvarlak yüz, geniş burun kemeri, strabismus, uzun kirpikler ve sol burun lateralinde yarık bulgusu vardı. Hastanın karyotip analizi 45,X[8]/46,X,+mar[12] olarak tespit edildi. Marker kromozomunun içeriğinin belirlenmesi için, Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) analizi ile Sex Region Y (SRY) ve X-inaktif spesifik transkript (XIST) gen bölgelerinin hastada mevcut olduğu gözlendi. ChrX sentromerik FISH probu hastanın hücrelerine uygulandığında, marker kromozomunun sentromerinin X kromozomundan kaynaklandığı anlaşıldı. Ayrıca hastanın mikroarray analizinde X kromozomunun sentromer bölgesini de içeren Xp11.2q13.3 bölgesinde yaklaşık 18,3 Mb büyüklüğünde bir duplikasyon tespit edildi. Ebeveynleri akraba olmayan hastanın anne, baba ve erkek kardeşinin karyotip analizleri normaldi. Ek olarak, babası ve erkek kardeşinin SRY- FISH analizi normal olarak değerlendirildi. Her iki ebeveynin ve erkek kardeşin mikroarray analizi sonuçlarında anormal bir bulgu saptanmadı. Klasik Turner sendromuna ek olarak farklı klinik bulgulara sahip olan olgumuzda, bu fenotipik yansımanın nedeninin marker kromozom olabileceği düşünülmüş olup, yapılan genetik analizlerle bu marker kromozomun içeriği tespit edilmeye çalışılmıştır. FISH analizi ile SRY, XIST genlerinin ve ChrX sentromerik bölgesinin tespit edilmesi, marker kromozomun X ve Y kromozomundan kaynaklandığını göstermiştir. Hastanın kliniğinin tam anlaşılabilmesi için ileri genetik incelemeler planlanmıştır. SRY gen bölgesinin tespit edilmesi nedeniyle, gonadoblastom gelişimi riski açısından aileye genetik danışmanlık verilmiş ve ilgili klinikler ile birlikte takibe alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: MARKER,MOZAİZM,TURNER

P-17 Erken Tanının Önemli Olduğu, Infantil Diyare ve Nörodejenerasyonla Giden Serebrotendinöz Ksantomatozis Hastalığı: Iki Olgu Sunumu

Burçe Çağda Kara[1], Ayşe Savaş[1], Mustafa Hakan Demirbaş[2], Kübra Çilesiz[3], Mehmet Akif Öztürk[4], Gülsüm Kayhan[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd, Fethi Sekin Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik
3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bölümü
4 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji Bölümü

Giriş: Serebrotendinöz ksantomatozis (STK) infantil başlangıçlı diyare, çocukluk çağı başlangıçlı katarakt, adolesan-genç erişkin başlangıçlı tendon ksantomları ve erişkin başlangıçlı progresif nörolojik disfonksiyon (demans, psikiyatrik bozukluklar, piramidal ve/veya serebellar belirtiler, parkinsonizm, distoni, epilepsi, periferik nöropati) ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir lipid depo hastalığıdır. STK'daki bulgular, kolesterolün safra asitlerine (kolik ve kenodeoksikolik asit) dönüştürülmesinden sorumlu olan sterol 27-hidroksilaz enziminin çalışmamasına bağlı oluşur. Bu dönüşümün inhibisyonu plazmada kolestanol konsantrasyonunda artışa, kolesterol ve kenodeoksikolik asit (CDCA) konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Tedavide kenodeoksikolik asidin tek başına veya HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin ile kombinasyon halinde kullanımının kolestanol konsantrasyonunu azaltmada ve klinik belirtileri iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Yöntem ve bulgular: Ebeveynleri 7.derece akraba olan 14 yaşında erkek hasta (H1) ve ebeveynleri 3. dereceden akraba olan 36 yaşındaki erkek hasta (H2) katarakt ve mental retardasyon (MR) nedeniyle Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezimize yönlendirildi. H1'de ek olarak tetik parmak ve infantil dönemde başlayan ishal, özel öğrenme güçlüğü ve osteopeni de mevcuttu. H2'nin son 2 senedir polinöropati nedeniyle takipte olduğu, ayrıca benzer klinik bulgulara (katarakt, MR) sahip 38 yaşında erkek kardeşi ve infant dönemde ishalden ex olan 2 erkek kardeşi, erken erişkinlikte kardiyak sebeplerle ex olan bir erkek kardeşi olduğu öğrenildi. Hastalarda yeni nesil dizileme yöntemi ile metabolik panel çalışıldı. Panel analizi sonucunda her iki hastada CYP27A1 geninde homozigot patojen varyant saptandı; H1'de CYP27A1 NM_000784.4 c.646G>C (p.Ala216Pro) varyantı, H2'de ise CYP27A1 NM_000784.4 c.1435C>T(p.Arg479Cys) varyantları. Tartışma: Serebrotendinöz ksantomatozis CYP27A1 genindeki bialelik patojen varyantlara bağlı oluşan bir lipid depo hastalığıdır. Hastalık CYP27A1 genindeki çoğunlukla erken protein sonlandırıcı varyantlara bağlı oluşmakla birlikte bizim hastalarımızdaki gibi missense patojen varyantlar da bildirilmiştir. Klinik tablo kolestanolun dokularda birikimine bağlı oluşmaktadır. Literatürde bildirilen olgularda en sık rastlanan bulgu katarakt olup bunu sırasıyla tendom ksantomları, osteopeni, nörolojik bulgular, infantil başlangıçlı diyare ve karsiyovasküler problemler takip etmektedir. Bizim hastalarımızda katarakt ve kognitif etkilenim ortak bulgu olup hastaların kranial görüntüleme bilgisine ulaşılamamıştır. Ayrıca H1'de infant dönemde başlayan ishal, osteopeni öyküsü mevcuttu. H2 'de ise periferik nöropati temel bulgu olup, infant dönemde ishal ve erken erişkinlik döneminde kardiyak nedenlerle ex olan kardeş öyküsü bulunmaktaydı. Katarakttan sonra en sık gözlenen klinik bulgu olan ksantomlar H2'de özellikle aşil tendonlarında belirgin olarak saptanmıştı. On dört yaşında olan H1'de henüz gözle görülebilir düzeyde kolestenol birikimi olamdığı düşünüldü. Bu hastalıkta tedavide dokularda birikerek klinik bulguya neden olan kolestanolun oluşumunu baskılayan kenodeoksikolik asit ve kolesterol biyosentez yolunda HMG-KoA redüktaz inhibitörleri kullanılmakta olup, nörolojik progresyonu durdurmak için erken dönemde tedaviye başlanmalıdır. Akraba evliliğinin son derece yaygın olduğu toplumumuzda infantil dönemde

ishal, jüvenil başlangıçlı katarakt öyküsü olan çocuklarda etiyolojinin belirlenmesi, tedavi edilebilir bir hastalık olan STK’nın erken tanı ve tedavisi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ksantom,CYP27A1,Cerebrotendinöz ksantomozis,yeni nesil dizileme

P-18 Marker Kromozomu Saptanan Olgunun Konvansiyonel Sitogenetik, Fish ve Mikroarray Ile İncelenmesi

Büşra Yeninarcılar[1], Murat Öztürk[1], Zeynep Esener[2], Cemal Ekici[1], Alperen Fettahlıoğlu[1], Kübra Ateş[1], Özden Öztürk[1]
1 İnönü Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı
2 Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş: Marker kromozomlar, konvansiyonel sitogenetik bantlama yöntemleri ile tanımlanamayan yapısal olarak anormal kromozomlardır. Marker kromozomların fenotipe etkileri içerdiği genlere bağlı olarak normal fenotipten ağır klinik bulgulara kadar değişkenlik göstermektedir. Marker kromozom tanısında, marker kromozomun kökeninin tespiti en önemli basamaktır. Yöntemler: Konvansiyonel sitogenetik analiz, Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH), array-CGH Olgu Sunumu: Bu çalışmada hipotoni, epilepsi, ataksi, bilateral optik atrofi klinik bulgularıyla merkezimize refere edilen 7 yaş 1 aylık kız çocuğu sunulmaktadır. Yapılan son muayenesinde antropometrik ölçümlerinde ağırlığı 21,6 kg (12,71p); boyu 117,7 cm (3,75p); baş çevresi 50,5 cm (17,62p) olarak kaydedilmiştir. Yapılan fizik muayenesinde hipertelorizm, kısa filtrum, klinodaktili, dizde 2x2 cm boyutta hiperpigmente cilt lezyonu, sırtta 3x1 cm boyutta cafe au lait, ataksi, hipotoni tespit edilmiştir. Olguda ön tanıda mikrodelesyon-mikroduplikasyon sendromları düşünüldü. Olgunun karyotip analizi 47,XX,mar+ olarak değerlendirildi. Olguya yapılan Prader Willi-Angelman Sendromu bölgesi FISH analizinde 15q11 bölgesine ait sinyal (kırmızı) 3 adet, 15 qter bölgesine ait sinyal (yeşil) 2 adet izlendi. Değerlendirilen 50 metafazda kromozom sayısı 47 olarak saptandı ve 3. sinyalin 15. kromozom kökenli bir marker kromozomdan kaynaklanabileceği düşünüldü. Marker kromozomun kökenini tespit etmek amacıyla yapılan array-CGH analizinde 15q11.1q13.1 bölgesinde 8.8 MB'lık triplikasyon (patojenik) saptandı. Olgunun annesine yapılan sitogenetik analizde bazı alanlarda marker kromozom görülmesi üzerine marker kromozomun kökenini tespit etmek için moleküler karyotipleme planlandı. Anneye yapılan Prader Willi-Angelman bölgesi FISH analizinde ise normal hibridizasyon paterni izlendi. Olgunun babasına yapılan karyotip analizi 46,XY olarak değerlendirildi. Sonuçlar: Bu çalışmada 15q11.1q13 bölgesinde 8.8 MB'lık kazanım içeren bir olgunun klinik özellikleri tanımlanmıştır. Hipotoni, bilişsel gecikme ve sendromik görünümü olan olgularda konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerin tanı sürecindeki değeri ve marker kromozom görülen olgularda genetik tetkiklerin korele değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Olgumuzun literatürde bildirilen 15. kromozom kökenli marker kromozomlardan farklı klinik bulgularına dikkat çekilmiştir.

Anahtar Kelimeler: array-CGH, FISH, marker kromozom 15

P-19 Kistik Fibrozisten Sorumlu Nadir Bir Mekanizma: Uniparental Dizomi

Miray Zorluer[1], Fatma Demir[1], **Büşranur Çavdarlı**[1], C. Nur Semerci Gündüz[2]
1 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği
2 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Kistik fibrozis, epitelyal iyon taşınmasından sorumlu CFTR (Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Kistik fibrozis hastalığı % 97-98 oranında CFTR geninde nokta mutasyonları, %2-%3'den az oranda ise delesyon/duplikasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Prenatal takiplerinde USG'de hiperekojen barsak saptanan, postnatal 3. gününde mekonyum ileusu olması sebebiyle kistik fibrozis açısından tetkik edilip tanı konulan, nazal polip ve bilateral nefrolitiyazisi olan 6 yaşındaki kız hastamızda; CFTR(NM_000492.3):c.2051_2052delAAinsG (rs121908799) varyantı homozigot olarak tespit edilmiş ve patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan aile çalışmasında annede aynı varyant heterozigot olarak saptanırken baba normal olarak değerlendirilmiştir. Aralarında akrabalık olmayan ve ailede benzer şikayeti olmayan ebeveynlerden yeni numune alınarak aile çalışmasının tekrarlanması sonucu değiştirmemiştir. Uniparental dizomi (UPD) olma ihtimaline dayanarak kromozomal mikrodizin analizi yapılmış ve sonucunda 7q11.22-q36.3 bölgesinde 87.7 Mb büyüklüğünde parsiyel maternal UPD7 ile uyumlu olan heterozigosite kaybı saptanmıştır. İntersitisyel maternal izodizomi mayoz bölünme ve erken postzigotik dönem rekombinasyon hataları sonucunda oluşmaktadır. CFTR etyolojisinde çok nadir olarak izlenen UPD mekanizmasının tekrar etme olasılığının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile otozomal resesif hastalıkların kalıtılması konusunda genetik danışma verilirken dikkat edilmesi gereken nadir fakat olası bir genetik mekanizmaya dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, uniparental dizomi, mikroarray

P-20 T(8;14)(Q24;q32) Saptanan Multiple Myelom Tanılı Hasta

Çağlar Arısoy[1], Betül Kübra Tüzün[2], Emin Karaca[1], Burak Durmaz[1], Bahar Sevgili[2], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Multiple myelom plazma hücrelerinden gelişen ve daha çok ileri yaştaki hastalarda görülen çeşitli sitogenetik bulgular ile seyreden bir hematolojik malignitedir. Myelom hastalarının tanı ve prognozunda floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi önemli bir yer tutmaktadır. Bu anomaliler t(11;14), del(13) gibi iyi prognozu işaret edebileceği gibi; del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) ve amp 1q34 gibi kötü bir prognozu da gösterebilir. Zaman içerisinde hastalarda prognostik kriterler dışında da çeşitli sitogenetik ve FISH bulguları saptanabilmektedir. Yetmiş beş yaşında erkek hasta, ilk olarak bel ağrısı, istemsiz kilo kaybı gibi şikayetler ile hastaneye başvurmuş ve yapılan radyolojik araştırmalarda vertebralarda osteoporotik fraktürler ve yükseklik kayıpları izlemiştir. Yüksek beta-2 mikroglobülin düzeyinin olması ve kemik iliği aspirasyon biyopsisinde %50'ye varan oranda plazma hücre artışı tespit edilmesi üzerine hastada multiple myelom hastalığı düşünülmüştür. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile 14q32 probu ile yapılan çalışmasında sonuç %18 oranında 14q32 lokusu IGH geninde translokasyon ve cMYC probu ile yapılan çalışmasında sonuç %34 oranında 8q24 lokusu cMYC geninde translokasyon saptanmıştır. Bunun üzerine hastanın sonuçlarının t(8:14)(q24:q32) birlikteliği ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür ve bu nedenle dual colour dual fusion(DCDF) probu ile hastaya FISH analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda hastada 2 adet IGH:MYC füzyonu saptanmıştır(2F1G1O). Literatürde nadir görülen bir olgu olması ve tedavinin etkisi ve prognoz açısından değerlendirmesi amacıyla olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, Genetik, Translokasyon

P-21 Importance Of Genetic Diagnosis In Demyelinating Diseases; Adult-Onset Alexander Disease Case With Novel Gfap Mutation

Canan Ceylan Köse[1], Özgül Ocak[1], Onur Recep Gündüz[1], Fatma Sılan[1]
1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Background/Objectives Alexander disease(AD) is a rare, fatal leukodystrophy, pathologically characterized by Rosenthal fiber deposition, it overlaps with the clinic of other demyelinating diseases.AD is an autosomal dominant disease caused by pathogenic variants in the GFAP gene.There are three subtypes of Alexander disease: infantile, juvenile,and adult. The adult form is typically characterized by bulbar or pseudobulbar symptoms,motor/gait abnormalities with pyramidal tract signs,or cerebellar abnormalities Here,we present an adult male patient with mild symptoms of AD and a novel likely pathogenic variant in the GFAP gene. Case A 35-year-old male patient was previously treated with a prediagnosis of multiple sclerosis in cerebral MRI performed for the clinic of headache and was referred to us after leukodystrophy findings were seen in the control MRI.The patient had no additional symptoms or family history of supporting leukodystrophy.The Patient's parents are consanguineous. No additional signs was detected in the neurological examination. Brain MRI of the patient revealed symmetrical T2-FLAIR hyperintensities in the posterior cerebral white matter areas and low-intensity patchy T2 signal increases with unclear borders in the deep white matter of the frontal cortex Methods and Results When wild was detected by ABCD1 gene sequence analysis, whole exome sequence (WES) analysis was performed.In the WES analysis, we detected a homozygous novel mutation c.2T>A;p.M1K (NM_001363846.2) in the GFAP gene that would cause loss of function in the protein.This variant was evaluated as likely pathogenic in the QCI and Varsome database.There are no reports in the Clinvar database and it is predicted as VUS-likely pathogenic in the Franklin database.BayesDEL and FATHMM from in silico prediction algorithms predict it as damaging. MVP, MutPred, and MutationTaster predict it as damaging and disease-causing. DANN score is 0.9842 Conclusion Demyelinating diseases encompass a large number of diseases with similar clinical symptoms. A definitive diagnosis is essential for patients to receive the proper treatment.With the spread of new generation sequencing methods, many previously undiagnosed demyelinating diseases can be correctly diagnosed and the progression can be slowed down with treatments.Therefore, it is recommended that patients with a pre-diagnosis of demyelinating disease should be evaluated in the medical genetics clinic and advanced genetic tests should be performed.

Keywords: Alexander Disease, GFAP, NGS

P-22 Hipofiz Adenomu Olan Hastalarda Yeni Nesil Dizileme Panelinin Tanısal Etkinliği

Ceren Alavanda[1], Özcan Sönmez[2], Fatih Bayraklı[2], Ahmet İlter Güney[1]
1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi
2 Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

Giriş: Hipofiz adenomları intrakraniyal kitleler içerisinde en sık görülenlerden biridir. Genellikle benign kitleler olmakla beraber hormon salınımı ya da bası etkisi sonucu hastalarda yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilirler. Hipofiz adenomu olan hastaların yaklaşık %5'inde genetik bir etyoloji saptanmaktadır ve bu hasta grubunda adenom daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve makroadenom gelişme eğilimi görülmektedir. Amaç/Yöntem: Çalışmamızın amacı Türk toplumunda hipofiz makroadenomlu bireylerde germline mutasyon saptama oranını belirlemek ve hem hastalara hem yakınlarına uygun danışma ve tedavinin verilebilmesini sağlamaktır. Bu amaçla bu hasta grubunda literatürde germline nokta mutasyonları hipofiz adenomu ile ilişkilendirilmiş 28 gen mutasyonları taranmıştır. Bunun için "Expanded Clinical Exome Solution" kiti kullanılmış ve 28 gen filtrelenerek analiz edilmiştir. Sonuç: Otuzu erkek 23'ü kadın olmak üzere 53 hasta çalışmamıza dahil edildi. Aile öyküsü sadece bir olguda vardı. İki hastada klinik ile ilişkili gende mutasyon saptandı. Mutasyon saptanan genler literatürde de en sık mutasyon saptanan genler olan AIP ve MEN1 genleri idi. AIP geninde mutasyon saptanan hastanın ailesine yapılan segregasyon analizi sonucunda mutasyon taşıyan 4 olgu saptanarak klinik değerlendirmeye alındı. MEN1 geninde mutasyon saptanan hasta multipl endokrin neoplazi sendromu tip 1 açısından tarandığında hastada paratiroid bezinde adenom saptandı ve bu doğrultuda takip ve tedavisi planlandı. On sekiz hastada klinik önemi bilinmeyen varyant saptandı. En çok klinik önemi bilinmeyen varyant saptanan genler CDH23, RET ve MSH6 idi. Bu hastalara da segregasyon çalışmaları yapılmaktadır. Kalan 33 hastada ise klinik ile ilişkili genlerde anlamlı bir varyant saptanmadı. Tartışma: Bu çalışma sonucunda hastaların %3,7'sinde mutasyon saptandı. Literatürdeki oranın biraz altında kalmakla beraber yaş sınırlaması olmadan makroadenomu olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildiğinden bu sonuç şaşırtıcı değildir. Ayrıca segregasyon çalışmaları sonucunda da moleküler tanı alacak yeni hastalar olması beklenmektedir. Çalışmamız Türk toplumunda bu hasta grubuna panel yapan tek çalışma olması nedeniyle bu konuda yapılacak çalışmalara önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: AIP, MEN1, NGS, adenom

P-23 Laringeal Skuamöz Hücreli Karsinomlu Hastalarda Cerna Düzenleyici Yolakta Bulunan Uca1/mir-138/cdk6 Ekspresyon Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Neslihan Cinkara[1], **Çiğdem Yüce Kahraman**[1], Arzu Tatar[1], Abdulgani Tatar[1]
1 Atatürk Üniversitesi

Amaç: Noncoding RNA'lar (ncRNA'lar) birçok kanser türünde nüks ve prognozu öngörmek için biyolojik belirteç ve terapötik hedef olabilme potansiyeline sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, çeşitli kanserlerde lncRNA - miRNA - mRNA ceRNA ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmanın amacı, laringeal skuamöz hücreli kanser (LSCC)ve komşu normal doku örnekleri arasında UCA1/miR-138/CDK6 ceRNA düzenleyici ağda ekspresyon seviyelerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini araştırmaktır. Ayrıca çalışmamızla, ncRNA'ların terapötik hedefler ve prognostik biyobelirteç olma potansiyeli düşünüldüğünde, ilerde bu alanda yapılacak çalışmalara katkı sunacak bilgiler elde etmeyi amaçladık. Yöntem: KBB (Kulak-Burun-Boğaz) kliniğinde klinik olarak LSCC tanısı alarak, opere edilen hastaların laringeal dokularından , 30 kanserli doku örneği ve kontrol olarak da 30 normal komşu doku örneği elde edilmiştir. Örneklerden total RNA izolasyonu yapılmıştır. Kantitatif real-time PCR (qRT-PCR)yöntemi ile UCA1, miR-138 ve CDK6 ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir. Hasta ve kontrol dokulardaki ekspresyon düzeyi kıyaslanmış ve istatistiki analiz yapılmıştır. Bulgular: Kanserli dokularda CDK6 ve UCA1 düzeyleri artmış ve mir-138 düzeyi azalmış olarak bulunmuştur. CDK6, UCA1 ve miR-138 düzeylerindeki değişiklik literatürle uyumlu olamasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tartışma ve Sonuç: Aşırı eksprese edilen, metastaza katkıdaa bulunan ncRNA'lar, terapötik müdahale için olası hedeflerdir. Bu alanda, daha birçok çalışmaya ve in vivo karakterizasyona ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar ncRNA'ların gelişim, hastalık ve diğer hücresel süreçlerdeki rolleri ve işlevlerini ortaya koyacaktır. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla LSCC'nin moleküler mekanizmasını anlamak adına UCA1/miR-138/CDK6 ekseninin LSCC dokusunda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı bulunamadı. Bu sinyal yolunun işlevini çoklu LSCC hücre dizilerinde ve daha fazla hasta örnek grubunda çalışmak daha fazla aydınlatıcı olacaktır.

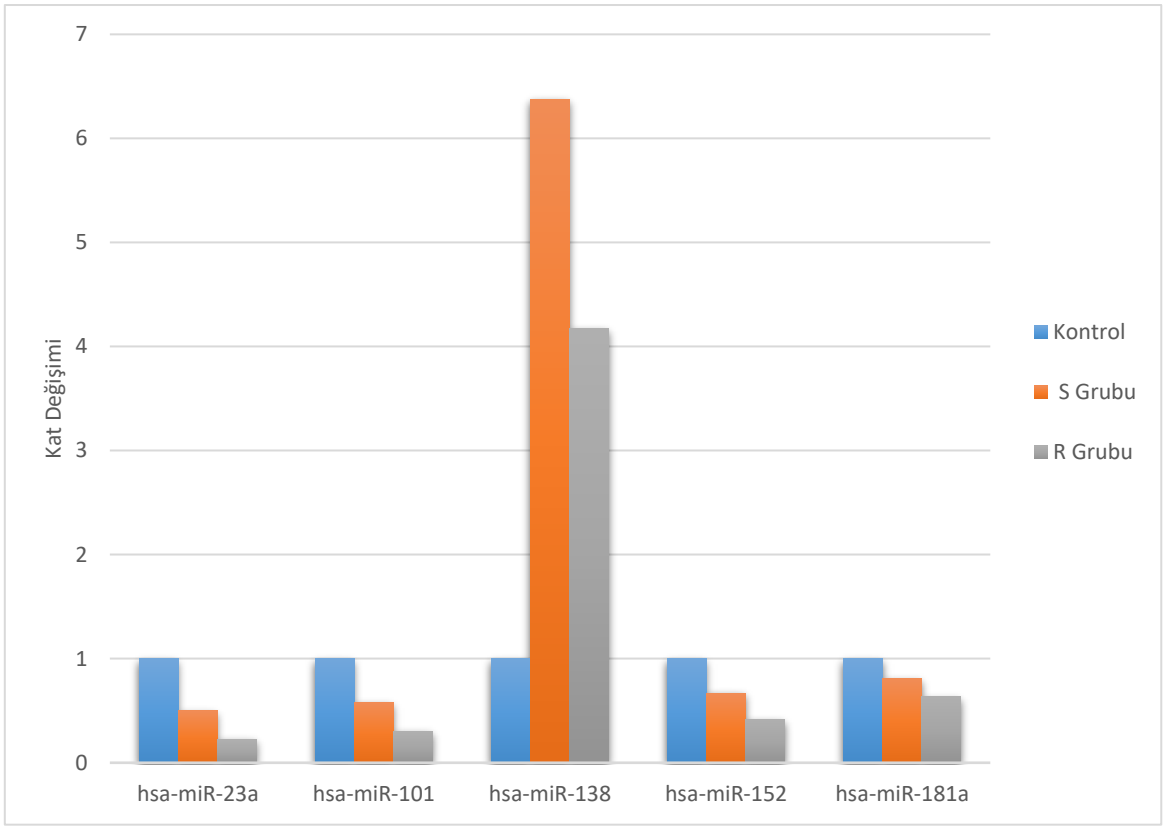
Anahtar Kelimeler: LncRNA, laringeal kanser, miRNA, UCA1, mir-138, CDK6

P-24 Kronik Myeloid Lösemi Vakalarinda Bcr-Abl1 İlişkili Mikrornalarin Ekspresyon Düzeylerinin Klinik ve Moleküler Parametreler İle İlişkisinin İncelenmesi

Ömer Yakar[1], **Çiğdem Yüce Kahraman**[1], İlhami Kiki[1], Abdulgani Tatar[1]
1 Atatürk Üniversitesi

Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML) 9. ve 22. kromozomların translokasyonu sonucu oluşan BCR-ABL füzyon geni zemininde gelişen bir hematopoetik malignitedir. BCR-ABL1 geni KML hastalarının %95'inde saptanmaktadır. Hastalığın tedavisinde hedeflenmektedir ve takibinde önemli bir parametredir. MikroRNA'lar onkogenik ve tümör süpresor özellikleri gösterilmiş küçük RNA molekülleridir. Bu çalışmamızın amacı BCR-ABL1 ilişkili miRNA'ların KML prognozu ve imatinib direnci ile ilişkisini araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne rutin olarak başvuran, yaşları 25 ile 95 arasında olan, 25 imatinib duyarlı ve 25 imatinib dirençli KML hastasından ve sağlıklı olduğu gösterilmiş, yaşları 25 ile 95 arasında değişen 50 bireyden periferik kan alınarak gerçekleştirildi. Bu örneklerden total RNA izole edilerek cDNA'lar sentezlendi. Bu cDNA'lar kullanılarak spesifik miRNA düzeyleri qRT-PCR ile belirlendi. Bulgular: KML hastalarında miRNA ekspresyon düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Tedaviye dirençli (R) grubundaki miR-23a ve miR-152-3p düzeylerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Tedaviye duyarlı (S) ve R grubundaki miR-138 ekspresyon düzeyi ise kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş, R grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Tartışma ve Sonuç: Literatürde, KML gelişimi ve prognozunu aydınlatabilecek miRNA'lara ait çalışmalar bulunmakla birlikte henüz klinikte kullanılabilecek bir biyobelirteç elde edilememiştir. Çalışmamızda imatinib'e duyarlı ve dirençli hastalar arasında miRNA düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla beraber, tedaviye dirençli hasta grubunda, miR-23a ve miR-152-3p ekspresyonlarının düşüklüğü ve miR-138 ekspresyonunun fazlalığı ile direnç mekanizması arasında bir ilişki olduğunu, bu alanda daha fazla örnekle ve daha kapsamlı (miRNome) yaklaşımlarla bu mekanizmanın daha net aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz. Böylece ilişkili miRNA düzeylerinin ölçümüyle prognoz ve direnç gelişimi hakkında klinik ön görüde bulunulabileceği inancındayız.

Anahtar Kelimeler: mikroRNA, kronik myeloid lösemi, BCR-ABL1, İmatinib direnci

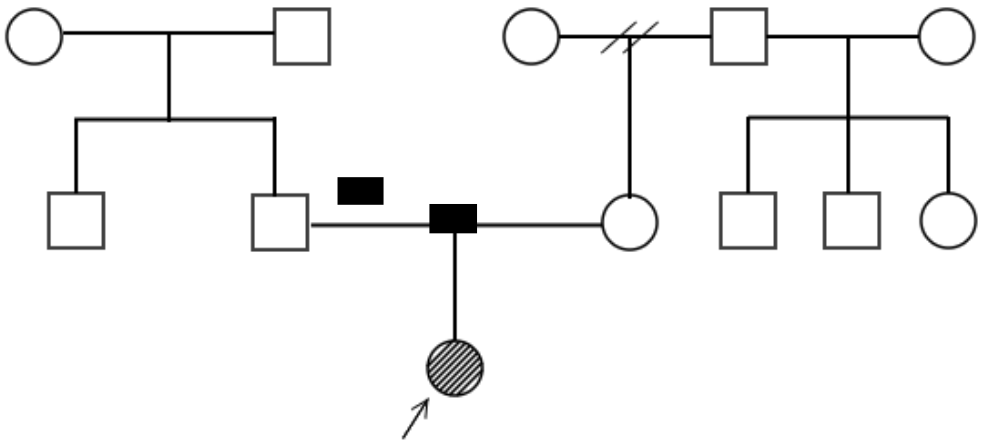

7
6
5
4
3
2
1
0
Kat Değişimi
hsa-miR-23a
hsa-miR-101
hsa-miR-138
hsa-miR-152
hsa-miR-181a
Kontrol
S Grubu
R Grubu

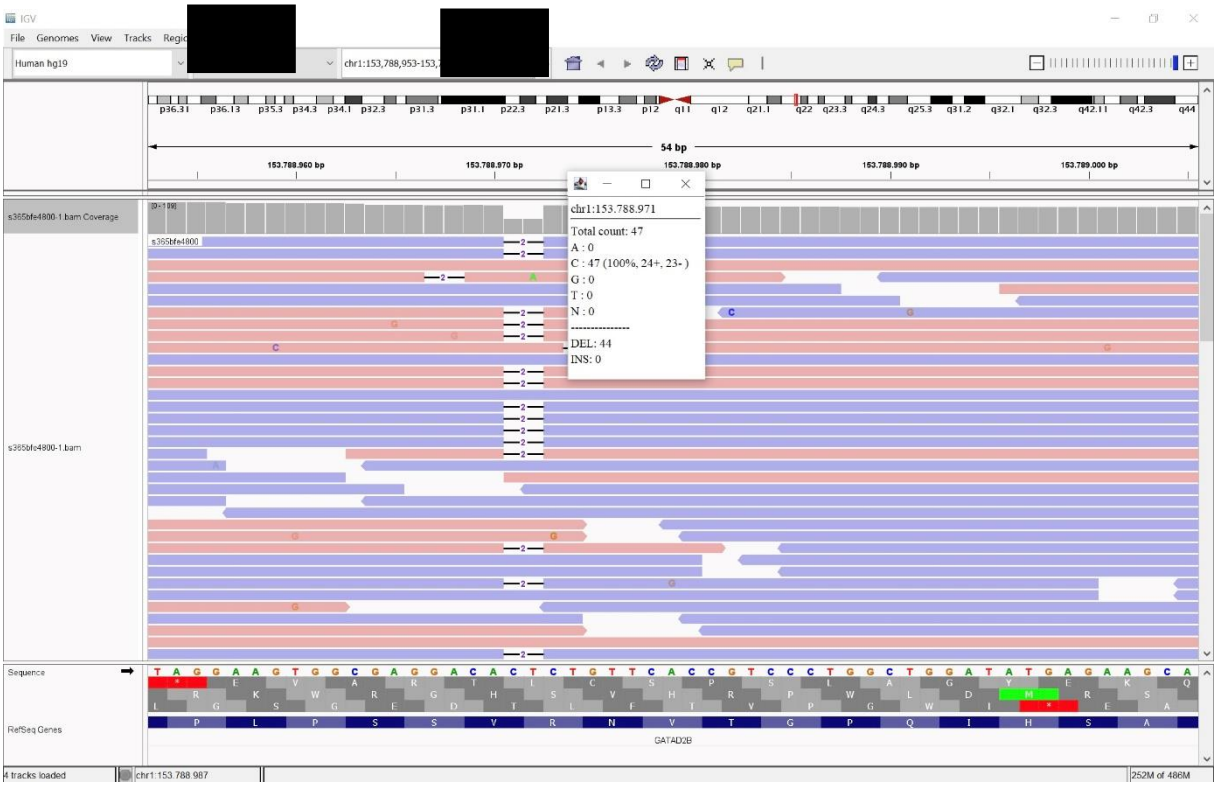
P-25 Gand Sendromu: Türkiye'De Bildirilen İlk Vaka

Çisem Çınar[1], Aysel Kalaycı Yiğin[1], Deniz Ağırbaşlı[1], Mehmet Seven[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş: Gand Sendromu infantil dönemden itibaren başlayan yaygın gelişimsel bozukluk, motor gerilik ve orta-ağır düzeyde entellektüel yetmezlikle karakterize nörogelişimsel bir sendromdur. Bu sendroma sahip hastalarda, makrosefali, frontal belirginleşme, hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, belirgin ve geniş burun köprüsü, bulböz burun ucu gibi dismorfik yüz bulguları da mevcuttur. Bununla birlikte, epileptik nöbet, kardiyak anomali ve kraniyal MR'da çeşitli derecede santral sinir sistemi bulgularına da rastlanır. Bugüne kadar çeşitli etnik kökenden 200'e yakın vaka bildirilmiştir. Bu hastalığa sebep olan GATAD2B geni tarafından kodlanan protein, kortikal gelişimin temel düzenleyicilerinden olan nükleozom tekrar modellemesi ve deasetilaz (NuRD) kompleksinin bir üyesidir. Olgu: Bir buçuk yaşında kız hasta fasiyal dismorfizm ve nöromotor ve bilişsel gerilik şikayetleri ile merkezimize(GETAM) refere edildi. Hastanın prenatal dönemde polihidramniyoz ve gestasyonel diyabet öyküsü olduğu öğrenildi. Miadında doğan hasta ailenin ilk ve tek çocuğu olup, anne baba arasında akrabalık mevcut değildi. Hastanın klinik muayenesinde epikantus, hipertelorizm, basık burun kökü, aşağı eğimli palpebral fissürler, belirgin filtrum ve mikrognati mevcuttu. Hastanın gelişim basamaklarının geri kaldığı, fizik tedavi yardımıyla ancak 10,5 aylıkken desteksiz oturabildiği, 2,5 yaşında yürüyebildiği tespit edildi. Sonuç: Hastanın karyotip ve mikro-array analizi normal olarak değerlendirildi. Periferik kandan yapılan tüm ekzom dizileme analizinde (WES) GATAD2B geninde heterozigot c.993_994del (p.Arg331SerfsTer7) (NM_020699.4) varyantı tespit edildi. Daha önce literatürde bildirilmemiş olan bu varyant in silico veri tabanları ve ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmaktadır. Anne ve babaya yapılan segregasyon analizinde varyantın de-novo olduğu tespit edildi. Tartışma: Hastanın kliniği GAND sendromu (OMIM #615074) ile uyumlu bulundu. Literatürde bildirilen vaka sayısı oldukça az olup, Türkiye'den bildirilen vakaya rastlanmamıştır. Vakamızın GAND sendromu ile ilişkili yeni bir varyant taşıması ve ülkemizde bildirilen ilk vaka olması sebebiyle literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gand Sendromu, GATAD2B, WES




chr1:153,788,971
Total count: 47
A : 0
C : 47 (100%, 24+, 23-)
G : 0
T : 0
N : 0
DEL: 44
INS: 0
54 bp
GATAD2B

P-26 Cyp11B1 Homozygous Mutation In Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report

Derya Kaya[1], Koray Tekin[1], Ersen Karakılıç[2], Fatma Silan[1]
1 Canakkale Onsekiz Mart University,faculty Of Medicine,department Of Medical Genetics, Canakkale-Turkey
2 Canakkale Onsekiz Mart University,faculty Of Medicine,department Of Endocrinology And Metabolism Disease, Canakkale-Turkey

BACKGROUND/OBJECTIVE: Congenital adrenal hyperplasia(CAH) is a group of autosomal recessive disorder caused by steroid hormone biosynthesis defects. 11ß-hydroxylase deficiency (11ß-OHD) is the second common cause of CAH. It accounts for approximately 5-8% of all cases. In this study we aim to report a 33-years-old 46,XY male patient with 11ß-OHD who was diagnosed with CAH at the age of 8 months and have a homozygous mutation in CYP11B1 gene. CASE: A 33-year-old male patient who was diagnosed with CAH due to adrenal adenoma and elevated ACTH at the age of 8 months applied to our outpatient clinic. The patient had a history of hypertension, right ventricular hypertrophy, testicular cyst and calcification, and azoospermia. The patient had a history of surgery for gynecomastia. There was no consanguinity between his parents. One brother of the patient died at the age of 9 due to CAH. The patient, who was not related to his wife, had a healthy daughter. METHODS and RESULTS: Chromosome analysis with GTG banding from metaphases obtained after long-term lymphocyte culture was found to be 46,XY. No mutation was detected in the CYP21A2 gene sequence analysis after DNA isolation from peripheral blood. A homozygous pathogenic missense (c.896T>C;p.L299P) (NM_001026213.1) variant was found in the CYP11B1 gene in the patient for whom we then performed whole exome sequencing (WES) analysis using the xGenExomeResearch Panel v2 kit. DISCUSSION: CAH is a group of endocrine diseases caused by defects in steroid hormone synthesis. The most common form is 21-hydroxylase deficiency, which occurs in more than 90%. 11ß-OHD is the second most common form of CAH and its incidence has been reported as 1/200000. It is associated with hypertension, ambigus genitalia, virilization, large clitoris in women and precocious puberty, large penis, small testicles in men due to increased androgen hormone. Hyperpigmentation occurs due to high ACTH levels. 11ß-OHD, a rare form of CAH, should always be kept in mind in patients with suspected CAH.

Keywords: 11ß-hydroxylase deficiency, CAH, Congenital adrenal hyperplasia, CYP11B1

P-27 Evaluation Of Changes In Cytokines And Related Signaling Pathways In Patients With Cancer And Familial Cancer Diagnosis By Clinical Exome Sequencing

Derya Yaman[1], **Feride İffet Şahin** [1]
1 Baskent University Faculty Of Medicine, Medical Genetics

Purpose: To investigate the gene variants involved in cytokine and related signaling pathways in patients with cancer or familial cancer diagnosis. Methods: Thirty patients who underwent clinical exome sequencing (CES) between December 2019 and October 2021 were included in the present study. Gene variants involved in cytokine and related signaling pathways were evaluated by CES and classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015. Results: The indications for CES were invasive ductal breast cancer (40%, n=12/30), familial cancer diagnosis (for scanning) (26.7%, n=8/30), ovarian cancer (13.3%, n=4/30), endometrial cancer (3.3%, n=1/30), ovarian and endometrial cancer (3.3%, n=1/30), breast fibroblastic hyperplasia (3.3%, n=1/30), breast and stomach cancer (3.3%, n=1/30), stomach cancer (3.3%, n=1/30) and gastrointestinal stromal tumor (3.3%, n=1). We identified the single-nucleotide polymorphisms in cytokine and related signaling pathways (CCR9, CXCR1, ILDR1, IL-2Rɣ, IL-6R, IL-7R, IL-10/10RB, IL-21R, IRAK3, IRAK4, SMAD3/6, STAT3, TGF-β1, and TLR2) in addition to the gene variants in tumor suppressor genes (ATM, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, ERCC2, IGF2R, LZTR1, MN1, MSH5, MUTYH, MYH1, NF1, PDGFRA, PMS1, POLE, PTCH1, RUNX1, TP53, TSC1, TYR), oncogenes (ALK, ERBB2, KIT, MET, NOTCH, RET) and genes related to mitochondrial and lysosomal functions (NQO1, PARK2). Conclusion: CES is of growing importance in the understanding of cancer immunogenetics. In the present study, genomic instability is significantly coupled with gene variants involved in cytokine and related signaling pathways in cancer patients. The result of our research underlines the interaction of genomic instability with immune response and inflammation.

Keywords: Cancer, immunogenetics, clinical exome sequencing, cytokine

Table 1. Genes associated with cancer immunogenetics

Proinflammatory Interleukins	**Anti-inflammatory Interleukins**	**Chemokine *Family***	**Immune System-Related Mediators**	**TLR *Family***	**Genes Associated with Oxidative Stress**
IL-1 Family	***IL-1RN***	***CXCR1-6***	***FOXP3***	***TLR1***	***SOD1/2***
IL-1β	***IL-4R***	***CCR2-6/7/9***	***FOXL2***	***TLR2***	
IL-18	***IL-6***	***CCL2/4/5***	***ILDR1***	***TLR3***	
IL-18RAP	***IL-6R***	***CX3CR1***	***IL1RAPL1***	***TLR4***	
IL-36RN	***IL-10***	***CXCL9/10***	***ILF3***	***TLR5***	
IL-2Rα	***IL-10Rα/β***	***CXCL8/12/13***	***IRAK3/4***	***TLR7***	
IL-2Rɣ	***IL-12Rβ1***	***XCR1***	***IRF1***	***TLR8***	
IL-3Rα	***TGF Family***	***XCL1***	***IRF2BP2***	***TLR9***	
TNF	*TGFB1-3*		***RAF1***		
TGF Family	*TGFR1/3*		***NF-kB***		
TGFB1-3			***SMAD2***		
TGFR1/3			***SMAD3***		
IL7R			***SMAD4***		
IL-10Rα/β			***SMAD6***		
IL-11Rα			***SMAD7***		
IL-12β			***SMAD9***		
IL-12Rβ1			***STAT1***		
IL-17 Family			***STAT2***		
IL-17F			***STAT3***		
IL-17RA/C/D			***STAT4***		
IL-21			***STAT5B***		
IL-21R			***SOX2/5/8/9***		
IL-23R					
IL-31Ra					

Table 2: The results of clinical exome sequencing

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
1. BC	*ERBB2*	c.3044G>A	rs140272156	NM_004448.4	p.G1015E	**VUS** *pm2* *pp2* *bp4*
	PMS1	c.1076T>C	-	NM_000534.5	p.V359A	**VUS** *pm2*
	TSC1	c.862C>G	-	NM_000368.5	p.R288G	**VUS** *pm2* *pp3*
2. BC	*POLE*	c.5438A>T	rs752559134	NM_006231.4	p.Y1813F	**VUS** *pm2*
	LZTR1	c.1333G>A	rs201070853	NM_006767.4	p.V445M	**VUS** *pm2* *pp2* *bp6*
	IGF2R	c.2321C>T	rs202147312	NM_000876.4	p.T774M	**VUS** *pm2* *bp4*
	IRAK4	c.333del	rs766515269	NM_016123.4	p.L112fs*	**LP** *pvs1* *pm2*
3. BC	*PARK2*	c.719C>T	rs137853054	NM_004562.3	p.T240M	**P** *pm2*

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
						pm5 *pp3* *pp5*
	MUTYH	c.841C>T	rs138089183	NM_001048174.2	p.R281C	**VUS** *pm2* *bp6*
4.BC	*CDKN2A*	c.170C>T	rs372266620	NM_000077.5	p.A57V	**VUS** *pm2* *bp6*
5.BC	*ATM*	c.6997A>G	-	NM_000051.4	p.T2333A	**VUS** *pm2*
6.BC	*NOTCH*	c.3788G>A	rs377594681	NM_017617.5	p.R1263H	**VUS** *pm2* *pp2*
7.EC	*MUTYH*	c.1103G>A	rs36053993	NM_001048174.2	p.G368D	**P** *pm2* *pm5* *pp3* *pp5*
	ILDR1	c.1116T>C	rs1200145211	NM_001199799.2	p.H372H	**VUS** *pm2* *bp7*
	TGF-β1	c.1154G>A	rs201700967	NM_000660.7	p.R385H	**VUS**

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
						pm2
8.BC	*BRCA2*	c.9097dup	rs397507419	NM_000059.4	p.T3033fs	**P** *pm2* *pvs1* *pp5*
9.OC	*TP53*	c.783-1G>T	-	NM.000546.6	-	**P** *pm2* *pvs1* *pp5*
	MN1	c.1303C>T	-	NM_002430.3	p.Q435*	**LP** *pm2* *pvs1*
	SMAD3	c.597C>T	rs769225687	NM_005902.4	p.S199S	**VUS** *pm2* *bp7*
	TLR2	c.2258G>A	rs5743708	NM_001318789.2	p.R753Q	**RF** *(-)*
10.BC	*BRCA2*	c.7879A>T	rs80359014	NM_000059.4	p.I2627F	**P** *pm2* *pm5* *pm1* *pp3* *pp5*
	ERCC2	c.1832T>C	rs759116129	NM_000400.4	p.V611A	**LP**

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
11.OC+ EC						*pm2* *pp2* *pp3*
	CXCR1	c.998G>A	rs149021594	NM_000634.3	p.R333H	**VUS** *pm2* *bp4*
12.BC	*BRCA2*	c.8504C>A	rs80359102	NM_000059.4	p.S2835*	**P** *pm2* *pvs1* *pp5*
	IRAK3	c.799C>T	rs367600113	NM_007199.3	p.R267*	**VUS** *pm2* *pvs1*
13.OC	*TP53*	c.811G>T	-	NM_000546.6	p.E271*	**P** *pm2* *pvs1* *pp5*
	RET	c.2657G>A	rs373594744	NM_020975.6	p.R886Q	**LP** *pm1* *pm2* *pp2* *pm5*
	PDGFRA	c.2402del	-	NM_001347827.2	p.P801fs*	**LP** *pm2* *pvs1*

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
	NQO1	c.355C>T	rs140464487	NM_000903.3	p.R119*	**LP** *pm2* *pvs1*
	STAT3	c.1744G>A	rs1064796762	NM_139276.3	p.E582K	**LP** *pm2* *pp2* *pp5*
	IL-10	c.371G>A	rs201365412	NM_000572.3	p.R124Q	**VUS** *pm2*
14.BC	*NF1*	c.1223A>G	rs876660344	NM_001042492.3	p.Y408C	**VUS** *pm2* *pp2*
	IL21R	c.77A>G	-	NM_181078.3	p.Y26C	**VUS** *pm2* *pp3*
15.BFH	*IL-6R*	c.428C>T	rs147394499	NM_000565.4	p.T143M	**VUS** *pm2*
16.OC	*TYR*	c.1217C>T	rs104894313	NM_000372.5	p.P406L	**P** *pm1* *pm2* *pp2* *pp3* *pp5*
17.GIST	*KIT*	c.1727T>C	rs121913513	NM_000222.3	p.L576P	**LP**

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
						pm1
						pm2
						pp2
						pp3
						pp5
	KIT	c.1961T>A	rs121913523	NM_000222.3	p.V654E	**LP**
						pm1
						pm2
						pm5
						pp3
						pp5
	MET	c.3169G>A	-	NM_000245.4	p.A1057T	**VUS**
						pm2
18.FCD (+)	*IL-7R*	c.399del	-	NM_002185.5	p.F133fs	**LP**
						pm2
						pvs1
	SMAD6	c.171C>G	rs753456441	NM_005585.5	p.R57R	**VUS**
						pm2
						bp7
19. FCD (+)	*IL-7R*	c.602A>G	rs145810271	NM_002185.5	p.Y201C	**VUS**
						pm2
						pp3
	IL2Rɣ	c.1006C>T	-	NM_000206.3	p.P336S	**VUS**
						pm2

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
20.FCD (+)	*CCR9*	c.767C>T	rs149823113	NM_031200.3	p.T256I	**VUS** *pm1* *pm2*
21.FCD (+)	*IL-10RB*	c.707T>C	rs752218442	NM_000628.5	p.L236P	**VUS** *pm2*
	TLR2	c.1742C>T	rs1411329660	NM_001318789.2	p.S581L	**VUS** *pm2*
22.FCD (+)	*ALK*	c.1201C>T	rs865931787	NM_004304.5	p.R401*	**P** *pm 1* *pm2* *pvs1*
	MYH11	c.1076T>C	rs201658620	NM_002474.3	p.I359T	**LP** *pm2* *pp3*
23.FCD (+)	*CHEK2*	c.1427C>T	rs142763740	NM_007194.4	p.T476M	**LP** *pm2* *pm5* *pp5*
24.FCD (+)	*PTCH1*	c.1128C>G	rs863224648	NM_000264.5	p.F376L	**VUS** *pm2*
	CHEK2	c.1312G>T	rs200050883	NM_007194.4	D438Y	**VUS** *pm2*

Diagnosis	Gene	c.DNA	dbSNP	Reference Sequence	Protein	ACMG*
25.FCD (+)	*RUNX1*	c.1270T>C	-	NM_001754.5	p.S424P	**VUS** *pm2* *pm5* *pp5*
	MSH5	c.1794G>A	-	NM_172166.4	p.K598K	**VUS** *pm2* *bp7*

BC: Breast Cancer, EC: Endometrial Cancer, OC: Ovarian Cancer, BFH: Breast Fibroplastic Hyperplasia, GIST: Gastrointestinal Stromal Tumor, FCH: Familial Cancer Diagnosis, VUS: Variant of uncertain significance, P: Pathogenic, LP: Likely Pathogenic, RF: Risk Factor

P-28 17P13.3 Telomerik Marker Kromozoma Sahip Bir Aile

Dilek Özata Aksoy[1], Yusuf Tunca[1], Deniz Torun[1]
1 S.b.ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik A.d.

Amaç: 17p13.3 telomerik duplikasyon sendromu; split el/ayak malformasyonu ve uzun kemik deformitesi (SHFLD3) ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir iskelet anomalisidir. Bu sunumda nadir görülen SHFLD3'lü bir aile bildirilmiştir. Olgu: 31 yaşındaki proband, kendisinde bulgu olmayıp ailesinde kromozomal anomali öyküsü olması nedeniyle tarafımıza başvurdu. Olgunun kardeşinde bilateral tibial agenezi olduğu, prenatal dönemde kromozomal bir anomali tespit edildiği kaydedildi. O dönemde yapılan segregasyon analizi sonucunda anomalinin, bulgusu olmayan annesinden ve anneannesinden kalıtıldığı öğrenildi. Anneannesinin iki kardeşinde ektrodaktili ve tibia yokluğu olduğu ve aynı kromozomal anomalinin onlarda da olduğu bilgisine ulaşıldı. Proband, kardeşi ve annesinin periferik kan örneklerinden kromozom analizi, annesi ve kardeşinden microarray analizi planlandı. Proband bireyin kromozom analizi sonucu 46,XY; etkilenmiş kardeşinin 47,XX,+mar; annesinin 47,XX,+mar[38]/46,XX[62] olarak saptandı. Annesinin microarray analizi normal olup, kardeşinde 17p13.3(801816_1338975)x3 değişikliği saptandı. İlgili bölgenin içerdiği genler açısından saptanan marker kromozom 17p13.3 telomerik bölgesinin parsiyel trizomisi ile uyumlu bulundu. Etkilenmiş bireyin klinik bulguları ile korele olarak değerlendirildi. Tartışma: SHFLD3 eksik penetrans ve değişken ekspresivite ile karakterize nadir görülen bir iskelet anomalisidir. Duplike bölgelerin büyüklükleri değişmekle birlikte, minimum bölge BHLHA9 genini içermektedir. Literatürde daha önce ilgili bölgenin mikroduplikasyonu bildirilmiştir fakat marker kromozom bildirilmemiştir. Bu açıdan olgumuz tek vaka olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Marker kromozom, iskelet anomalisi

P-29 Frajil X Tremor/ataksi Sendromlu Bir Olgu

Dilek Özata Aksoy[1], Yusuf Tunca[1], Ercan Köse[2], Deniz Torun[1], Ali Rıza Sonkaya[2], Kübra Özen[1]
1 S.b.ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik A.d.
2 S.b.ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji A.d.

Amaç: Frajil X Tremor/Ataksi Sendromu (FXTAS) FMR1 geninin 5' UTR bölgesinde CGG trinükleotid tekrar artışının (55-200 tekrar/premutasyon) neden olduğu, ilerleyici serebellar ataksi ve hareket tremoru ile karakterize nadir bir nörodejeneratif bozukluktur. Bu bildiride ataksi ön tanısıyla değerlendirilen; anamnez, fizik muayene, aile öyküsü ve radyolojik görüntüleme bilgilerinden yola çıkılarak FXTAS tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Olgu: 65 yaşında erkek hasta, 5 yıldır olan progresif, ellerde titreme ve ara ara düşme şikayetleri ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde yürümede dengesizlik, nistagmus, her iki elde tremor, DTR'lerde azalma saptandı. Aile öyküsünde; kızında 35 yaşında prematür menopoz, onun kızında da otizm olduğu öğrenildi. Beyin MR'ında serebral atrofi, bilateral orta serebellar pedinkülde intensite artışı tespit edildi. FXTAS ön tanısıyla yapılan FMR1 geni fragman analizi sonucunda CGG tekrar sayısı 109 olarak saptandı. Tartışma: FXTAS premutasyonu olan hemizigot erkeklerde (%40), premutasyonu olan heterozigot kadınlara göre (%16-20) daha yaygın görülmektedir. Özellikle ileri yaş başlangıçlı tremor, ataksi bulguları olan ve beyin MR görüntülemesinde spesifik lezyonlar saptanan erkek hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ataksi, FMR1, Premutasyon

P-30 Nadir Hastalıkların Tanısında Tüm Genom Analiz Sonuçlarımız

Duran Canatan[1], **Abdullah Çim**[1], Peter Bauer[2], Emel Altunsoy[1], Gözde Güvercin Aldemir[1]
1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Centogene Genetik Tanı Merkezi

Giriş: Nadir hastalıklar, görülme sıklığı 1/2000'den az olan hastalıklar olarak tanımlanır. Nadir hastalıklar genellikle birden fazla sistemi etkileyen oldukça heterojen bir gruptur. Bunların yaklaşık %80'i genetik nedenlere bağlı olup, kalan %20`sinin nedeni çevresel ya da bilinmeyen nedenlerdir. Nadir hastalıklar tek bir gende meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Şu ana kadar 7000 civarında nadir hastalık tanımlanmıştır. Tüm Genom Analizi (TGA), nadir hastalıkların tanısında kullanılan ve yüksek düzeyde sağladığı bilgi sebebiyle son yıllarda klinisyenler tarafından daha fazla tercih edilen test dir. Merkezimize başvuran tüm genom sonuçlarını ve saptadığımız nadir hastalıkları sunmak amacı ile bu çalışma yapılmıştır. Hasta ve Yöntem: 2016 ve 2022 yılları arasında merkezimize başvuran, yaşları 1-45 arasında Ortalama±SD: 12,6±15,5 yıl olan, 29 hastaya (13 Kadın, 16 Erkek) TGA uygulanmıştır. Hasta veya ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra 5 cc EDTA lı kan örneği alınmıştır, kan örnekleri özel kartlara işlendikten sonra Almanya'ya gönderilmiş ve bir ay içinde raporlanmıştır. Sonuçlar: Toplam 29 hastanın 20 sinde (%69) TGA pozitif 9 unda negatif (%31) bulunmuştur. TGA pozitif olan olguların %50 si Sınıf I, %10 u Sınıf II, %40ı Sınıf III (bunlarda genotip ve fenotip ilişkisi bakılarak pozitif kabul edilmiştir) bulunmuştur. Uygulanan en sık hastalıklar ise, sırasıyla nörolojik (%48,2), immunolojik (%20,7), hematolojik (%10,3) ve metabolik (%6,9) hastalıklar idi. Tartışma ve sonuç: Yayınlarda nadir hastalıklarda TGA pozitif oranı %25-50 arasında bulunmuştur. Merkezimizde yüksek pozitiflik bulma nedenimiz, genotip ve fenotip ilişkisinin iyi değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Merkezimizde TGA tanı oranı, Tüm Ekzom Analizine (TEA) göre %11 daha yüksekti. TEA uygulanan ve bir sonuç alınamayan olgulara altta yatan genetik bir varyasyonun tespiti amacıyla TGA testi önerilmeli veya komplike nadir hastalıklar da erken tanı amacı ile TGA önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: nadir hastalık, tüm genom analizi

P-31 Mosaic Variegated Aneuploidy Syndrome 1: Unreported Clinical Features In A Compound Heterozygous Turkish Patient

Ece Çepni[1], Dicle Ballıkaya[2], Serpil Eraslan[2], Gülleyla Kılıç[2], Hülya Kayserili[3]
1 Institute Of Health Sciences, Koç University, Istanbul, Turkey
2 Genetic Diseases Evaluation Center, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey
3 Department Of Medical Genetics, Koç University School Of Medicine (Kusom), Istanbul, Turkey

BUB1 Mitotic Checkpoint Serine/Threonine Kinase B (BUB1B) is an important protein for the separation of chromosomes during cell division. Biallelic mutations in its encoding gene, BUB1B, is associated with mosaic variegated aneuploidy syndrome 1 (MVA1), an ultra-rare autosomal recessive disorder characterized by mosaic aneuploidies involving different and multiple chromosomes and/or tissues. Affected individuals present with severe pre/postnatal growth retardation, microcephaly and neurologic impairment. Patients have a high cancer predisposition; rhabdomyosarcoma, Wilms tumor and leukemia are the most commonly observed childhood cancers with short disease-free survival. We here report on a 71/2-months-old boy with antenatal onset growth retardation, hypotonia, failure to thrive, short stature, psychomotor developmental delay and severe microcephaly. Dysmorphic findings included high forehead, bilateral microphthalmia, strabismus, nystagmus, long philtrum, micrognathia, low-set ears and short neck. He had cutis marmorata, capillary hemangiomas and edema on the dorsum of hands and feet. Cranial MRI revealed severe cerebral atrophy and pachymacrogyric areas mainly on parietal lobes. Pulmonary assessment revealed atelectasis and cardiovascular evaluation showed peripheral pulmonary stenosis, bradycardia and pericardial effusion necessitating pericardiocentesis. Whole exome sequencing (WES) revealed a heterozygous likely pathogenic 9985 bp deletion and a heterozygous c.2791C>T (p.Arg931Trp) variant of uncertain significance in the BUB1B gene. Chromosome analysis from the blood lymphocyte and fibroblast cells showed mosaic male karyotype with premature centromere division. Clinical and genetic findings reported herein expands the MVA1 genotype–phenotype correlation with additional cardiovascular findings and a novel gross intragenic deletion. Further discussion will be on cancer susceptibility and follow-up.

Keywords: MVA1, BUB1B

P-32 Farklı Yapısal Y Kromozom Anomalisi Saptanan Olgularda Klinik ve Genetik Sonuçların İncelenmesi

Efsun Tosumoğlu[1], Elif Saraç[1], İyimser Üre[1], Sinem Kocagil[1]
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Giriş Yapısal kromozom anomalileri, translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, duplikasyonlar ve izokromozomların dahil olduğu geniş bir anomali grubudur. Y kromozomunun yapısal anomalileri, kromozomda yüksek oranda homoloji gösteren tekrar dizilerinde paternal mayotik rekombinasyon sırasındaki hatalardan kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadırlar. Y kromozomunun yapısal anomalileri yenidoğan erkeklerin yaklaşık %1'inden daha azında saptanmakta ve etkilenmiş bireylerde genellikle boy kısalığı ve/veya reprodüktif sorunlara yol açmaktadır. Gereç ve Yöntem Bu çalışmada Tıbbi Genetik polikliniğine farklı endikasyonlar ile başvuran dört olguda saptadığımız Y kromozom anomalilerininin klinik bulgular ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgularda periferik kandan kromozom analizi, Floresan İn Situ Hibridizasyon analizi, mikroarray analizi ve multipleks PCR analizi yöntemi ile Y kromozom STS/AZF ve SRY mikrodelesyon testleri çalışılmıştır. Bulgular Olgulardan üç tanesi primer infertilite şikayetiyle, dördüncü olgu ise gelişen akut testis torsiyonu nedeni ile yapılan orşiektomi sonrası incelenen materyalde, vas deferans ve epididim yapılarına ilave olarak fallopian tüp ve ovaryan tipte stroma da izlenmiş olması nedeniyle mixed gonadal disgeneziden şüphenilerek Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilmiştir. Olguların klinik bulguları ve genetik analiz sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tartışma Y kromozomu yapısal anomalileri klinik ekspresivite göstermekte olan bir grup anomali olduğu için saptanan farklı anomalilerin detaylı incelenmesinin olguların yardımcı üreme tekniklerinden sağlayacağı fayda ve uygun genetik danışmanlık verilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Karyotip analizi, Y mikrodelesyonu gibi genetik analizlerin yapılmaması, yardımcı üreme tekniklerinde başarısızlığa sebep olmakta ve Y kromozomu yapısal anomalilerinin gelecek kuşaklara aktarılma olasılığını da arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Y kromozomu, Anomali, Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik

Tablo 1: Olguların klinik bulguları ve genetik analizleri

Olgu	Endikasyon	Karyotip	FISH analizi	Moleküler analizi	Array analizi
1	Primer infertilite + Azoospermi	mos45,X,der(15)ins(15;Y)(q12;qterp13)[28]/46,X,der(15)ins(15;Y)(q12;qterp13)i(Y)(p10)[12]	.ish der(15)(DYZ1+,SRY-,SHOX-,Yqtel+)[28]/46,X,der(15)ins(15;Y)(q12;qterp13)i(Y)(p10).ish (DYZ1-,SRY++,SHOX++,Yptel++ [12]	Proksimal AZFb ve AZFc (b2/b4) delesyonu	arr[GRCh37] Yp11.32q11.23(119796_28556002)×0
2	Primer infertilite + Azoospermi	46,X,idic(Y)(pter→q12::q12→pter)	46,X,i(Y)(p10).ish×(DXZ1×1,SRY×2)	Komplet AZFc delesyonu	(-)
3	Primer infertilite + Azoospermi	46,X,i(Y)(pter→p10:p10→pter)	46,X,i(Y)(p10).ish×(DXZ1×1,SRY×2)	Komplet AZFb ve AZFc delesyonu	**(-)**
4	Mixed gonadal disgenezi	mos 45,X,[27]/46,X,i(Y)(p10)[13]	mos45,X[27]/46,X,i(Y)(p10)[13].ish ×(DXZ1×1,SRY×0)[20]/×(DXZ1×1,SRY×2)[10]	Komplet AZFb ve AZFc delesyonu	(-)

P-33 Curry Jones Sendromlu Nadir Bir Olgu

Ekin Alpaslan[1], Abdullah Sezer[2], Özge Beyza Gündoğdu Öğütlü[1], Gülsüm Kayhan[1], Kıvılcım Gücüyener[3]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Birimi
3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş: Curry Jones Sendromu; hipo/hiperpigmente cilt lezyonları, kraniosinostoz, preaksiyel polisindaktili, santral sinir sistemi anomalileri, kolobom, mikroftalmi, gastrointestinal sistem tutulumu ile karakterize nadir bir sendromdur. Prevelansı <1/1000000 olan bu sendromla ilgili literatürde bugüne kadar yaklaşık 12 hasta bildirilmiştir. Sendromun etiyolojisine yönelik çeşitli teoriler olmakla birlikte 2016 yılında Twigg ve ark., 8 hastaya ait farklı doku örneklerinde SMO geninde aynı varyantı (NM_005631.5:c.1234C>T [p.Leu412Phe]) mozaik olarak saptamış ve bu varyant ilişkili somatik mozaisizm hastalığın genetik etiyolojisi olarak öne sürülmüştür. Bulgular ve Metot: Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan 1 yaş 4 aylık kız hasta dismorfik bulguları sebebiyle tarafımıza yönlendirildi. Hastada intrauterin dönemde saptanan korpus kallozum agenezisi ve iskelet anomalileri, postnatal 1. ayda başlayan kusma, kronik kabızlık, bilateral konjenital glokom, sensörinöral işitme kaybı ve psikomotor gelişim geriliği, kraniosinostoz, bilateral mikrooftalmi ve mikrokornea, sol gözde bleferofimozis, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, bilateral düşük kulak, sol ayakta preaksiyel polidaktili, sağ ayak ve sol elde duplike baş parmak, sol elde kütanöz sindaktili, sağ elde proksimal yerleşimli baş parmak ve umblikal herni mevcuttu. Vücutta pek çok bölgede lineer hipopigmente cilt lezyonları, atrofik alanlar ve retiküler hiperpigmente cilt lezyonları, çeşitli bölgelerde hipertrikozis; alın, burun ve göz çevresinde ektopik kıllanması bulunmaktaydı. Hastanın baş çevresi >99p olarak ölçüldü, diğer ölçümleri normal sınırlardaydı. Klinik olarak Curry Jones Sendromu ile uyumlu bulunan hastada; periferik kan örneğinde ve hipo/hiperpigmente cilt lezyonlarından alınan biyopsi örneğinde, SMO geninin bilinen c.1234C>T (p.Leu412Phe) varyantına yönelik Sanger dizileme testi çalışıldı. Sonuç: Hiperpigmente cilt bölgesinden alınan biyopsi materyalinden çalışılan Sanger analizi sonucunda SMO geninde (NM_005631.5) c.1234C>T (p.Leu412Phe) varyantı heterozigot olarak saptandı. Bu sonuç ön tanı olarak düşünülen Curry Jones Sendromu ile uyumlu bulundu. Hastanın periferik kan örneğinden yapılan Sanger analizi normal olarak saptandı. Bu sonuç somatik mozaisizmi destekler nitelikteydi. Tartışma: SMO proteini (Smoothened) G protein bağlı reseptör olarak Hedgehog (HH) sinyal yolağında yer almaktadır ve HH sinyal yolağının kontrolsüz aktivasyonun sendromun majör bulgularından sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Twigg ve ark.; 2016). Grange ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 2 hastada gastrointestinal sistem hamartomları, trikoblastom ve medulloblastom bildirilmiştir. Hastamızda saptanan c.1234C>T mutasyonu ameloblastom, medulloblastom gibi tümörlerde bilinen hotspot somatik bir mutasyondur. Bu sebeple sendromdaki neoplazi birlikteliği-yatkınlığı göz önünde bulundurularak hastamızın klinik açıdan takip edilmesi önem arz etmektedir. Literatürde hastalarda pek çok kranial anomali bildirilmiş olup, bizim hastamızın beyin tomografisinde de korpus kallozum agenezisine ek olarak beyaz cevherde lökomalazi lehine bulgular ve 3.vetrikül komşuluğunda hafif kistik görünüm mevcuttu. Hastamızda mevcut olan bilateral konjenital glokom literatürde bir hastada daha bildirilmiş, fakat hastamızın diğer bulguları olan bilateral sensörinöral işitme kaybı ve umblikal herni daha önce bildirilmemiştir. Bu bulgular sendromun yeni bir komponenti olabileceği gibi, izole bir bulgu veya bildirilen hasta sayısının az olması ve hastalığın mozaik patern göstermesi sebebiyle hastalar arası görülebilecek değişken ifadelenme sebebiyle de olabilir. Bunun yanında özellikle

işitme kaybının farklı bir genetik etiyolojiye bağlı olma ihtimali de bulunmaktadır. Sonuç olarak, Curry Jones Sendromunda bildirilen vaka sayısının artmasıyla sendromun genetik etiyolojisindeki olası farklı mutasyonların ortaya çıkarılması ve kliniğin ek bulgularla daha iyi tanımlanması mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Curry Jones, SMO, kraniosinostoz, sindaktili, somatik mozaisizm, Sanger, mikrooftalmi, cilt lezyonu

P-34 Smn Gen Kopya Sayilarinin Mlpa Analizi İle Değerlendirilmesi:ege Deneyimi

Elif Kubar[1], Asude Durmaz[1], Ayça Aykut[1], Aslı Ece Solmaz[1], Erhan Parıltay[1], Burak Durmaz[1], Emin Karaca[1], Haluk Akın[1]
1 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Spinal Muskuler Atrofi (SMA) otozomal resesif hastalık grubu olmakla beraber şu an için Türkiye toplumundaki hasta birey sıklığı 1/10.000-1/6.000, taşıyıcılık açısından sıklığı ise 1/40-1/60 oranında belirlenmiştir. Bu hastalığın tanısında yüksek sensitivite ve spesifite değerleri nedeniyle günümüzde altın standard yöntem Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) olarak kabul görmektedir. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü'ne 2016 yılından itibaren başvuran SMA şüphesi olan hastaların ve taşıyıcıların MLPA analizlerinin sonuçları sunulmuştur. SMN1 ve SMN2 genlerine ait kopya sayıları belirlenmiştir. Bulgular: SMA ön tanısıyla başvuran 310 kişiden %22,5'u hasta, %26,45'i taşıyıcı ve %50,05'i sağlıklı olarak raporlanmıştır. Hasta popülasyonda SMN2 kopya sayısı(n)=1 olan 1, n=2 olan 25, n=3 olan 27, n=4 olan 17 birey saptanmıştır. Taşıyıcı popülasyonda SMN2 kopya sayısı(n)=0 olan 1, n=1 olan 20, n=2 olan 52, n=3 olan 9 birey saptanmıştır. Tanılardan 5 tanesi prenatal tanı olmakla beraber bunların içinden 1 tanesine SMN2'den 3 kopya saptanarak SMA tanısı konmuştur. Sonuç: SMA taşıyıcı sıklığı yüksek olup otozomal resesif kalıtılan nadir hastalık grubunda bir hastalıktır. MLPA analizleri genin kopya sayısını belirlemekle beraber gende varolabilecek nokta mutasyonunu ve cis pozisyonu yerleşimini belirlemekte yetersiz kalmaktadır. Bu istisnalara rağmen hala SMA hastalığı için altın standart tanı yöntemi olarak günümüzde yerini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: spinal musküler atrofi, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification(MLPA), delesyon, SMN2 kopya sayısı

P-35 Prenatal Tanıda Kistik Fibrozis Ngs Paneli, Kistik Fibrozis Olgularının Tespitini En Üst Düzeye Çıkarmak İçin Tasarlanmıştır

Emine İkbal Atlı[1], **Engin Atlı**[1], Sinem Yalçıntepe[1], Selma Demir[1], Hakan Gürkan[1]
1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

AMAÇ Çok ırklı bir popülasyonda kistik fibrozisin (KF) prenatal dönem yaklaşımının uygunluğunu belirlemeyi amaçladık. Son on yılda kistik fibrozden şüphelenilen fetüslerin doğum öncesi örneklerinde ekzonlar, ekzonlar/intron sınırları ve ana yeniden düzenlemeler hakkında kapsamlı bir çalışmanın araştırıldığı 112 doğum öncesi tanı örneğinden oluşan bir koleksiyon sunuyoruz. MATERYAL VE METOD CFTR mutasyon analizi için 112 prenatal örneğin (amniyotik sıvı, koryonik villus veya amniyotik sıvı veya koryonik villustan kültüre edilmiş hücrelerin) laboratuvarımızda analizleri yapıldı. CFTR genini (27 ekson) analiz etmek için QIAseq Hedefli NGS DNA Paneli Kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılmıştır SONUÇ En yaygın olarak tanımlanan patojenik varyant, çalışma popülasyonundaki klasik patojenik KF varyantlarının %50'sini oluşturan NM_000492.4(CFTR):c.3454G>C (p.Asp1152His) idi. Hastalarımızdan birinde bileşik heterozigot CFTR patojenik varyasyonları tespit edildi. NM_000492.3(CFTR):c.2620-15C>G ve NM_000492.3(CFTR):c.2756A>G 17 haftalık fetüste biri VUS diğeri patojenik olarak bildirilen iki varyant tespit edildi. (%0.89). Fetus, NM_000492.3(CFTR):c.2756A>G varyantını anneden ve NM_000492.3(CFTR):c.2620-15C>G varyantını babadan kalıtmıştı. olarak almıştır. Gebeliğin 17. haftasında antenatal USG'de izole hiperekojen barsak görüntüsü mevcuttu TARTIŞMA KF geni 1989'da kromozom 7 üzerinde haritalanmıştır. Kistik fibrozisden sorumlu, taşıma proteininin fosforilasyonu, kistik fibrozisde (CFTR) transmembran iletkenlik düzenleyicisi olarak adlandırılan, gen ürününün klorür kanalı aktivitesini, cAMP'ye bağlı protein kinaz A'yı aktive eder. Her hastanın fenotipi, gen yapısı boyunca dağılmış ve çeşitli klinik sonuçlara sahip olan, keşfedilen ikiden fazla (veya daha fazla) 2.000'den fazla CFTR varyasyonunun kombinasyonunun sonucudur. Bizim vaka serimizde, genetik analizler, etkilenen bir çocuğun CFTR mutasyonları için heterozigot olabileceğini, sağlıklı taşıyıcı ebeveynlerden kalıtılan klinik olarak anlamlı iki resesif mutasyon için bileşik heterozigot olabileceğini düşündürmektedir. Erken doğum öncesi genetik testler, ön test ve test sonrası genetik danışmanlık, CFTR mutasyonları için sağlıklı taşıyıcılar olan heterozigot bir çiftte gelecekteki gebeliklerin yönetiminde çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kistik Fibrozis, Prenatal Tanı, Genetik tanı

P-36 Case With Extraordinary Fragile X Analysis Profile With Increased Copy Number In The Xq11.1-Q28 Chromosome Region

Engin Atli[1], Hazal Sezginer Guler[1], Emine İkbal Atli[1], Selma Demir[1], Yasemin Ozen[1], Tuba Maras[1], Sinem Yalcintepe[1], Hakan Gurkan[1]
1 Departmant Of Medical Genetics, Trakya University, Faculty Of Medicine, Edirne,turkey

Introduction: The average incidence of fragile X syndrome (FXS) in the world is approximately 1/3600 in men and 1/4000-6000 in women. This syndrome, which is the most common cause of familial mental retardation, ranks second after Down Syndrome when all causes of mental retardation are considered.The syndrome is caused by an increase in the CGG trinucleotide in the FMR1 gene localized to the X27.3 position. Materials and Methods: In this study, a 3-year-old female patient who applied to the Trakya University Health Research and Application Center, Genetic Diseases and Evulation Center, outpatient clinic with with autism spectrum disorder. Chromosome analysis was performed from heparinized peripheral blood sample taken from our patient, phytohemagglutinin (PHA) stimulated short-term lymphocyte culture, using Giemsa Trypsin banding method (GPL). Genomic DNA isolation was made from the peripheral blood by using EZ1 DNA Blood Kit (Qiagen, Hilden, Germany).Array-CGH protocol was performed using 4 × 180K CGH + SNP oligoarray (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). FXS mutation analysis was performed with methylation specific PCR method on the Applied 3500 sequencing device, fragment analysis was performed with GeneMapper V.5 (Waltham, Massachusetts, ABD). Results: As a result of the chromosome analysis, the isochromosome structure of the long arm (q) of the X chromosome was determined (46,X,i (X)(q10)). Also Array CGH analysis, a copy number loss (loss) of 52,630.661 kb in the Xp22.33-p11.22 region, duplications of (gain) 91,456,977 kb in Xq11.1-q28 and 5,718,269 kb in Xp11.22-p11.1 were detected. FMR1 gene fragment analysis revealed 18/29 CGG repeats in the methylation profile, while 35 CGG repeats were detected in the non-methylated profile. Discussion: FXS syndrome is a non-Mendelian CGG trinucleotide repeat disorder. As a result of the CGG increase and the FMR1 gene silencing, the expression of the FMRP protein is greatly reduced or completely abolished. For patients with the FXS phenotype, targeted therapies and early diagnosis are necessary to achieve optimal clinical outcomes. Therefore, genetically-based current diagnostic techniques of the FXS phenotype are important. Genetic chromosome analysis, Array CGH and specific genetic tests should be applied for patients with clinical findings associated with autism spectrum disorder and mental retardation.

Keywords: Frajil X syndrome, Chromosome analysis, Array CGH, Methylation specific PCR, FMR1

P-38 Dismorfik Bir Olguda Tersiyer Trizomi 9P ve Trizomi 9Q

Esra Torbacı[1], Gülsüm Kayhan[1], Tilbe Hakçıl[1], Mehmet Ali Ergün[1], Meral Yirmibeş Karaoğuz[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Amaç: Dokuzuncu kromozomun kısa (p) kolunun duplikasyonu yenidoğanlarda sık görülen otozomal yapısal anomalilerden biri iken, p ve q (uzun) kolunu içeren duplikasyonlar daha nadir olarak görülmektedir. Her iki koluda içeren bu dengesiz kromozomal yeniden düzenlenme nadiren "de novo" olmakla beraber, daha çok ailesel resiprokal translokasyonlardan veya inversiyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu bildiride Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'mize dismorfik yüz bulguları, intrakraniyal kist ve pes ekinovalgus deformitesi nedeniyle refere edilen 5 aylık olguda belirlenen 9. kromozomun kısa ve uzun kolunu ait duplikasyonun tanısında ve kökeninin belirlenmesinde izlenen yol ile aileye verilen genetik danışmanlık sunulmaktadır. Materyal ve Metod: Olgudan ve ebeveynlerinden alınan periferik venöz kan örneğinden hazırlanan lenfosit kültürü sonrası konvansiyonel sitogenetik analizler yapılmıştır. Olguda ayrıca Floresan insitu Hibridizasyon (FISH) ve array-CGH (array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) analizleri de yapılmıştır. Bulgular ve Sonuç: Olgunun sitogenetik analizinin sonucu 47,XX,+der(9)(p24→q12::?) olarak raporlanmıştır. Ebeveyn karyotipleri sonrası annede 6. ve 9. kromozomlar arasında resiprokal translokasyon (6q27;9q21.3) belirlendiğinden, olgudaki derivatif 9. kromozomun bu translokasyonun 3:1 segregasyona bağlı oluşan bir "tersiyer trizomi" olduğuna karar verilmiştir. FISH analizi ile derivatif 9.kromozomun pter (terminal) bölgesinin ve sentromer bölgesinin korunduğu gösterilmiştir. Array analizinde saptanan 9 p'deki (p24.3-p13.1) ve 9 q'daki (q21.11-q21.31) 50.8 Mb'lik duplikasyon ile 6q27'de 3.17 Mb'lık duplikasyon konvansiyonel sitogenetik ve FISH analizini doğrulayarak, ilgili kromozomlara ait segregasyonu da teyit etmiştir. Tartışma: Dokuzuncu kromozomun bu bölgelerine ait duplikasyonda farklı dismorfik bulgulara eşlik eden entelektüel yetersizlik bulunmakla beraber, olgu bebeklik döneminde bulunduğundan entelektüel durumu değerlendirilememektedir. İntrauterin öyküsünde gelişme geriliği olan olgunun boy ve kilosu halen 3 persentilin altındadır. Olgudaki kısa boyun ve eldeki tek transvers çizgi literatürde sunulan trizomi 9p'li olgular ile uyumlu iken, patellar dislokasyon literatürde trizomi 9p ile değil tetrazomi 9p'li bir olgu ile ilişkilendirilmiştir. Olgunun entelektüel gelişimsel sürecinin takip edilmesi gerektiği bilgisi verilen aileye ayrıca resiprokal translokasyon taşıyıcılığı açısından da genetik danışma verilerek, sonraki gebelikleri için preimplantasyon ve/veya prenatal genetik tanı önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dismorfik, duplikasyon, kromozom, resiprokal, tersiyer, translokasyon, trizomi

P-39 The Effect Of Hypoxic Conditions On The Hippo Pathway In Colon Cancer

Fatma Seçer Çelik[1], Hüseyin Dönmez[2], Mustafa Tarık Alay[3], Aysel Kalaycı Yiğin[3]
1 Research And Development Center For Diagnostic Kits (Kıt-Argem), Konya Food And Agriculture University
2 Division Of Pharmacy And Optometry, Faculty Of Biology Medicine And Health, University Of Manchester
3 Department Of Medical Genetics, Cerrahpasa Faculty Of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa

Cancer is the disease with the highest mortality rate in the world after cardiovascular diseases. It is estimated that colon and rectal cancers account for 9% of total cancer deaths among both genders. Cancer is a process that involves many genetic changes. Cells can become aggressive by losing their characters due to genomic instability. The hippo pathway plays a fundamental role in the control of organ sizes in multicellular organisms through the regulation of cell proliferation and apoptosis. The resulting changes in this pathway contribute to the overgrowth of tissue. The hippo signaling pathway inhibits the transcription co-activators YAP and TAZ, which are the main regulators of proliferation and apoptosis in mammals so limiting organ size. Conversely, dephosphorylated YAP/TAZ moves into the nucleus and inhibits apoptosis while increasing cell proliferation, thereby increasing tumor progression. The aim of this study is to investigate the expression changes of Hippo pathway related genes in colon cancer cells under hypoxia conditions. Colon adenocarcinoma cell line SW480 cell line was used in this study. Hypoxic conditions were created with CoCL2. The effect of CoCL2 applied at 50, 100, 150, 200 nM on HIF1A gene expression was analyzed by RT-PCR. Expression changes in CDH1, cmyc, Bcl2 and TAZ genes, which are associated with the Hippo pathway, were determined by RT-PCR analysis in the hypoxic condition created at the appropriate CoCL2 dose. According to the results obtained; The formation of hypoxic environment was demonstrated by significant increase in HIF1A gene expression ($p<0.005$). A significant decrease in CDH1, c myc, Bcl 2 and TAZ genes was observed in SW480 cell line under hypoxic conditions ($p<0.05$). CDH1 provides activation of the Hippo pathway, which increases cell viability and proliferation when induced by cell-cell connections. TAZ protein binds to DNA and increases the expression of related genes. Our study showed that hypoxic conditions cause a decrease in CDH1 and TAZ genes. Contrary to many studies, the Hippo pathway was suppressed in hypoxia in SW480 cells. At the same time, the decrease in c myc gene supports this situation. Bcl2 expression was determinated to control the apoptosis status in the cell. The decrease in Bcl2 expression together with the suppression of the Hippo pathway showed that different pathways may be effective. There may be many reasons why the Hippo pathway is suppressed in hypoxic conditions. Further studies will clarify this situation.

Keywords: Hippo Pathway, Colon cancer, TAZ

P-40 Meme ve Over Kanseri Olgularında Brca Mutasyonu Varlığının Fertilite Üzerine Etkisi

Feride İffet Şahin[1], Ege Baltacı[1]
1 Başkent Üniversitesi

BRCA genleri tümör süpresör gen ailesine ait olup DNA çift iplik kırığı tamirinde özellikle önemli rol oynamaktadır. Bu sistemde bir kusur olması halinde, özellikle oositler gibi bölünmeyen hücreler için, DNA hasarı kümülatif olarak birikerek hedef organda oksijen radikalleri gibi apopitoz tetikleyici son ürünlerin artmasına ve nihai olarak organ fonksiyonunun bozulmasına sebep olmaktadır. BRCA mutasyonunun prematür ovaryen yetmezlikle ilişkisini destekleyen bir diğer mekanizma ise BRCA mutasyonlu olgularda bu mutasyonu taşımayan olgulara göre ovaryen fibrozisin daha erken bir evrede başlamasıdır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar BRCA mutasyonu taşıyan olgularda aynı yaş grubundan BRCA mutasyon taşıyıcısı olmayan hastalara göre ovaryen rezervin klinikte en sık kullanılan göstergelerinden olan Anti Müllerian Hormon (AMH) değerlerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Aralık 2016- Ağustos 2022 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalına başvuran meme veya over kanseri tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. BRCA mutasyonu taşıyıcılığının kadın fertilitesi üzerine etkisini kendi hasta grubumuzda değerlendirmek amacıyla, çalışmaya alınan 110 hasta; tümör reseptörleri, mutasyon durumu, gravida/parite durumu, ilk gebelik, menarş ve menopoz yaşları açısından incelendi. Çalışmaya alınan hastalardan 74'ü meme kanseri; 36'sı over kanseri tanısıyla takip edilmekteydi. Over kanseri tanısı olan 36 hastadan 10'unda BRCA1/2'de patojenik varyant saptandı. Bu grupta her hastanın paritesi en az 1 olup ortalama ilk gebelik yaşı 25,8(±2,49); ortalama menarş yaşı 12,8(±1,48); ortalama menopoz yaşı 41,8(±3,11) olarak bulundu. Over kanseri tanısı olup da BRCA1/2'de patojenik mutasyon saptanmayan grupta ise ortalama ilk gebelik yaşı 30,17(±6,37); menarş yaşı 12(±1,00); menopoz yaşı ise 44(±9,36) olarak bulundu. Meme kanseri tanısıyla başvuran 75 hastanın 5'inde BRCA1/2'de patojenik mutasyon saptandı. Bu grupta paritesi olmayan hasta bulunmayıp ortalama ilk gebelik yaşı 25,8(±9,36); ortalama menarş yaşı 13,16(±1,18); ortalama menopoz yaşı 43(±4,24) olarak bulunmuştur. Meme kanseri tanısı olup BRCA1/2'de patojenik mutasyon saptanmayan grupta ise ortalama ilk gebelik yaşı 30(±4,02); menarş yaşı 12,8(±1,58) ve menopoz yaşı 48,7(±3,98) olarak bulundu. Araştırmamız sonucunda BRCA1/2 geninde patojenik mutasyon taşıyıcısı olan meme ve over kanseri tanılı hastalarımızın BRCA mutasyonu olmayan hastalarımıza göre ortalama ilk gebelik yaşının daha genç; menopoz yaşının daha ileri olduğu saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. İki grubun ortalama menarş ve menopoz yaşlarında da anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu hasta gruplarında gerek kemoterapi gerekse gerçekleştirilen profilaktik/terapötik ameliyatlar gibi girişimler, BRCA mutasyon taşıyıcılığının doğal menopoz yaşı üzerine gerçek etkisini değerlendirmeyi oldukça güçleştirmektedir. Çalışmanın retrospektif doğası gereği AMH gibi ovaryen rezervi değerlendirmek için kullanılan bazı parametreler kanser hastalarının çoğunda bakılmamış olup değerlendirmeye katılamadı. Hem meme kanseri hem de over kanseri grubunda incelediğimiz parametrelerde BRCA mutasyon durumuna göre karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bununla birlikte literatürde daha büyük popülasyonlarla yapılan bazı çalışmalar BRCA mutasyon taşıyıcılığı ve prematür ovaryen yetmezlik arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu savunurken diğer gruplar ise anlamlı bir fark bildirmemektedir. Sonuç olarak hem pek çok uzmanlık alanını ilgilendiren hem de hastalara verilecek danışmada önemli bir konu başlığı olacak bu ilişkinin tanımlanması ve altta yatıyor olabilecek henüz keşfedilmemiş mekanizmaların ortaya konulabilmesi için daha geniş çapta ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRCA, İnfertilite, Meme Kanseri, Over Kanseri

P-41 Kalretikülin Varyantı Saptanan Kronik Miyeloproliferatif Hastalık Olgularında Klinik ve Genetik Özelliklerin İncelenmesi

Aslı Toylu[1], **Feyza Altunbaş**[1], Mert Coşkun[1], Ozan Salim[2], Orhan Kemal Yücer[2], Utku Iltar[2], Sibel Berker Karaüzüm[1], Bahar Akkaya[3], Duygu Gamze Aracı[1], Alp Peker[1], Özden Altıok Clark[1]

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

GİRİŞ: Calreticulin (CALR) geni somatik patojenik varyantları, kronik miyeloproliferatif hastalıklarda (KMPH) sürücü (driver) nitelikte değişimler olarak tanımlanmıştır [PMID: 24325356]. Calretikulin, kalsiyum homeostazı, hücre çoğalması, farklılaşması ve apopitozisi gibi birçok fonksiyonda rol alan, yüksek derecede korunmuş bir endoplazmik retikulum proteinidir. Günümüzde CALR geni son ekzonu olan ekzon 9'da çerçeve kaymasına neden olan 50'den fazla varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar Calreticulin proteinin karboksi-terminal ucunda (C-Terminal) yeni bir aminoasit sekansının meydana gelmesine neden olur. Varyant CALR proteininin, IL-3 (İnterlökin-3) bağımlılığı olmadan, JAK/STAT sinyalini yapısal olarak aktive ettiği, böylece sitokin bağımsız hücre çoğalması ve büyümesini indüklediği gösterilmiştir. En yaygın CALR varyantları, 52 nükleotid uzunlukta delesyon (Tip I varyant) ve 5 nükleotid uzunlukta insersiyon (Tip II varyant) olarak bildirilmektedir. Ancak delesyon/insersiyon varyantlarının nükleotid uzunlukları değişkenlik gösterebildiği için genel olarak ekzon 9'daki nükleotid değişiklikleri "Tip 1 benzeri", "Tip 2 benzeri" ve "diğer" olarak gruplandırılmaktadır. Çalışmamızda KMPH ile takip edilen ve CALR geni varyantı saptanan hastalarda hematolojik özellikler, sitogenetik-moleküler genetik değişiklikler ve kemik iliği patolojisi bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmamızda 2017-2022 yılları arasında, CALR geni ekzon 9 bölgesinde nükleotid değişikliği saptanan 30 hasta incelenmiştir. Hastaların periferik kan/kemik iliği örneklerinden elde edilen DNA kullanılarak CALR (RefSeq:NM_004343.3) geni ekzon 9 bölgesi (ENST00000316448.9) gerçek zamanlı PCR-DNA dizileme yöntemleri ile incelenmiştir. Olguların hemoglobin düzeyi, trombosit ve beyaz küre sayıları karşılaştırılmıştır. Kemik iliği örneği incelemesi mevcut olan hastalarda ek olarak sitogenetik ve patolojik özellikler değerlendirilmiştir. BULGULAR: Olguların %60'ında Tip 1 benzeri CALR varyant, %40'ında Tip 2 benzeri CALR varyantı saptanmıştır. Tip 2 benzeri CALR varyantı taşıyan olguların trombosit sayıları ortalamasının, Tip 1 benzeri CALR varyantı taşıyan olgulara göre %63 daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kemik iliği incelemesi yapılan olguların (n=16) ikisinde CALR varyantına ek olarak sitogenetik anomali belirlenmiştir. Patolojik incelemede, Tip 1 benzeri CALR varyant saptanan olgularda %55, Tip 2 benzeri CALR varyant saptanan olgularda ise %20 miyelofibrozis gözlenmiştir. TARTIŞMA: KMPH ile takip ettiğimiz olgularda, Tip 1 benzeri CALR varyant, Tip 2 benzeri CALR varyantına göre, literatürle uyumlu şekilde daha sık saptanmıştır. Tip 2 benzeri CALR varyant taşıyan olguların trombosit sayısı ile Tip 1 benzeri CALR varyant taşıyan olguların trombosit sayısı arasında belirgin fark gözlenmiştir. Olguların yaklaşık yarısında sitogenetik inceleme yapılmış ve %88'inde anomali gözlenmemiştir. Ayrıca daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak Tip 1 benzeri CALR varyant taşıyanlarda, Tip 2 benzeri CALR varyant taşıyanlara göre, miyelofibrozis görüleme sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir [PMID: 26668133]. Mevcut bilgiler CALR geni varyantının KMPH patogenezi üzerinde farklı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. CALR geni yanında diğer KMPH ilişkili genlerdeki somatik varyantların

ileri moleküler çalışmalarla incelenmesi sayesinde bu hastalıkların tanı ve prognozu için yeni yaklaşımlar geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: kronik miyeloproliferatif hastalıklar, kalretikülin, hematoloji

P-42 İlerleyici Skolyozla Seyreden Konjenital Miyopati (Myosco): Türkiye'De İlk Vaka

Gizem Nur İzgi[1], Aysel Kalaycı Yiğin[1], Deniz Ağırbaşlı[1], Mehmet Seven[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,tıbbi Genetik Ad

GİRİŞ: Paired-box (PAX) genleri, omurgalı ve omurgasızlarda bulunan yüksek oranda korunmuş, transkripsiyon faktörü olarak görev yapan bir gen ailesidir. PAX proteinleri hücre farklılaşması, hücre kaderinin düzenlenmesi ve kimliğinin korunmasında görev alarak doku ve organ gelişiminde önemli bir rol oynar. PAX7 geni bu gen ailesinin içinde olup kromatin yeniden düzenlemesini tetikleyerek hücre kaderinin belirlenmesini sağlar. PAX7 erişkin insanda beyin, iskelet kası, hipofiz bezinde ifade edilmektedir. PAX7 genindeki homozigot patojenik varyantlar ilerleyici skolyozla seyreden konjenital miyopati hastalığı (MYOSCO, OMIM#61857) ile ilişkilendirilmiştir. OLGU: 9 yaşında erkek hasta ışığa bakamama, gözde kızarıklık/sulanma şikayetiyle ve EMG'de myopati ile uyumlu bulgularla merkezimize refere edildi. Anneden alınan anamneze göre hastanın prenatal, natal , postnatal öyküsü ve gelişim basamakları normaldi. Anne baba arasında 3.derece akraba evliliği mevcut olup ailede benzer öyküde birey yoktu. Hastanın fizik muayenesinde; kaşektik görünüm, triangular yüz, myojenik yüz görünümü, yüksek damak, dişlerde çürük, boyun ekstansiyonda kısıtlılık mevcuttu. Hastanın yapılan kraniyal, orbital, servikal MRG'si ve EKO'su normal olup, EMG myopati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Klinik ekzom dizileme analizinde PAX7 geninde c.110G>A(p.Arg37Gln) homozigot varyantı tespit edildi. Bu varyant ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmış olup, daha önce literatürde bildirilmemiştir. TARTIŞMA: İlerleyici skolyozla seyreden konjenital miyopati(MYOSCO, OMIM#61857) otozomal resesif kalıtım paternine sahip bir hastalık olup, klinik bulgular PAX7 genindeki homozigot patojenik varyantlarla ilişkilendirilmiştir. Literatürde bu güne kadar tüm dünyada 5 vaka bildirilmiş olup, Türkiye'den vaka bildirimine rastlanmamıştır. Olgumuz Türkiye'den bildirilen ilk vaka özelliğine sahiptir. Literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: MYOSCO, PAX gen ailesi

P-43 Phenotypic Expansion In Kif1A-Related Disorders: A Description Of Pathogenic Variants At Two Turkish Patients

Esra Habiloğlu[1], Ahmet Cevdet Ceylan[2], **Gülay Güleç Ceylan**[2], Ayşegül Neşe Çıtak Kurt[3]
1 Ankara Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad, Ankara Şehir Hastanesi Ghdm
3 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Ad, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Ad

Background/Objectives: KIF1A Associated Neurological Disorders (KAND) comprise an identified group of rare neurodegenerative conditions caused by mutations in KIF1A. KIF1A is a member of the kinesin-3 family of microtubule motor proteins. The phenotypic spectrum of KAND includes microcephaly, neurodevelopmental delay, intellectual disability, progressive spastic paraplegia, peripheral neuropathy, optic nerve atrophy, cerebral and cerebellar atrophy, and seizures. Methods: In this study, we describe the clinical, neuroradiological and genetic features of two Turkish patients harboring heterozygous KIF1A variants detected using whole exome sequencing(WES). Pathogenicity of the identified variants has been evaluated in accordance with the American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) guidelines. Results: First patient was a 10-months-old female born at term from non-consanguineous parents. At the age of seven months, she presented global development delay, microcephaly, hypotonia, spasticity, seizures, and an abnormal electroencephalogram. MRI showed a white matter abnormality. WES analysis revealed a heterozygous missense variant at the KIF1A gene (NM_004321.8:c.296 C>T(p.Thr99Met). The second patient was a 6-six-years-old female whose parents were non-consanguine, who had psychomotor delay, ataxia and urgency. Her brain MRI showed cerebellar atrophy. WES analysis revealed a heterozygous missense variantin at the KIF1A gene (NM_004321.8:c.32 G>A(p.Arg11Gln). Conclusion: We describe two patients with pathogenic variants at the KIF1A motor domain. Clinical and genetic findings of the patients described in these cases will contribute to the expansion of the genetic and clinical spectrum of the disease. Variants in KIF1A cause a wide spectrum of neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. Better understanding of the phenotypic breadth and the disease subtypes could lead to improvements in diagnosis.

Keywords: KIF1A; Phenotype; Pathogenic Variant

P-44 Resveratrolün Laringeal Skuamöz Hücreli Karsinomunda Er Stres Üzerinde Etkisinin Araştırılması

Gülsüm Türkoğlu[1], Süleyman Nergiz[2], Ebru Marzioğlu Özdemir[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üniversitesi, Tıbbi Genetik
2 Selçuk Üniversitesiselçuk Üniversitesi, Tıbbi Genetik

GİRİŞ Resveratrol (trans-3, 4 ′, 5, -trihidroksstilben) doğal olarak dış saldırılara tepki olarak üzüm, dut gibi bitkiler tarafından üretilen bir polifenolik bileşiktir. Çok sayıda rapor resveratrolün kanser ve metabolik bozukluklardan erken yaşlanmaya kadar çeşitli hastalıkları önleyebileceğini ve / veya ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermiştir. Endoplazmik retikulum (ER), protein katlanması, translokasyon ve translasyon sonrası modifikasyondan sorumlu ana hücre içi organeldir. Besin yoksunluğu, glikozilasyonda değişiklikler, kalsiyum azalması, oksidatif stres, DNA hasarı ve enerji bozukluğu gibi biyokimyasal, fizyolojik ve patolojik uyaranlar ER ortamında strese neden olur ve bu daha sonra ER'de katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi ile birlikte ER stresini tetikler. Tümör oluşumu sırasında, kanser hücrelerindeki yüksek proliferasyon oranı, ER stresini indükleyebilecek bir durum olan protein katlanması, montajı ve taşınması aktivitelerinin artmasına yolaçar. Bu da kanser hücrelerinde ER stresinin tetikleyen bir ortam oluşturmaktadır. Bizde bu çalışmada daha önce çeşitli kanserlerde antiproliferetif ve antioksidan etkisi belirlenmiş resveratrolün Laringeal skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde(LSCC)(HEP2) ER stress üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. MATERYAL VE METOD HEP2 (Laringeal skuamöz hücreli karsinom) ve kontrol hücre hattı olarak HEK293 (İnsan embriyonik böbrek hücre) hücre hatlarını kültüre ettikten sonra hücre HEP2 hücre hattına 0-100µM dozlarında resveratrol uygulandı. MTT analizi ile resveratrolün HEP2 hücreleri üzerinde IC50 değerlerini belirlemeye çalışıldı. IC50 değere belirlenerek belirlenen dozda çalışmaya devam edildi. Hücrelere uygun dozda resveratrol uygulanmasından sonra gen ekspresyon çalışmalarına geçildi. Burada ATF 4, ATF 6, CHOP gen ekspresyon düzeylerine bakıldı. House keeping gen olarak da GAPDH ve ACTB genleri belirlendi. BULGULAR VE SONUÇ Yapılan çalışma sonucunda ATF 4, ATF6 ve CHOP için gen ekspresyon relatif değişim düzeyleri sırasıyla 1,11, 0,645, 2,77 olarak belirlendi. Bu sonuçlara göre resveratrol ATF4 ve ATF6 gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir değişim oluşturmazken CHOP ekspresyon düzeyini anlamlı düzeyde artırdı. CHOP ekspresyon düzeylerinin tek başına artmış olması PERK yolağı üzerinden bir ER stress artışı sağlanmış olabileceğini göstermektedir. Sonuç resveratrolün LSCC hücrelerinde ER stressi aktive ettiği şeklinde değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, Larinks Kanseri, ER Stres

P-45 The Diagnostic Yield Of Snp Array And Ngs Based Testing For Prenatal Pathological Usg Findings

Hilal Pırıl Saraçoğlu[1], Umut Altunoğlu[2], Esra Börklü[3], Şahin Avcı[3], Serpil Eraslan[3], Hülya Kayserili[2]
1 Koç Üniversitesi
2 Koç Üniversitesi; Koç Üniversitesi Hastanesi
3 Koç Üniversitesi Hastanesi

Fetal structural anomalies can be detected in routine ultrasonography (USG) screening throughout the pregnancy. They can be associated with environmental and genetic causes, and genetic etiology can range from chromosomal anomalies, microdeletions / microduplications to single gene disorders. As the imaging and genetic testing technologies advances, prenatal genetic testing becomes easily accessible and applicable throughout the pregnancies and outreach to more individuals. Although indications like advanced maternal age or family history with genetic burden are sufficient to pursue prenatal genetic testing, presence of pathological USG findings is at utmost importance for the pregnancy management. SNP array analysis and next generation sequencing (NGS) based molecular tests have become the first-tier testing for all pregnancies with pathological USG findings. We hereby aim to evaluate the diagnostic yield of two different techniques, array- and NGS- based, at prenatal setting in our genetic disease evaluation center. From April 2015 to July 2022, 411 fetuses were consulted at medical genetics outpatient clinics of Koç University School of Medicine (KUSoM). Among those, 231 (56.2%) fetuses had pathological USG findings. In 213 fetuses SNP array analysis was performed to reveal the etiopathogenesis of pathological USG findings. 49 fetuses from 231 underwent NGS-based sequencing (clinical exome sequencing [CES], whole exome sequencing [WES], whole genome sequencing [WGS]) analysis. Out of 231 fetuses; 182 had only SNP array testing and seven out of 182 (3.8%) had likely pathogenic/pathogenic results. NGS-based sequencing analysis was performed in 17 out of 49 fetuses and four (23.5%) had likely pathogenic/pathogenic variants. Fetuses having both SNP array- and NGS-based sequencing analysis were 32 out of 231 pregnancies and eight (25.0%) had one likely pathogenic/pathogenic variant from either test and one (3.1%) had likely pathogenic/pathogenic variant detected in both tests. Out of 231 fetuses who underwent testing 12 (5.2%) had likely pathogenic/pathogenic variants detected by SNP array-based testing and 8 (3.5%) by NGS-based techniques. SNP array and/or NGS-based tests are the ideal diagnostic tests which should be performed whenever pathological USG findings are observed during pregnancies. Prenatal genetic testing not only guide the current pregnancy management and decision of medical termination but further shed light to future reproductive plans of the couple and close family members' possible carriership state.

Keywords: Prenatal genetic testing; SNP array testing; NGS-based genetic tests; Pathological USG findings

P-46 Tıbbi Genetik'Te Bilgilendirilmiş Onamın Bileşenlerine Genel Bakış: Temel Etik Konular

Ayşe Gül Zamani[1], **Hülya Tarım**[2], Rahime Demir[2], Makbule Nihan Somuncu[2], Emine Göktaş[2], Mahmut Selman Yıldırım[2]

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

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

Bilgilendirilmiş onam, klinik tıpta hayati öneme sahip bir etik doktrindir. Bilgilendirilmiş rıza formları hem hastanın yeterince bilgilendirilmesini hem de onamı alan hekimin hukuki açıdan korunmasını amaçlamaktadır. Genetik test ve araştırmalarda alınan bilgilendirilmiş onam diğer geleneksel tıbbi bilgilendirilmiş onamlardan farklı ve karmaşıktır. Genetik bilgi hassastır; çünkü genetik bilginin kötüye kullanılabilme ihtimali, ayrımcılık ve damgalanma potansiyeli, psikolojik ve ekonomik sonuçlara yol açması, aile üyelerini ve ortak bir genetik mirası paylaşan veya paylaştığı düşünülenleri etkilemesi söz konusudur. Günümüze değin literatürde yapılan çalışmalar, genetik bilgilendirilmiş onamın doğası, kapsamı ve nitelikleri hakkında yeterli bilgi ve veriyi sağlamadığından, görünürde genetik onam üzerinde bir konsensus oluşmamıştır. Bu durum yapılan çalışmaların sayısının azlığına, çoğu genetik testin yalnızca son yıllarda yapılabilir oluşuna ve tıp etiğinin birçok noktası üzerinde fikir birliğinin henüz olmamasına bağlanabilir. Bu sunumda, bilgilendirilmiş onam kavramı, genetik testler ve araştırmalarda alınan bilgilendirilmiş onamın bileşenleri ve kapsamı, etik ve hukuki yönleri; güncel tartışmalar ışığında, bilgilendirilmiş onam formlarının geliştirilmesine katkı sağlamak amacıyla irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Genetik, bilgilendirilmiş onam, etik, hukuk

P-47 Ayni Vakada Novel Fbn1 Varyantina Eşlik Eden Patojenik Gjb2 Değişimi

Hülya Tarım[1], Rahime Demir[1], Ayşe Gül Zamani[1], Tamer Baysal[2], Mahmut Selman Yıldırım[3]

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

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

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

Marfan Sendromu, otozomal dominant FBN1 geni patojenik varyantlarından kaynaklanan multisistemik bir bağ doku hastalığıdır. Hastalığın klinik bulguları arasında uzun boy, eklem laksitesi, göğüs deformitesi, skolyoz, miyopi, ektopik lens, aort dilatasyonu ve mitral kapak prolapsusu yer alır. Fenotipik etkilenme hastalar arası değişkenlik gösterebilir. Sendromik olmayan işitme kaybının ise çoğunluğunu genetik sebepler oluşturmaktadır. Bunlardan toplumda en sık izlenen, otozomal resesif kalıtılan GJB2 geni patojenik varyantlarıdır. Burada, yeni bir FBN1 varyantının yanı sıra homozigot GJB2 değişimi saptadığımız bir vakayı sunuyoruz. 12 yaş erkek hasta aort kökü dilatasyonu, mitral kapak prolapsusu ve işitme kaybı nedeniyle ileri inceleme açısından tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede düşük bir ön saç çizgisi, uzun yüz, malar hipoplazi, retrognati, araknodaktili, göreceli bir boy uzunluğu ve pektus karinatum izlendi. Hastanın ebeveynleri aynı köydendi. Annesinde ve annesinin kardeşlerinde de işitme kaybı mevcuttu. Hasta ilk olarak ACTA2, CBS, COL3A1, FBN1, FBN2, MYH11, SLC2A10, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2 genlerini içeren Aortopati paneline alındı. FBN1 geninde c.5435G>T varyantı heterozigot olarak izlendi. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemişti ve populasyon veritabanlarında bulunmuyordu. In silico analizlerde, değişime uğrayan sistein rezidüsünün evrimsel olarak iyi korunmuş olduğu görüldü. Hastada de novo ortaya çıktığı gösterilen bu değişim, ACMG kriterlerine göre "Patojenik" olarak değerlendirildi. Marfan Sendromunda beklenmeyen bilateral sensorinöral işitme kaybı nedeniyle de hasta konjenital işitme kaybı paneli ile değerlendirildi. GJB2 geninde homozigot c.35del frameshift değişimi izlendi ve "Patojenik" olarak raporlandı. Sanger dizi analizi ile hastada bulunan her iki varyant konfirme edilerek aileye detaylı genetik danışma verildi. Bu vakanın sunumuyla, tanı konmuş bir hastadaki beklenmeyen klinik bulguların araştırılmasının önemini vurgulamayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Marfan Sendromu, işitme kaybı, FBN1, GJB2

P-48 Whole-Exome Sequencing Identified A Novel Mutation Of Pigu In A Patient With Intellectual Disability, Global Developmental Delay, Seizures And Hypotonia

İsmihan Merve Tekin[1], Masoud Edizadeh[1], Huseyin Karahan[1], Halis Karaveli[1], Hakan Gumus[2]
1 Genoks Genetic Diseases Diagnostic Center, Ankara, Turkey
2 Erciyes University, Faculty Of Medicine, Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Neurology, Kayseri, Turkey

Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors are a group of glycolipids that can be attached to the C-terminus of a protein during posttranslational modification. GPI anchors canalize proteins playing important roles in neuronal development and function to the apical cell surface and are present on every cell type. Mutations in genes implicated in the biosynthesis of the GPI anchor have been identified as the cause of GPI biosynthesis deficiencies (GPIBDs) in humans. Major symptoms and signs of GPIBDs are intellectual disability and seizures. PIGU is one of the essential subunits of the GPI transamidase complex and that germline biallelic mutations in the gene encoding the PIGU lead to a new syndrome (OMIM#618590) was recently described. Here, we report a novel mutation in PIGU in a patient presented with global developmental delay, intellectual disability, hypotonia and seizure. Whole-exome sequencing revealed homozygous missense mutation in PIGU gene (NM_080476.5: exon8: c.724T>C, p.C242R) and then using Sanger sequencing it was confirmed in the proband and his parents. To our knowledge, this is the first reported case of PIGU gene mutation from Turkey and the second study describing the patient's clinical features with the mutation in PIGU gene in the literature.

Keywords: GPIBD; PIGU; WES; inherited GPI deficiency (IGD); intellectual disability; seizures.

P-49 Mowat-Wilson Syndrome: A Case Report With Novel Splice Site Mutation In Zeb2 Gene

Koray Tekin[1], Mehmet Berkay Akcan[1], Derya Kaya[1], Fatma Sılan[1]
1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,tıbbi Genetik Anabilim Dalı

INTRODUCTION Mowat-Wilson syndrome (MWS) (MIM#235730) is an autosomal dominant rare disease characterized by dysmorphic face, Hirschsprung's disease, intellectual disability, congenital heart defects, genitourinary anomalies and seizures. Its prevalence is estimated to be 1 in 50,000 live births. More than 300 cases have been reported to date, most of them were de-novo. The ZEB2(Zinc finger E-box-binding homeobox 2) (MIM#605802) gene encodes the "Zinc finger E-box-binding homeobox 2(zeb2)" protein, which is involved in the TGFβ signaling pathway and is involved in early fetal developmental stages. Pathogenic variants in the ZEB2 gene, heterozygous 2q22.3 deletions including the ZEB2 gene, and chromosomal rearrangements that impair the function of the ZEB2 gene cause this syndrome. The majority of cases have been reported to be caused by deletions. In this report, we present a patient with Mowat-Wilson syndrome due to a de-novo pathogenic splice site variant detected in the ZEB2 gene. CASE A 21-year-old male patient was consulted to our outpatient clinic due to mental retardation, epilepsy and behavioral disorder. Physical examination of the patient revealed macroorchidism and distinctive facial features such as a long face, thick eyebrows, long and drooping columella, prominent chin, Darwin's tubercle, whose receptive skills were observed to be ahead of his expressive skills. In addition, cranial MRI showed partial corpus callosum agenesis and epileptic activities were observed in the EEG. METHOD and RESULTS After DNA isolation from the patient's peripheral blood, FMR1 gene CGG trinucleotide repeat analysis was performed with a prediagnosis of Fragile X and it was found to be normal. Whole exome sequencing (WES) was performed with the Next Generation Sequence Analysis (NGS) method using the xGenExomeResearch Panel v2 kit. The novel c.2995+1G>C (NM_001171653.2) variant in the ZEB2 gene was detected as a heterozygous state in the splicing site. This variant is not observed in population databases such as gnomAD, ExAC, 1000 Genome, etc., and classified as pathogenic according to ACMG criteria (PVS1, PM2). DISCUSSION Cases reported to be caused by missense, splice site, in-frame variants in ZEB2, constitute only 5% of all Mowat-Wilson Syndrome cases. In patients with point mutations, it was observed that the clinic was milder than MWS patients caused by deletions that compose the majority of all reported cases. When we re-evaluated the patient in terms of MWS in the light of the literature; we found that dysmorphic facial features, impaired expressive language skills, epilepsy, intellectual disability, happy personality and behavioral disorders(anxiety) were compatible, but congenital heart defects and gastrointestinal system symptoms which are frequently seen in the syndrome, were not compatible. Although it has been reported in the literature that point mutations cause atypical and mild phenotype, the phenotype of our case was consistent with the typical Mowat-Wilson Syndrome. In cases where splicing is impaired, gene functions can be affected as much as gene function losses caused by deletions.

Keywords: ZEB2, Mowat-Wilson syndrome, WES, intellectual disability, behavioral disorder

P-50 Gordon-Holmes Sendromu: Hipogonadizm ve Ataksi Bulguları Ile Karakterize Rnf216 Geninde Novel Varyasyon Saptanan Olgu

Kübra Adanur Sağlam[1], Ayberk Türkyılmaz[1], Alper Han Çebi[1], Cavit Boz[2]
1 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Trabzon
2 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

Giriş: Gordon-Holmes sendromu (MIM #212840) serebellar ataksi, ilerleyeci bilişsel gerilik, hipogonadotropik hipogonadizm bulguları ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Literatürde daha önce RNF216, OTUD4, STUB1, PNPLA6 genlerindeki varyasyonların da benzer fenotiple ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada nöroloji kliniği tarafından ataksi ve dizartri bulguları ile yönlendirilen RNF216 geninde biallelik varyant saptanan kadın olgunun klinik ve genetik bulgularının sunulmasını amaçlamaktayız. Yöntem: İndeks vakaya ait klinik veriler anamnez, fizik muayene, soy ağacı değerlendirmesi ve eski hastane kayıtlarına erişilerek elde edilmiştir. Genetik tanı amaçlı klinik 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: 31 yaş kadın hasta polikliniğimize nöroloji tarafından ataksi ve dizartri şikayeti nedeniyle yönlendirilmiştir. Ailede benzer şikayetlere sahip birey yoktu ve ebeveynler arasında birinci kuzen evliliği vardı. Nörolojik muayenede serebellar testlerde bozukluk (ataksi, dizartri, dismetri) görülmüştür. Hastanın yürümede dengesizlik probleminin ilk olarak 3 yıl önce başladığı ve şikayetlerinin giderek arttığı öğrenildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemede bilateral periventriküler ve derin serebral cevherde, internal kapsül arka bacağında diffüz simetrik hiperintens lezyonlar tespit edilen hastada, metabolik beyaz cevher hastalığı öncelikli olarak düşünülmüş ve demiyelinizan hastalık ekarte edilememişti. Hastanın özgeçmiş sorgulamasında adet düzensiz liği olduğu öğrenildi. Sekonder amenore endikasyonuyla yapılan karyotipinin 46,XX olduğu ve FMR1 geni premutasyon taşıyıcılığı açısından yapılan analizinin normal (29/30 CGG tekrar sayısı) olduğu öğrenildi. Moleküler analizde RNF216 geninde novel homozigot nonsense (NM_207116.3: c.1402C>T, p.Arg468*) varyasyonu tespit edilmiştir. Segregasyon analizinde ebeveynler bu varyasyon açısından heterozigot olarak tespit edilmiştir. ACMG kriterlerine göre bu varyasyon olası patojenik olarak değerlendirilmektedir. Hastanın mevcut moleküler tanısı nörolojik bulgularını ve adet düzensizliği şikayetini açıklamaktaydı. Hipogonadizm varlığının değerlendirilmesi için olgu kadın hastalıkları ve doğum bölümüne konsülte edildi. Tartışma-Sonuç: RNF216 geni varyasyonları literatürde ilk olarak Orta Doğulu hastalarda tanımlanmış, daha sonra Belçika, Hint, Arjantin ve Çin toplumlarında da bildirilmiştir. Gordon-Holmes sendromu daha önce Türk toplumunda PNPL6A genindeki mutasyonlarla bildirilmiştir. Olgumuz RNF216 geninde patojenik varyasyon saptanan literatürdeki ilk Türk vakadır. Bulgularımız Gordon-Holmes sendromunun genetik spektrumunu genişletmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ataksi, Gordon-Holmes Sendromu, Hipogonadizm, RNF216

P-51 Değişken Ekspresivite Gösteren Kif11 Geninde Novel Frameshift Varyant Saptanan Konjenital Lenfödem ve Mikrosefali Ailesi

Kübra Adanur Sağlam[1], Ayberk Türkyılmaz[1], Alper Han Çebi[1], Şebnem Kader[2]
1 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Trabzon
2 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Trabzon

Giriş: KIF11 (Kinesin-like protein KIF11) geni kromozom 10q23.33'te lokalize olup retina ve lenfatik yapıların gelişiminde görevli mitoz bölünme sırasında bipolar iğ ipliklerinin oluşumundan sorumlu proteini kodlar. KIF11 geni otozomal dominant kalıtım gösteren "Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation (MIM #152950)" fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada antenatal dönemde bilateral dorsal pedal lenfödem bulgusu ile yönlendirilen ve KIF11 geninde monoallelik varyant saptanan infant olgunun klinik ve genetik bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: İndeks vaka, klinik bulguları ve soy ağacı analizi ile değerlendirilmiştir. Genetik analiz için ilk aşamada periferik kan örneğinden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Illumina NovaSeq platformu kullanılarak klinik ekzom dizileme yapılmıştır. İndeks olguda saptanan varyasyon segregasyon analizi ile anne, baba, kardeşler, teyzeler, anneanne ve dedede değerlendirilmiştir. Bulgular: 2 aylık erkek hasta genel pediatri polikliniğinden tarafımıza antenatal dönemde tespit edilmiş olan dorsal pedal ödem şikayeti ile yönlendirildi. Olgunun ebeveynleri sağlıklıydı ve aralarında akrabalık bulunmamaktaydı. 14 yaş erkek ve 9 yaş kız olmak üzere sağlıklı iki kardeşi vardı. Soyağacı sorgulamasında bilişsel gerilik ve görme engeli olan iki teyzesi olduğu öğrenildi. Hastanın başvurusunda boyu 57 cm (-0,57 SDS), ağırlığı 5.5 kg (-0,22 SDS) ve baş çevresi 37 cm (-2,15 SDS) olarak ölçüldü. Muayenesinde mikrosefali, yukarı dönük palpebral fissürler, yukarı kalkık geniş burun ucu, belirgin kulaklar, bilateral ayak sırtında ödem ve hipoplazik ayak tırnakları tespit edildi. Hasta mevcut bulgularıyla yenidoğan doktorunun Milroy hastalığı ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmişti. Daha önce dış merkezde yapılan karyotipi 46,XY olarak raporlanmıştı. İndeks olgunun moleküler analizinde KIF11 geninde novel heterozigot frameshift (NM_004523.4: c.2946dupT, p.L983fs*6) varyasyonu saptanmıştır. Segregasyon analizinde varyasyonun maternal kalıtıldığı gösterildi. Ayrıca kız kardeş, anneanne, etkilenmiş iki teyzede de varyasyon heterozigot olarak saptandı. Moleküler analiz sonrasında yapılan muayenede anne, kız kardeş ve anneannenin mikrosefalik olduğu ancak lenfödem ya da görme problemi yaşamadıkları öğrenildi. Mikrosefali, bilişsel gerilik ve görme problemi olan teyzeler ise sendromun tüm bulgularını göstermekteydi. Moleküler tanı sonrası indeks olgu ve diğer aile bireyleri göz hastalıkları ve nöroloji bölümlerine konsülte edilmiş ve takibe alınmıştır. Tartışma-Sonuç: İndeks vaka, anne, anneanne, kız kardeş ve etkilenmiş teyzeler aynı varyasyona sahip olmalarına rağmen klinik olarak aynı bulguları göstermemektedir. Bu durum, otozomal dominant kalıtım gösteren "Microcephaly With Or Without Chorioretinopathy, Lymphedema, Or Mental Retardation (MCLMR)" sendromundaki değişken ekspresivite ve eksik penetrans ile ilgili olabilir. Literatürde daha önce hastalık yapıcı mutasyon taşıyıp sendromun tüm bulgularını göstermeyen vakalar bildirildiği gibi aile içi klinik değişkenlik olduğu da rapor edilmiştir. Otozomal dominant hastalıklarda değişken ekspresivite ve eksik penetrans olabileceği akılda tutulmalı aile bireyleri sendromun bulguları açısından dikkatle incelenmelidir. Bu ailede olduğu gibi otozomal dominant hastalıklarda değişken ekspresivite ve eksik penetrans varlığı genetik danışmayı zorlaştırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KIF11, Lenfödem, MCLMR, Mikrosefali

P-52 Ailesel Kanser Sendromu Tanısında Göz Ardı Edilmemesi Gereken Bir Gen ''Pms1'': Çanakkale'Den Vaka Serisi

Kübra Müge Çelik[1], Derya Kaya[1], Mehmet Berkay Akcan[1], Fatma Sılan[1]
1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Kalıtsal kanser sendromları tüm kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Ailenin aynı tarafında birden fazla akrabanın aynı veya ilişkili kanser türlerine sahip olması, erken yaşta kanser öyküsü olması veya bir bireyde birden fazla primer kanser olması durumunda kalıtsal kanserden şüphelenilir. Lynch sendromu(Herediter-nonpolipozis-kolorektal-kanser) kalıtsal kanser sendromları içerisinde sık görülür ve veritabanlarında, Epithelial Cellular Adhesion Molecule;EPCAM, MutS Homolog2;MSH2, MutS Homolog6;MSH6, DNA Mismatch Repair Protein1;MLH1, Postmeiotic Segregation Increased, S.Cerevisiae2;PMS2 genleriyle ilişkilendirilmiştir. Postmeiotic Segregation Increased, S.Cerevisiae,1;PMS1, DNA onarımında görevli protein kodlayan bir gendir. Lynch sendromu ile bildirilen genlerle işlev benzerliği sebebiyle herediter kanser sendromları ilişkisine dair çalışmalar yapılmıştır. OMIM, GeneReviews veritabanlarında bu ilişkilendirmeden bahsedilmemekle birlikte Orphanet veritabanında dominant kalıtımlı Lynch sendromuna sebep olduğu bildirilmiştir. ClinGen veritabanında ise 2017 yılında, ClinGen Gene Validity Evaluation Criteria SOP4'e göre, literatürdeki çelişkili yayınlar sebebiyle çürütülmüş kanıt düzeyinde bildirilmektedir. AACR Projesi GENIE kohortunun verilerine göre ise akciğer adenokarsinomu, kolon adenokarsinomu, meme invaziv duktal karsinom, endometriyal endometrioid adenokarsinom ve mesane ürotelyal karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Genetik testler, kanser geliştirmeye genetik yatkınlığı olan bireyleri belirlemenin en etkili yoludur. Doğru genetik tanı, kişisel kanser risk değerlendirmesini mümkün kılar ve hem etkilenmeyen hem de etkilenen kişilerin tedavisi ve takibi planlanmasına katkı sunar. Vakaların çoğunda, düzenli gözetim ve önleyici stratejiler ile yüksek riskli bireylerde kanser mortalitesi önemli ölçüde azaltılabilir. NGS tabanlı panel testleri birçok gendeki değişimin aynı anda taranmasına olanak sağlamaktadır. Kliniğimizde şuan 61 gen içeren (SDHB-MUTYH-SDHC-RET-BMPR1A-MEN1-AIP-MRE11A-SDHD-CDK4-POLE-RAD51B-GREM1-BUB1B-BLM-NTHL1-FLCN-RAD51D-HOXB13-RAD51C-BRIP1-AXIN2-SMAD4-SMARCA4-POLD1-GEN1-EPCAM-MSH2-PMS1-BARD1-VHL-MLH1-BAP1-ATR-PIK3CA-FAM175A-PALLD-APC-RAD50-NBN-GPC3-PTCH1-GALNT12-PMS2-MSH6-BRCA1-BRCA2-CHEK2-CDH1-CTNNA1-RINT1-MET-PRSS1-XRCC2-STK11-CDKN2A-FANCC-PTEN-PALB2-TP53-ATM) Ailevi Kanser Mutasyon Saptama Paneli kullanılmaktadır. Biyoinformatik analizde, veritabanlarındaki hastalık bildirimleriyle ilişkilendirilme, patojenitenin belirlenmesi ve raporlama için önem kazanmaktadır. Bu sebeple PMS1 gibi klinik ilişkisi net ortaya konulamamış genlerde literatür araştırmalarına dayanılarak raporlama yapılmaktadır. PMS1 benzeri, OMİM gibi sık kullanılan veri tabanlarında bildirimi bulunmayan veya literatür bildirimleri çelişkili olan genler için yeni hasta verileri sunmanın katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu sebeple Ailesel Kanser NGS panel analizi sonrası PMS1 geninde patojenik(P), muhtemel patojenik(MP), klinik önemi belirsiz varyant(Variant Of Uncertain Significance-VUS) saptanan hastaların verilerini sunarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Ocak 2020 tarihinden itibaren analizi yapılan 513 hasta(418 kadın, 95 erkek) tarandı. PMS1 geninde, QCI, Varsome, Franklin, Clinvar veritabanları ve insilico tahmin algoritmalarına göre PMS1(NM_001289409.2) c.1081G>A;p.E361K(VUS)-c.380C>T;p.T127I(VUS)-c.77G>A;p.R26K(VUS)-c.2119C>T;p.R707C(VUS)-c.2156A>G;p.E719G(VUS)-c.448A>C;p.K150Q(VUS)-c.547G>A;p.V183I(VUS)-c.11T>G;p.L4W(VUS)-c.2684A>G;p.E895G(VUS)-c.457C>A;p.P153T(MP)-c.269dupA;p.Y90*(MP)-c.730delC;p.H244fs*22(P) varyantları

saptanan 12 kadın tespit edildi. Tümünün kadın olmasının, başvurudaki kadın dominansı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yaşları 23 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama yaş 43,5 bulundu. Hastaların hiçbirinde ek patojenik varyant saptanmamıştı. Primer kanser öyküsü bulunan 4 proband tespit edildi. Bunlar; 1-52 yaşında meme kanseri tanılı, iki amcasında kolon kanseri 2-37 yaşında karaciğer metastazlı kolon kanseri tanılı, amcasında akciğer kanseri 3-47 yaş meme kanseri tanılı, anneannesinde kolon kanseri 4-59 yaş endometriyum kanseri tanısı, kolonda polip eksizyon öyküsü ve babasında pankreas, kız kardeşinde teyzesinde anneannesinde kolon kanseri öyküsü olan hastalardı. Diğer 8 hastanın aile öyküsünde 8 meme, 4 akciğer, 3 over, 2 prostat, 2 rektum, 1 endometriyum, 1 pankreas, 1 mide, 1 ince bağırsak kanseri öyküsü bulunmaktaydı. MLPA, Array gibi delesyon duplikasyon analizlerinin ve panel dışındaki varyantları tespit edebilecek WES, CES gibi ileri analizlerin yapılamaması, ailedeki primer kanser öyküsü olanların taranamamış olması, çoğunlukla varyantların VUS olması gibi handikaplar olmakla birlikte bu veriler ışığında PMS1 geni ile ailesel kanser sendromları ilişkisi üzerine çalışma yapmaya değer görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Lynch, PMS1, Sendrom

P-53 15Q24 Duplikasyon Sendromu;prader-Willi Sendrom Benzeri(Pwl) Olgu Sunumu

Kübra Özen[1], Dilek Özata Aksoy[1], Deniz Torun[1], Onur Akın[2]
1 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
2 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Prader-Willi sendromu; gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, hipotoni, obezite, boy kısalığı, hipogonadizm ve dismorfik bulgular ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur.Bu karakteristik fenotipik bulgulara benzer klinik semptomları taşıyan fakat genotipik olarak tipik paternal kaynaklı 15q11-q13 ekspresyon kaybını taşımayan hastalar geçtiğimiz yıllar içerisinde Prader Willi Like sendrom (PWL) olarak tanımlanmıştır.PWL spektrumu içerisinde yer alan sendromlar;Temple sendromu, Schaaf-Yang sendromu, 1p36 delesyonu, 2p delesyonu, 6q delesyonu, 6q duplikasyonu, 15q delesyonu, 15q duplikasyonu, 19p delesyonu, fragil X sendromu ve Xq duplikasyonudur.Bu çalışmada 15q24 duplikasyonuna sahip bir PWL olgusu sunulmuştur.18 yaşındaki hasta kliniğimize son altı aydır kilo alımında artma ve oligomenore nedeni ile pediatrik endokrinoloji polikiniği tarafından yönlendirildi.Hastamız, prenatal dönemde oligohidroamniyos nedeni ile takipli olan annenin 2.çocuğu olarak NSVY ile 1300 gr ve preterm(7 aylık) olarak doğmuş.Postnatal dönemde hipotoni ve emme güçlüğü olan hasta 11 gün küvez bakımı almış.İlk kez 3,5 yaşında tonik-klonik tarzda epilepsi nöbeti geçirmiş.Zihinsel yetersizlik, öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, artmış ağrı eşiği, davranışsal problemler, öfke nöbetleri olan hastanın yapılan fizik muayenesinde badem şeklinde gözler, yukarı eğimli palpebral fissür ve santral obezite gözlenmiştir.Hastaya Prader Willi sendromu ön tanısı ile mikroarray analizi planlandı.Yapılan mikroarray analizinde litaratürde 15q24 duplikasyon sendromu olarak tanımlan 15q24.1-q24.2 bölgesinde 2,565 kbp büyüklüğünde heterozigot duplikasyon tespit edildi ve Prader Willi sendrom benzeri olarak tanı aldı.PWS ile olan klinik benzerlikleri dikkate alındığında, PWS yönünden yapılan genetik analizleri normal olarak tespit edilen olgularda PWL Sendromları da hastanın tanı ve takibi açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: 15q24 Duplikasyonu,Prader-Willi Benzeri, PWL

P-54 Konjenital Körlük Ile Polikliniğe Başvuran Çifte Verilen Prekonsepsiyonel Genetik Danışma

M. Vedat Sivri[1], Asude Durmaz[1], Mehmet Hasta[2], Özlem Barut Selver[3], Haluk Akın[1], Ayça Aykut[1]

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Körlük; sosyal, eğitimsel ve sağlık boyutu ile değerlendirilmesi gereken önemli bir hastalıktır. Erişkin dönem başlangıçlı körlüklerde tanı koymak daha kolayken; yenidoğan dönemi ortaya çıkan körlükleri tanımak daha zor olabilmektedir. Bebeklik dönemi körlük nedenleri incelendiğinde izole körlük ile giden hastalıklar olabileceği gibi, bazı sistem hastalıkları ile birlikte olan nedenler de bulunmaktadır. Çocukluk çağı körlükleri; genetik nedenler ve genetik olmayan nedenler olarak ikiye ayrılabilir. Genetik nedenlerde en sık; herediter retinal distrofiler (Leber'in konjenital amarozisi, kon distrofisi, kon-rod distrofisi, erken başlangıçlı retinitis pigmentoza), herediter optik atrofiler, genetik nedenli konjenital katarakt, genetik nedenli konjenital glokom, anoftalmi, mikroftalmi, retinoblastoma ve albinizmdir. Genetik olmayan nedenler arasında ise inutero katarakt yapan enfeksiyonlar, doğum travmaları, asfiksi, prematüre retinopatisi, malnütrisyona bağlı retinal patolojiler sayılabilir. Bu olgu sunumunda, infantil dönemde ortaya çıkan oküler patolojileri nedeniyle total görme kaybı ile başvuran çiftin Tüm Ekzom Sekanslama sonucu saptanan mutasyonlarını ve verilen danışmayı konu edinmekteyiz. Hastalar multigenik kalıtılan bir fenotip olan konjenital körlüğün etyolojisinin araştırılması amacıyla Tüm Ekzom Sekanslama çalışmasına alındı. Yapılan filtrelemeler ile kadın hastada PXDN geninde homozigot c.2300 T>C (p.Leu767Pro) novel varyantı tespit edildi. Varyant, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre veritabanlarında VUS varyant olarak öngörülmektedir. PXDN geni OMİM veritabanında otozomal resesif kalıtılan Anteriyor Segment Disgenezisi ile ilişkilidir. Bazı yayınlarda bu genin konjenital glokom yapabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Anne ve babanın segregasyonu ve etkilenmiş kardeşlerden segregasyon planlanmıştır. Erkek hastadan yapılan filtrelemelerde GUCY2D geninde homozigot c.2356 C>T (p.Gln786*) varyantı saptanmıştır. GUCY2D geni OMİM veritabanında otozomal resesif kalıtılan Leber Konjenital Amorozis Tip 1 ile ilişkilidir. ACMG kriterlerine göre varyant olası patojenik olarak değerlendirilmiştir. Anne ve babanın segregasyonu planlanmıştır. Fenotipin benzer olduğu kuzenden segregasyon planlanmıştır. Fenotipik olarak aynı bulgu ile başvuran ve benzer fenotipte çocuk sahibi olmak istemeyen çifte, yapılan analizler sonucunda sahip oldukları mutasyonların, sonraki nesillere aktarımı açısından bilgi verildi. Kadın hasta GUCY2D geninde, erkek hasta da PXDN geninde patojenik, olası patojenik ya da VUS varyant bulundurmamaktadır. Konsepsiyon sonrası oluşacak zigotlarda, PXDN ve GUCY2D için ayrı ayrı birleşik heterozigot durumun oluşmayacağı anlatıldı. Benzer fenotip ile ortaya çıkan ve multigenik kalıtılan tek gen hastalıklarında genetik danışmanın önemi ve PXDN geninde saptanan c.2300 T>C (p.Leu767Pro) novel varyantın literatüre katkı yapması amacıyla bu olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: PXDN,GUCY2D,Glokom,Körlük,Leber

P-55 Androjen Duyarsızlık Sendromu'Nda Patojenik Bir Varyantın Segregasyon Analizi

Makbule Nihan Somuncu[1], Emine Göktaş[1], **Ayşe Gül Zamani**[1], Ali Acar[2], Mahmut Selman Yıldırım[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ab
2 Necmettin Erbakan Üniv Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Androjen duyarsızlık sendromu (ADS); 46, XY genotipli bireylerde doğumda dişi dış genitalya, puberte döneminde anormal sekonder seksüel gelişim ve fertilite problemleri ile karakterizedir. Klinikten, Xq11-q12'de yer alan Androjen Reseptör (AR) gen varyantlarının sorumlu olduğu bilinmektedir. Varyanta sahip olgularda yaş ile korelasyon gösteren androjen hormon salınımının olduğu gözlenmiştir. Hastaların kliniği varyantın türüne ve reseptör fonksiyonunun bozulma derecesine göre heterojenlik göstermektedir. Vakalar karşımıza fertilite problemi olan erkek bireyler olarak gelebildiği gibi, tamamen dişi dış fenotipe sahip kişiler olarak da gelebilmektedir. Polikliniğimize tesadüfen farklı zamanlarda başvuran iki ailenin pedigri analizini tanımlayarak, ADS vakalarının genotip-fenotip uyumsuzluğunu, tespit ettiğimiz frame-shift delesyonla sunmaktayız. İlk ailedeki vakamız Turner sendromu ön tanısı ile kliniğimize başvurmuştur. Ancak vakanın muayenesi sonrası bu ön tanı ekarte edilerek, ADS için karyotip analizi ve AR gen analizi planlanmıştır. Çizilen pedigride teyze kızlarında da benzer bulguların olduğu öğrenilmiştir. Her iki teyze kızının da dişi fenotipe sahip olduğu ancak overlerinin ve uteruslarının gelişmediği öğrenilmiştir. Bu vakalar incelendiğinde bölümümüze 4 yıl önce başvurdukları, 46,XY genotipine sahip oldukları ve AR geninde hemizigot frame-shift delesyona sahip oldukları görülmüştür. Tanı aldıkları dönemde her iki hastanın da laparoskopik orşiektomi operasyonu geçirdikleri öğrenilmiştir. Bunun üzerine probandımıza da hedefe yönelik varyant analizi yapılmıştır. 46, XY karyotipine sahip olduğunu saptadığımız olgumuzda, teyze kızlarında da gözlenen cDNA.1654_1654delC patojenik varyantı mevcuttu. Bunun üzerine anneye AR gen dizi analizi planlandı ve annenin taşıyıcı olduğu belirlendi. Aile ağacında varyantı taşıma ihtimali olan bireyler saptanarak analiz için çağrıldı. Hasta ve ailedeki bireylere tanı konarak, genetik danışmaları verildi. Testis kanser riski anlatılarak hastalara laparoskopik orşiektomi operasyonu önerildi. Bu vaka ADS'na sahip bireylerde segregasyon analizinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: ADS, AR geni, segregasyon

P-56 Isolated Colobomatous Microphthalmia Due To A Nonsense Mutation In The Abcb6 Gene: A Rare Case Report

Mehmet Berkay Akcan[1], Derya Kaya[1], Hakika Erdoğan[2], Fatma Sılan[1]
1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

INTRODUCTION: Ocular coloboma refers to a defect that affects all or part of the iris, lens, choroid, retina, and optic nerve that result from the failure of closure of the optic fissure. It occurs in 0.5-2.2/10,000. Microphthalmia is characterized by a reduced axial length of the eye. The precise pathogenesis of microphthalmia hasn't been clarified yet. It occurs in 0.2-1.7/10,000. Coloboma and Microphthalmia may occur together, unilateral or bilateral, and isolated or as part of a syndromic condition. ATP binding-cassette-subfamily-B-member-6(ABCB6) encodes a member of the ATP-binding-cassette transporter superfamily. Mutations in ABCB6 underlie autosomal dominant isolated colobomatous microphthalmia-7 (MCOPCB7). Here we present the first case of MCOPCB7 due to ABCB6 gene mutation in Turkey and the first nonsense mutation in this gene reported in the literature. CASE: 3-months-old female patient, was referred to our clinic with bilateral iris coloboma, fundus coloboma including optic disc and macula, and microphthalmic left eye. There were no additional dysmorphic features, and neurological, cardiovascular, genitourinary system examination and renal ultrasound were found to be normal which ruled out CHARGE syndrome. She was the 3rd child of the family. Her siblings and parents were healthy and the parents were non-consanguineous. METHOD and RESULT: Peripheral blood sample was used for DNA isolation and karyotype analysis. She had a 46, XX normal female karyotype. Array-cgh performed after karyotype analysis showed a 91.8 Kb heterozygous deletion of chromosome 9p21.2, which doesn't contain any genes and doesn't seem like the cause of the condition. Afterward, Whole-Exome-Sequencing (WES) was performed using the xGen-Exome-Research-Panel-v2 kit. We detected a heterozygous stop-gain (nonsense) variant (c.1216C>T; p.R406*) on exon 6 of ABCB6. It is classified as "Likely Pathogenic" according to the ACMG Classification. DISCUSSION: Colobomatous microphthalmia (C/M) is a rare developmental disorder of the eye, found in numerous heritable syndromes but also occurs in isolation. Molecular diagnosis is challenging as the genes associated to date with C/M account for only a small percentage of cases. Overall, the genetic cause remains unknown in up to 80% of patients. Autosomal dominant, recessive, and X-linked inheritance and mutations in 11 genes (TENM3, SHH, GDF6, RBP4, GDF3, VSX2, MCOPCB2, STRA6, MCOPCB1, MCOPCB4, ABCB6) have been identified, implicating of genetic heterogeneity in isolated C/M. In the ABCB6 gene, 18 pathogenic, and 5 likely pathogenic variants reported in databases thus far. None of them is nonsense. The nonsense variant we reported, has already been found in dbSNP, however, hasn't been reported in any article yet. Despite the lack of causal treatment for C/M, knowledge of the underlying genetic cause in patients is highly important for managing ocular and possibly associated syndromic conditions, confirmation of the clinical diagnosis, and guiding genetic counseling. Genetic testing is also may help elucidate the cellular and molecular basis of C/M, which may prompt the development of potential therapies and lead to the identification of new causal genes. Herein, it is important that patients are consulted more frequently to the Medical Genetics department and advanced genetic analysis methods such as WES become widespread.

Keywords: ABCB6, Coloboma, Microphthalmia

P-57 Jak2 Geni Ekzon 12 Polimorfizmlerinin Klinikle Ilişkilendirilmesi

Mehmet Niyaz[1], Zerrin Yılmaz Çelik[1], Feride İffet Şahin[1]
1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

GİRİŞ Myeloproliferatif neoplazi (MPN)'lerin patogenezinde JAK-STAT yolağının aktivasyonu anahtar rol oynamaktadır. JAK2 V617F mutasyonu MPN'lerin %70'inde bulunmaktadır. Bu mutasyon psödokinaz domainde kodon 617'de valinin fenilalaninle yer değişimine (JAK2 V617F) neden olmaktadır. MPN'nin alt grubu olan Polisitemia Vera (PV), Esansiel Trombositemi (ET) ve Primer Myelofibrozis (PMF)'te JAK2 V617F mutasyon frekansı sırasıyla %95, %50-70 ve %40-50'dir. JAK2 V617F mutasyonu görülmeyen PV'lerde %5 JAK2 ekzon 12'de mutasyon saptanmıştır. Ekzon 12 mutasyonlarının, JAK2 aracılı hücre içi sinyalleşmenin daha güçlü bir aktivasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir: JAK2 V6217F alleli için heterozigotluk, baskın olarak trombositemik bir fenotip oluştururken, JAK2 V6217F homozigotluğu veya bir heterozigot JAK2 ekzon 12 mutasyonu belirgin eritrositoz ile ilişkilidir. JAK2 Psödokinaz bölgesi, JAK2 kinaz alanı üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. Bunu ilişkili sitokin reseptörünün uyarılması sonrasında bazal oto-inhibisyon yoluyla yapar. Bu çalışmada MPN hastalarında psödokinaz bölgesine denk gelen JAK2 geni ekzon 12 polimorfizm oranlarının ve bu polimorfizmlerin klinik gidişe etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. YÖNTEM Bu çalışmada 01 Ocak 2014- 30 Haziran 2022 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında JAK2 geni ekzon 12 sekans analizi yapılan ve daha sonraki çalışmalara katılım için onayı alınmış 302 hastanın Sanger dizileme verileri yeniden analiz edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik verileri dosyalarından elde edilerek saptadığımız varyantlarla ilişkisi analiz edilmiştir. BULGULAR Yapılan analiz sonucunda patojenik mutasyon saptanmazken hastaların 220 (%72,85)'sinde varyant tespit edilmiştir. Saptanan varyantlara ait bilgiler tabloda verilmiştir. Ekzonda saptanan 1. Varyant (JAK2:c.1587TA>CT/p.Thr530Ser) ''Reference SNP cluster ID'' (rs) numarası olmayıp veri tabanlarında (www.ensembl.org, https://franklin.genoox.com vb.) daha önce bildirilmemiş bir varyanttır. Peptid oluşurken treonin yerine serin aminoasiti gelmektedir. İki aminoasit de benzer kimyasal yapıya ve elektriksel yüke sahiptir. Bu varyantın, türler arası karşılaştırmada bu pozisyonda evrimsel açıdan korunmadığı görülmüştür. Yapılan ikame aminoasit etki analizinde (https://loschmidt.chemi.muni.cz/predictsnp) protein %83 oranında nötr etkiye sahiptir. TARTIŞMA ve SONUÇ : Çalışmamızda JAK2 geni ekzon 12'de daha önce tanımlanmamış bir adet yeni varyant (JAK2:c.1587TA>CT/p.Thr530Ser) saptanmıştır. In silico analizlerde bu pozisyondaki aminoasit değişiminin benign olarak sınıflandırıldığı görülmüştür ve bu varyantı taşıyan hastamızda klinik değişiklik saptanmamıştır. Önceki çalışmalarda saptanan ve benign/ benign olabilir olarak sınıflanan diğer varyantlara özgü klinik etki bizim olgularımızda da saptanmamıştır. JAK2 genindeki varyantlara ait bilgiler geliştikçe hastalıkların patogenezi ile varyantların ilişkisi daha kolay anlaşılacaktır. Tablo: Çalışmamızda saptanan varyantlar ve özellikleri.

Anahtar Kelimeler: JAK2 geni ekzon 12, myeloproliferatif hastalık, myeloproliferatif neoplazi, polistemia vera, esansiyel trombositemi, myelofibroz, MPN, PV, ET, PMF

Tablo: Çalışmamızda saptanan varyantlar ve özellikleri.

Saptanan varyant	**dbSNP**	**Ekzon/İntron Gen Bölgesi**	**Varyant* sınıfı**	**Zigosite**	**Saptanan hasta sayısı (%)**	**Ortalama HB değeri**	**Klinik etki**
c.1587TA>CT/p.Thr530Ser	-	Ekzon 12	VUS	Heterozigot	1 (0,33)	15,4	Saptanmadı
c.1641+179_1641+183del (TTATCTTA/TTA)	rs56241661	Intron 12-13	B	Homozigot	1 (0,33)	16.3	Saptanmadı
c.1514-86A>G	rs575683625	Intron 11-12	LB-VUS	Heterozigot	1 (0,33)	16.1	Saptanmadı
c.1514-88G>A	rs7869668	Intron 11-12	B	Heterozigot Homozigot	125 (41.4) 95 (31,4)	17.1 17.5	Saptanmadı
Wild Type	-	Ekzon 12		Homozigot	79 (26.1)	17.27	

***ACMG** kriterlerine göre belirlenmiştir. **B:** Benign**, LB:** Benign olabilir**, VUS:** Klinik önemi belirsiz

P-58 Tmc6 Geninde Nadir Missens Varyant Saptanan Epidermodisplazi Verrüsiformis Olgusu

Mert Coşkun[1], Aslı Toylu[1], Gökçen Karamık[2], Özden Altıok Clark[1], Banu Nur[2], Erkan Alpsoy[3], Ercan Mıhçı[2]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Çocuk Genetik Bilim Dalı
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Epidermodisplazi verrüsiformis (EV), çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan, nadir görülen bir genodermatozdur. Belirli insan papilloma virüsü (HPV) suşları ile enfeksiyona karşı artmış yatkınlık, hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Etkilenen bireylerde başta skuamöz hücreli karsinom olmak üzere yaşam boyu artmış kutanöz malignite gelişimi riski mevcuttur (1). Hastalarda görülebilen cilt lezyonları pitiriyazis versikolor benzeri maküller, düz siğil benzeri papüller, seboreik keratoz benzeri plaklardır (2). TMC6 ve TMC8 genlerinde saptanan varyantların hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Bu iki gen tarafından kodlanan transmembran proteinler hücrelerde çinko homeostazını etkileyerek HPV enfeksiyonuna karşı direnç oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır (4). Kliniğimizde epidermodisplazi verrüsiformis, kseroderma pigmentozum ve bazal/skuamöz hücreli karsinom ön tanıları ile takip edilmekte olan olguda, klinik ekzom analizi ile TMC6 geninde nadir gözlenen bir missens varyant homozigot olarak saptanmıştır. Yöntem: Olguya ait periferik kan örneğinden elde edilen genomik DNA kullanılarak, hedef genlerin kodlayıcı ekzonları ve ekzon-intron geçiş bölgeleri sentezle dizileme yöntemiyle (Clinical Exome Solution kit- Sophia Genetics, Illumina NextSeq Sistem) incelenmiştir. Sophia DDM programı kullanılarak varyantlar saptanmış ve dbSNP, ClinVar, Ensembl ve Varsome varyant bilgi sunucuları kullanılarak analiz edilmiştir. Varyant değerlendirmelerinde "American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)" ölçütleri kullanılmıştır. Bulgular: Olguda TMC6 (NM_001127198.5) geninin 8. ekzonunda c.1651C>T (p.Arg551Trp) missens değişimi homozigot olarak saptanmıştır. Varyantın bulunduğu pozisyon korunmuştur ve çok sayıda in silico program tarafından protein yapısını etkileyeceği öngörülmektedir. Toplum çalışmalarında bu değişim heterozigot konumda nadir olarak bildirilmiştir (rs779481795) ve ClinVar bilgi sunucusunda "klinik anlamı bilinmeyen" varyant olarak tanımlanmıştır (ID:956428). Tartışma: Olguda saptanan missens değişim, protein fonksiyonuna öngörülen etkileri ve homozigot konumda bulunması nedeniyle EV kliniği ile ilişkili öncelikli varyant olarak değerlendirilmiştir. Mevcut toplum çalışmalarında (gnomAD: 17-76116798-G-A) c.1651C>T (p.Arg551Trp) değişimi üç olguda heterozigot olarak gözlenmiştir. Henüz literatürde bu değişime homozigot olarak sahip bir olgu bildirilmemiştir. Genotip-fenotip ilişkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için olgunun ailesindeki varyant dağılımının belirlenmesi ve daha geniş toplum verilerinin incelenmesi gerekmektedir. Referanslar: 1. DOI: 10.1159/000356068 2. PMID: 24021362 3. DOI: 10.1038/ng1044 4. DOI: 10.1084/jem.20071311

Anahtar Kelimeler: Epidermodisplazi verrüsiformis, TMC6, klinik ekzom

P-59 Kenny-Caffey Syndrome Type 2: Clinical And Molecular Features In Four Unrelated Patients And Report Of A Novel Fam111A Variant

Mert Kaya[1], Elif Eviz[1], Hatice Koçak Eker[2], Aysel Tekmenüray Ünal[3], Ayberk Türkyılmaz[4], Ece Çepni[1], Atilla Çayır[5], Mehmet Nuri Özbek[6], Muammer Büyükinan[7], Umut Altunoğlu[1]
1 Koç Üniversitesi
2 Konya Şehir Hastanesi
3 Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
4 Karadeniz Teknik Üniversitesi
5 Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
6 Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Mardin Artuklu Üniversitesi
7 Konya Selçuk Üniversitesi

Background: FAM111A is a DNA-binding serine protease, composed of a PCNA-interacting box and a C-terminal trypsin-like peptidase domain. FAM111A initiates S-phase entry by loading PCNA onto chromatin,1 and shows protease activity in excision of DNA-protein crosslinks (DPCs) from replication forks.2 FAM111A gain-of-function is associated with autosomal dominant Kenny-Caffey syndrome type 2 (KCS2), mainly characterized by short stature, skeletal abnormalities, dysmorphic facial features, and recurrent hypocalcemia due to hypoparathyroidism.3 Methods: We retrospectively evaluated clinical and molecular data of four patients with a clinical diagnosis of KCS2, from unrelated families originating from different regions of Turkey. The diagnosis was molecularly ascertained by direct sequencing of FAM111A and whole exome sequencing in one patient. Parental segregation analyses were performed in three families. Longitudinal follow-up data and growth parameters were collected. Results: All four patients displayed short stature, delayed closure of the anterior fontanel, characteristic facial features including prominent forehead and deeply set eyes, hypoparathyrodism and recurrent hypocalcemia. Less consistent facial features were upslanted and/or short palpebral fissures, depressed nasal bridge and tip. One patient presented cardiac and renal anomalies, in the form of atrial septal defect with pulmonary stenosis, and renal hypoplasia, respectively. One patient had borderline to mild intellectual deficit. Molecular analyses showed heterozygous FAM111A c.1706G>A; p.(Arg569His) in three patients, and novel, heterozygous c.928A>C; p.(lle310Leu) in one. In all, except one patient with c.1706G>A, parental analyses indicated de novo occurrence. Conclusion: We report two new patients with KCS2, and present follow-up data from two others that were previously presented in national congresses4,5. We also expand the mutational spectrum of FAM111A with the novel Ile310Leu variant. Clinical features of the cohort are consistent with those of previously patients with KCS2, including the patient harboring the novel variant. Three patients from different regions of Turkey with the Arg569His variant underline the pathogenicity and mutational hotspot characteristic of this residue. References: 1. Alabert C, et al. Nascent chromatin capture proteomics determines chromatin dynamics during DNA replication and identifies unknown fork components. Nat. Cell Biol. 2014;16:281–293. doi: 10.1038/ncb2918. 2. Kojima Y, Machida Y, Palani S, Caulfield TR, Radisky ES, Kaufmann SH, Machida YJ. FAM111A protects replication forks from protein obstacles via its trypsin-like domain. Nat Commun. 2020 Mar 12;11(1):1318. doi: 10.1038/s41467-020-15170-7. PMID: 32165630; PMCID: PMC7067828. 3. Unger S, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. Am. J. Hum. Genet. 2013;92:990–995. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.020. 4. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 31 Ekim 2020, çevrimiçi, Türkiye 5. Büyükinan M, Kenny Caffey Sendromu Tip2 Tanılı Büyüme

Hormon Tedavisi Alan Hasta. Çocuk Endokrinolojisi 9. Olgu Sunumları Toplantısı, 19-20 Ekim 2018, Hilton Otel-Kozyatağı, İstanbul, Türkiye.

Anahtar Kelimeler: Kenny-Caffey syndrome type 2, FAM111A gene, hypoparathyroidism, hypocalcaemia, short stature, skeletal dysplasia, dysmorphism,

P-60 Meme Kanseri Hastalarinda Brca1, Brca2 (Breast Cancer 1/2) Gen Mutasyonlari Negatif İse Tesadüfi Bulgular Kliniği Açiklar Mi?

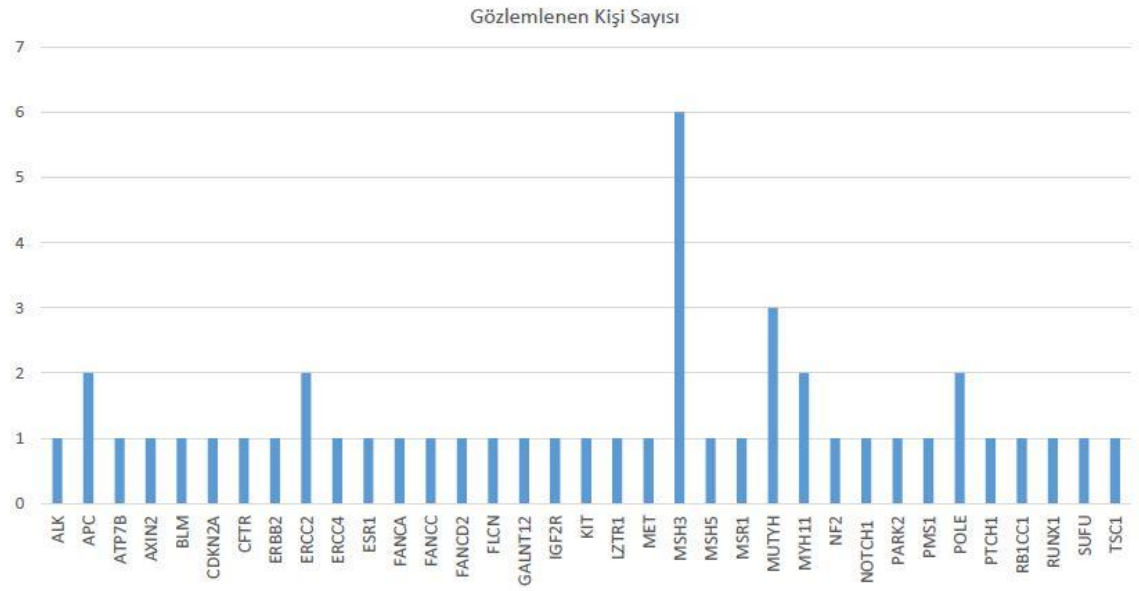
Mert Polat[1], **Feride İffet Şahin**[1]
1 Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Abd

ÖZET Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen malignitedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 verilerine göre tüm dünyada tahminen 2,2 milyon kadın meme kanseri vakası bildirilmiştir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda meme kanseri vakalarında BRCA1, BRCA2 genlerindeki değişiklilerin taranması gerektiğini bildirmektedir. Patojenik değişimleri ailevi meme kanseri ile en sık ilişkilendirilmiş genler BRCA1 ve BRCA2 iken güncel bilimsel bilgiler diğer bir grup genin patojenik değişimlerinin de meme kanserine yatkınlıktan sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanında çoklu gen tarama testini de önermektedir. NCCN kılavuzuna göre taranması önerilen genler ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53. Kalıtsal kanser sendromlarının çoğu, beklenen %50 allel fraksiyonu (AF) ile monoalelik kalıtılır. Geleneksel Sanger dizilemeye karşı yeni nesil dizileme ve çoklu gen paneli testleri geliştirilmiştir. Bu gelişmeden sonra sonuçların hassasiyetinde artış ve aynı anda birden fazla genin test edilmesi mümkün olmuştur. Hastaların birçoğunda düşük allel frekansına sahip varyantlar veya aile öyküsü ile ilişkili olmayan rastlantısal varyantlar gözlenmektedir. Bu çalışmada BRCA1 ve BRCA2 genlerinde yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile herhangi bir patojenik veya klinik önemi bilinmeyen değişim saptanmayan olgularda kanser oluşumu ile ilişkili diğer genlerde patojenik, mutemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen varyantların retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM 2019-2022 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıbbi genetik Anabilim Dalına meme kanseri tanısı almış veya ailesinde meme kanseri olan 35 hastanın periferik kan örneklerinden DNA elde edilmiştir. Hastaların DNA örnekleri Illumina NextSeq 500 cihazı kullanılarak dizilendi.

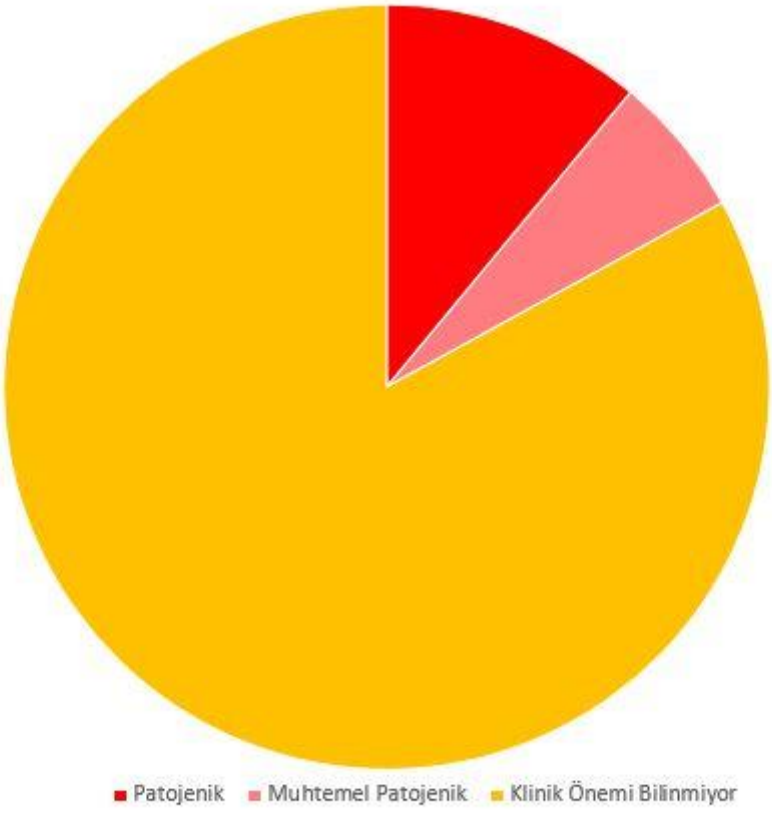
APC,ATM,AXIN2,BAP1,BARD1,BLM,BMPR1A,BRCA1,BRCA2,BRIP1,CDH1,CDK4,CDKN2A,CHEK2,DDB2,EPCAM,ERCC2,ERCC3,ERCC4,ERCC5,FANCA,FANCC,FH,FLCN,GALNT12,HDAC2,HOXB13,MEN1,MET,MITF,MLH1,MSH2,MSH3,MSH6,MUTYH,NBN,NF1,NF2,NTHL1,PALB2,PMS2, POLD1,POLE,POLH,PTCH1, PTEN,RAD51C,RAD51D,RB1,RET,SMAD4,STK11,TCS2,TP53,TSC1,VHL,WT1,XPA,XPC genlerini içeren SOPHIA kapsamlı herediter kanser paneli kullanıldı. Dizilenen ve ACMG kılavuzuna göre analiz edilen varyantlar retrospektif olarak değerlendirilldi. SONUÇLAR Yeni nesil dizileme yöntemi ile hastaların genomik dizisi çıkarıldı ve analiz edildi. Analiz sonuçlarımıza göre 6 herhangi bir patojenik/muhtemel patojenik/klinik önemi bilinmeyen bir varyant saptanmadı. 35 hastanın 29'unda NCCN kılavuzunda meme kanseri hastalarında taranması önerilen genlerin haricinde 18 gende varyant saptandı. Saptanan varyantların %11'i patojenik, %6'sı muhtemel patojenik, %83'ü ise klinik önemi bilinmeyen değişikliklerdir. TARTIŞMA Tesadüfi bulgu saptanan 29 hastanın 6'sında MSH3 geninde 3'ünde MUTYH geninde, 2'sinde mutasyon saptanmıştır. Bunun yanında 1'er hastada ALK, ATP7B, AXIN2, BLM, CDKN2A, CTFR, ERB2, ERCC4, ESR1, FANCA, FANCC, FANCD2, FLCN, GALNT12, IGFSR, KIT, LZTR1, MET, MSH5,MSR1,NF2, NOTCH1,PARK2,PMS1,PTCH1,RB1CC1,RUNX1,SUFU,TSC1 genlerinde varyant saptanmıştır. Dikkat çekici bir başka sonuç ise 6 hastamızda saptanan MSH3 geni varyantları incelendiğinde 3 hastada c.162_190delinsCG varyantının ortak olduğu saptandı. Yapılan in silico analizlerde varyant klinik önemi bilinmiyor olarak sınıflanmaktadır. İlgili değişikliğin

popülasyon sıklığı incelendiğinde gnomAD veri tabanında ve ExAC veri tabanında anlamlı bir popülasyon sıklığı gözlenmemektedir. Şimdiye kadar analizini yaptığımız 27 hastanın 17 sinde bu varyant saptanırken SOPHIA DDM platformunda analiz edilen 96584 hastanın 12342'sinde bu varyant gözlemlenmektedir. Popülasyon sıklığı neredeyse olmayan bir varyantın birbirinden farklı kliniğe sahip olan hastaların pek çoğunda gözlemlenmesi durumu bu varyantın "yalancı pozitif" bir varyant olduğu kanısını güçlendirmiştir. Bunun yanında hastalarda saptanan varyantların patojeniteleri değerlendirildiğinde hastaların %11'inde patojenik, %6'sında muhtemel patojenik, %83'ünde ise klinik önemi bilinmeyen varyantlar saptanmıştır. Sonuç olarak 29 hastada saptanan tesadüfi bulguların görülme yüzdesi örneklem büyüklüğünün küçük olmasından dolayı düşüktür. Örneklem büyüklüğünün artırılması durumunda daha anlamlı verilerin ortaya çıkacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: MEME KANSERİ, BRCA1, BRCA2, YENİ NESİL DİZİLEME, TESADÜFİ BULGULAR



Tablo 1: Rastlantısal varyantların hastalarda görülme sayısı



Tablo 2: Rastlantısal bulguların patojenite yüzdeleri

P-61 Laringeal Skuamöz Hücreli Karsinomda Resveratrolün Hipoksik Yollar Üzerine Etkileri

Muhammed Emin Sarı[1], Özkan Bağcı[2], Ebru Marizoğlu Özdemir[2], Nadir Koçak[2], Tülin Çora[2]

1 1. Necmettin Erbakan Üniversitesi-Tıbbi Biyoloji, 2. Selçuk Üniversitesi Tıbbi Genetik

2 Selçuk Üniversitesi Tıbbi Genetik

Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu (BBSHK), dünyada en sık görülen kanser tipleri arasında altıncı sıradadır. BBSHK tedavisindeki ilerlemelere rağmen, bu hastalığın tedaviye yanıt oranı çok düşüktür. Resveratrol (3,5,4′-trihidroksi-trans-stilben), üzüm ve dut gibi bitkiler tarafından üretilen polifenolik bir bileşiktir ve BBSHK'de apoptotik etkiler gösterdiği bulunmuştur. Bununla birlikte, bu aktivitenin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. HIF-1a yolağının kanser başlangıcı ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı da bilinmektedir. Bu nedenle, BBSHK hücrelerinde resveratrolün HIF-1a yolu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Kontrol olarak HEK293 (insan embriyonik böbrek hücresi) hücre hattı kullanıldı, HEK293 ve HEp2 (Laringeal skuamöz hücreli karsinom) hücre hatlarına 0-100µM dozlarında resveratrol uygulandı. Resveratrolün IC50 değerlerini belirlemek için Methabenzthiazuron (MTT) analizi yöntemi kullanıldı. Maddenin hücrelere uygun dozlarda işlenmesinden sonra, RT-qPCR, HIF1a yolu ile ilişkili HIF-1A, TGF-A ve VEGF genlerinin ekspresyonlarını ölçmek için kullanılır . Ek olarak, apoptotik aktivite genlerini değerlendirmek için BAX, BCL2 ve P53 gen ekspresyon düzeyleri araştırıldı. Çalışma sonucunda HIF-1a, TGF A, VEGF, BAX, BCL2 ve P53 için gen ekspresyonu göreceli değişim düzeyleri sırasıyla -0.59, 0.95, 0.805, 0.855, 1.905, 1.375 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre resveratrolün LSCC hücre hattında HIFa yolunda anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmektedir. Ek olarak, apoptotik ve antiapoptotik gen ekspresyon değişikliklerinde anlamlı bir fark yoktur.

Anahtar Kelimeler: hipoksi, Laringeal skuamöz hücreli karsinom, resveratrol

P-62 Desanto-Shinawi Sendromu: Yeni Bir Varyant ve Türkiye'Den İlk Olgu

Muhammet Güllük[1], Beyza Karaca Doğan[1], Betül Kesriklioğlu[1], Deniz Ağırbaşlı[1], Aysel Kalaycı[1], Mehmet Seven[1]
1 İuc Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

DeSanto-Shinawi Sendromu, WAC genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarının neden olduğu otozomal dominant kalıtımlı nadir görülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bebeklik veya erken çocukluk döneminde global gelişim geriliği ile beraber geniş alın, kaba yüz görünümü, bülböz burun ucu ile basık burun köprüsü, derin yerleşimli gözler gibi dismorfik yüz bulguları ile karakterizedir. Ayrıca çoğu hastada davranışsal problemler, oküler anomaliler, gastrointestinal ve respiratuvar sistem bulguları da eşlik edebilir. Bu çalışmada DeSanto-Shinawi Sendromu tanısı koyduğumuz 36 aylık bir kız hasta sunduk. Gelişim geriliği ve davranış problemleri ile GETAM'a refere edilen hastanın fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, derin yerleşimli gözler, aşağı çekik palpebral fissürler, uzun kirpikler, medialde seyrek kaşlar, dolgun yanaklar, düz filtrum, belirgin üst dudak, arkaya dönük kulaklar mevcuttu. Ayrıca şaşılık ve astigmatizm gibi okuler anomaliler, hirsutizm, astım ve sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları vardı. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık ve ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Periferik kandan yapılan Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizinde WAC geninde heterozigot c.506_507del (p.Arg169ThrfsTer16) (NM_016628.5) varyantı saptandı. Bu varyant in silico veri tabanlarında ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirildi. Bu sonuç DeSanto Shinawi Sendromu (OMIM #616708) kliniği ile uyumlu olup yapılan segregasyon analizinde varyant de novo olarak belirlendi. Bilgilerimize göre literatürde az sayıda (n≅25) DeSanto Shinawi Sendromlu hasta bildirilmiştir. Hastada WAC geninde saptanan çerçeve kayması varyantın (c.506_507del) daha önce bildirilmemiş olması ayrıca Türkiye'den bildirilen DeSanto Shinawi Sendromlu ilk vaka olması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: DeSanto-Shinawi Sendromu, WES, WAC geni, yeni varyant

Şekil 1. Hastanın fiziksel görünümü

Şekil 2. Hastada saptanan varyantın IGV görüntüsü

P-63 Sts Gen Delesyonlu Bir X'E Bağlı İktiyozis Olgusu

Mustafa Hakan Demirbaş[1]
1 Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik

Giriş X'e bağlı iktiyozis; steroid sülfataz (STS) enzim disfonksiyonu nedeniyle orataya çıkan, iktiyozis vulgaris'ten sonra en sık görülen iktiyozis tipidir. STS, steroid sülfatları konjuge olmayan (sülfatsız) formlarına hidrolize eder ve epildermis bariyer geçirgenliği ile deskuamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunan bir enzimdir. STS aktivitesinin yokluğu, korneosit kohezyonuna, hiperkeratoz ve bozulmuş cilt geçirgenliğine yol açan stratum korneum'da kolesterol sülfat birikmesine neden olur. X'e bağlı iktiyozis olgularının büyük bir kısmına STS geninin bir kısmını veya tamamını içeren delesyonlar sebep olmakla beraber, fonksiyon kaybettiren nokta mutasyonlar da etiyolojide rol alabilmektedir. Bu bildiride STS gen delesyonlu bir X'e bağlı iktiyozis olgusu sunulacaktır. Olgu Sunumu On iki yaşında erkek hasta, doğumundan beri vucüt ekstansör yüzlerde cilt kalınlık artışı, pullanma ve cilt kuruluğu şikâyeti ile başvurdu. Aile öyküsünde; annesinin babasında benzer şikâyetlerin, annesinde ise cilt kuruluğunun olduğu öğrenildi. Proband ve dedesi dış merkezde iktiyozis yeni nesli dizileme paneli ile değerlendirilmiş ve panelde hastalık ilişkili patojen varyant saptanılmamıştı. Proband, klinik bulgular ve aile öyküsü göz önüne alınarak STS gen delesyonu açısından mikroarray çalışmasına dahil edildi. Sonuçlar Yapılan mikroarray analizinde, X kromozomunun p22.31 bant bölgesinde STS genini de içeren 1.6 megabazlık hemizigot bir delesyon saptanmıştır. Delesyon intervalinde STS'nin yanı sıra PUDP, VCX, VCX2 ve PNPLA4 genleri de bulunmaktadır. Tartışma X'e bağlı iktiyoz klinik olarak yaygın, koyu kahverengi, poligonal pullar ve genel kuruluk ile karakterize olup bulgular sıklıkta doğumda veya doğumdan kısa süre sonra bulgu vermektedir. Hastalık, bu yönüyle en sık görülen iktiyozis tipi olan iktyozis vulgaris'ten ayırt edilebilmektedir. STS geni X kromozomunu inaktivasyonundan etkilenmemekte olup, hastalık kadınlarda bulgu vermemektedir. Proband ve dedesinde bulgu görülüp, probandın annesinin iktiyozis yönünden normal olması X'e bağlı kalıtım modelini düşündürmektedir. Mevcut olgu örneğinde de görüldüğü üzere X'e bağlı katılımı düşündüren iktiyozis olgularında hastalığın sıklığı ve mutasyon mekanizması da göz önüne alınarak genetik tanı algoritmasında ilk olarak kromozomal mikroarray yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: STS, iktiyozis, mikroarray

P-64 Outcomes Of Whole Exome Sequencing For Novel Phenotypic Features In Retinoic Acid Embryopathy

Aysel Kalaycı Yiğin [1], **Mustafa Tarık Alay** [2], Mehmet Seven [3]

Introduction: Isotretinoin causes up to 35 % of birth defect risk in the event of exposure beyond the second week following conception. These birth defects first described in 1985. After that time, many novel phenotypical features in RA cases were described. However, these findings were mostly based on physical examination and were not evaluated by comprehensive molecular genetic analysis. In this study, we aimed to evaluate the outcomes of whole exome sequencing for novel phenotypic features in retinoic acid embryopathy. Material-Method: In this study, three infants with new phenotypic characteristics, born from pregnant women using retinoic acid, were included. Karyotype, microarray and WES analysis were performed on these babies, respectively. Karyotype analysis was evaluated according to ISCN, microarray and WES analysis according to ACMG criteria. Results: In addition to the findings described in patients with RA embryopathy, 3 cases (Case 1,2, and 3) were detected due to Duane anomaly (DURS), Recurrent epileptic seizures (RES) and asymmetric crying face (ACF), which have not been reported in the literature. The karyotype and microarray analysis results of the cases were normal. In WES analysis, there were no pathogenic/likely pathogenic mutations detected associated with DURS and ACF. However, likely pathogenic heterozygous variant in SCN1A gene (NM_006920.6): c.2854G>T (p. Ala952Ser) de novo which is associated with Dravet syndrome (MIM#607208) were detected in RES patient. Discussion: There were no pathogenic/likely pathogenic variant found associated with DURS and ACF. Therefore, these novel features may be evaluated as a plausible expansion of the phenotype or could be coincidental. However, it needs to get confirmed with more extensive studies. In case of RES syndrome, both clinical evalutation and WES analysis revealed that recurrent seizures refractory to medical theraphy stem from Dravet syndrome. Whole-exome sequencing may be provided an efficacious approach to for novel phenotypic features in retinoic acid embryopathy.

Keywords: Retinoic acid; Isotretinoin; Duane Retraction Syndrome; Asymmetric Crying Face, Next generation sequencing, Seizures, Whole exome sequencing

P-65 Silver Russel ve Menke Hannekam Sendromunun Birlikte Görüldüğü Bir Olgu Sunumu

Mustafa Tarık Alay[1], Aysel Kalaycı[1], Mehmet Seven[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Silver-Russel sendromu (SRS), oldukça nadir görülen kompleks bir hastalık olup, kromozom 7 ve 11'de oluşan metilasyon ve imprinting defektleri sonucu meydana gelir. Sıklığı yaklaşık 1/30.000-100.000 arasındadır. Hastalığın karakteristik bulguları arasında mikrosefali, beslenme bozukluğu, vücut asimetrisi, büyüme-gelişme geriliği, belirgin alın, üçgen yüz, dar çene ve klinodaktili yer almaktadır. Menke Hannekam sendromu (MHS) CREBBP geninin 30 ve 31. ekzonlarında meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan çok nadir bir hastalıktır. Mikrosefali, kısa boy, otistik davranışlar, beslenme güçlüğü, görme ve işitme problemleri, tekrarlayan enfeksiyonlar, epileptik nöbetler, inmemiş testis ve serebral anomaliler hastalığın bulguları arasında yer almaktadır. Olgumuz 18 aylık erkek. Beslenme bozukluğu, sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu büyüme gelişme geriliği ve dismorfik özellikleri ile SRS düşünülmüş, ICR1 bölgesine yönelik metilasyon analizinde hipometilasyon tespit edilerek SRS tanısı konulmuş. Ancak hastada SRS kliniğiyle bire bir örtüşmeyen bulgular saptanması üzerine, hasta yeniden değerlendirilmek ve WES analizi istemiyle GETAM'a refere edildi. Hastanın anne-babası arasında 4. derece kuzen evliliği mevcuttu (G4: P3: A:1). Annede gebelikte ilaç kullanım ve X-ray maruziyet öyküsü bulunmuyordu. Olguda prenatal dönemde USG'de (28 haftalık) büyüme gelişme geriliği tespit edilerek terminasyon önerilmiş, ancak aile kabul etmemiş ve 37 w'da C/S ile dünyaya gelmiş. Doğum boyu: 43 cm (<3p), kilosu: 1720 gr (<3p) ve baş çevresi: 31 cm (<3p) olarak ölçülmüş. Solunum sıkıntısı ve beslenme bozukluğu nedeniyle 1 ay yenidoğan yoğun bakım tedavisi görmüş. Beslenme bozukluğunun devam etmesi nedeniyle 10. haftadan itibaren nazogastrik sonda (NGS) le beslenmiş. 3. aydan itibaren sık sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmeye başlamış. 4 aylıkken inguinal herni nedeniyle opere edilmiş. 6 aylıkken Sepsis geçirmiş. GETAM'a başvurduğunda yapılan fizik muayenesinde; Boy: 66 cm (<3p), kilo:6 kg(<3p) ve baş çevresi: 44 cm (<3p) olarak ölçüldü. Bilateral telekantus, ala nasiler hipoplazik, kulaklar aşağı yerleşimli, dudaklar ince, mikroretrognati, bilateral klinodaktili, proksimal yerleşimli başparmak, asimetrik vücut yapısı, bilateral inmemiş testis, her iki ayak 2. ve 3. parmakları arasında sindaktili tespit edildi. EKO'da minimal sekundum ASD ve 1. derece MY saptandı. Kromozom analizinde sayısal veya yapısal bir anomali görülmedi (46,XY). Tüm ekzom dizi analizinde heterozigot CREBBP(NM_004380.3):c.5048G>A(p.Arg1683His) varyantı tespit edildi. In silico veri tabanlarında ACMG kriterlerine göre CREBBP geni c.5048G>A varyantı patojenik olarak değerlendirilmektedir. CREBBP geninde yer alan ekzon 30 ve 31 mutasyonları "Menke-Hannekam syndrome, Type 1 (#618332)" hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Hastadaki klinik ve laboratuar bulguları birlikte düşünüldüğünde, "Menke-Hannekam Sendromu Type 1 ve SRS tanısıyla uyumlu kabul edildi. Bu durum literatürde daha önce tarif edilmemiş iki sendromun birlikte görüldüğü yeni bir olgu olarak değerlendirilmiştir. SRS ve MHS'nin birlikte görüldüğü bu ilk ve yeni olgu literatüre katkı amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Silver Russel Sendromu, Metilasyon Analizi, Menke Hannekam Sendromu, CREBBP

P-66 Nphp1 Delesyonuna Bağlı Joubert Sendromu: Olgu Sunumu

Mutlu Turan[1], Ahmet Cevdet Ceylan[1], Elif Acar Arslan[2]
1 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Abd
2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji Abd

Giriş: Mikrodizin testi gelişim geriliği, mental gerilik, otizm spektrum bozukluğu ve çoklu konjenital bozukluğu gibi birçok hasta grubunda ilk basamak testi olarak kullanılması önerilmektedir. Olgu: 6 yaşında erkek hasta kliniğimize konuşmasında gecikme, yürümede dengesizlik nedeniyle sevk edildi. 36 haftalık C/S ile 3200 gr olarak doğmuş. Doğum sonrası komplikasyon olmayan hastanın motor basamakları yaşıtları ile uyumluymuş. İlk muayenesinde (3 yaş) ince motor becerilerinde gerilik ve konuşmasında gerilik mevcuttu. 2 kelimelik cümleleri kurmaya yeni başlamıştı. Nörolojik muayenesinde anlamlı bulgu saptanmadı. Aile öyküsünde başka etkilenmiş birey yoktu ancak anne-baba kuzen çocuklarıydı. Kranial MR görüntülenmesinde molar diş görüntüsü saptandı. Hastaya tanı amacıyla CytoSNP-SNP-850K v1.2 BeadChip kullanılarak mikrodizin analizi yapıldı. Mikrodizin analizinde arr[grch38] 2q13(110095298_110222769)x0 127 Kb homozigot delesyon tespit edildi. Tartışma: Joubert sendromunun OMIM'de kayıtlı 40 tipi bulunmaktadır. Delesyonları missense mutasyonlarından daha sık gözlenen NPHP1 genine bağlı olarak gelişen Joubert 4 tipidir. Bu bölgede 4 protein kodlayan genden 2 tanesi OMIM geniydi. Bu bölgede bulunan NPHP1 geni OMIM'de otozomal resesif olarak kalıtılan Joubert syndrome 4 #609583, Nephronophthisis 1 #256100, Senior-Loken syndrome-1 #266900 fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir. Aile çalışmasında da anne ve babada heterozigot delesyon gösterildi. Sonuç: Joubert sendromu genetik olarak çok çeşitli genlere bağlı oluşan bir fenotip olmakla birlikte, genellikle missense mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır. Sunduğumuz vaka delesyona bağlı gelişen en sık Joubert sendromu tipidir. Joubert Sendromu ön tanısıyla başvuran hastalarda mikrodizin analizinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mikrodizin, Joubert sendromu

P-67 Nörogelişimsel Gerilikle Giden Hastalıklarda Lsm1 Aday Geni

Ömer Alpay [1], Gizem Kök Kılıç[1], Esra Işık [2], Ayça Aykut [3], Asude Durmaz[1], Özgür Çoğulu[2], Ferda Özkınay[2], Tahir Atik[2]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Nörogelişimsel hastalıklar çok farklı fenotiplerle ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Alttip ayırımı zor olan bu hastalık grubunda tanıya ulaşılabilmesi için genellikle ters fenotipleme yapılması gerekmektedir. Yeni Nesil Dizileme (NGS), hızlı ve uygun maliyetli yüksek verimli dizilemeye olanak tanır. Bu gerçek göz önüne alındığında, NGS, özellikle nadir hastalıklar için ters fenotipleme için yararlı bir araçtır. Burada nörogelişimsel gerilik nedeniyle kliniğimize başvuran benzer fenotipleri olan 8 ay ve 7 yaşındaki iki kardeş sunuldu. Kardeşlere yapılan duo-WES analizinde filtremelerde olası varyant saptanamadı, hastaların 3 sene sonra yapılan tekrar analizlerinde, homozigot LSM1 c.118A>T (NM_014462.3) missense novel varyantı saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre önemi belirsiz olarak değerlendirilen varyantın ebeveyn segregasyonunda hem anne hem babada varyant heterozigot saptanmıştır. Bu olgu muhtemel yeni tanımlanacak bir OMİM hastalığına katkı sağlamasının yanında, ters fenotiplemenin nadir hastalıkların moleküler patolojisini aydınlatmadaki önemini ve yıllar içinde tanımlanan klinik ile ilişkili yeni genlerin varlığında, genomik verinin tekrar analizinin tanıya katkısının önemini vurgulamak açısından sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nörogelişimsel hastalık LSM1 duo-WES

P-68 A Rare Karyotype Of Mosaic Turner Syndrome And Spontaneous Fertility

Özden Öztürk[1], Tuğba Akın Duman [2], Muhammer Özgür Çevik[3], Haydar Bağış[4]
1 Ankara Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
2 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3 Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
4 Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Turner syndrome (TS) is a genetic disorder that characterized by short stature, cardiac defects and gonadal dysgenesis. This syndrome is caused by complete or partial loss of one X chromosomes. A karyotype of 45,X is seen in approximately %50 of TS patients. 30-40% of TS have a mosaic pattern. Triple X syndrome is characterized by the presence of an additional X chromosome. The clinical findings associated with Triple X commonly includes learning disabilities and tall stature. The extremely rare form of TS mosaicism is 45,X/47,XXX and It is seen 3-4% of patients with TS. A twenty six-year-old woman was referred to us for ovarian failure. She had two children. Elevated follicle stimulating hormone was found in the laboratory tests. Chromosome analysis was planned from peripheral blood. Chromosome analysis result 47,XXX [26]/45,X[24]. Subsequently aneuploidy FISH was performed. 47,XXX[56%]/45X[32%]/46,XX[12%] was found in the FISH analyses. We describe the case of a patient with spontaneus fertility with mosaicism 47,XXX/45,X/46,XX. In conclusion, clinical features of TS are greatly variable.Hereby, karyotype analysis should be done in patients with ovarian failure, even in absence of Turner syndrome clinical suspicion. This chromosomal anomaly with a history of ovarian failure in our patient will contribute of the literature.

Keywords: Monosomy X, Mosaicism, Triple X, Turner syndrome.

P-69 Rekürren Fetal Anomalilerle Giden Gebelik Öyküsü Olan Bir Ailede Prenatal Wes Testi Ile Arthrogryposis Multiplex Congenita 6 Tanısı Alan Bir Fetal Olgu

Özlem Anlaş[1], Fırat Ökmen[2]
1 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Adana
2 Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.b.d, Perinatoloji B.d, Adana

Giriş ve amaç: NEB (NEBULIN) geni 2q23.3 kromozomal bölgesinde yerleşik bir gendir. Genin ürünü olan nebulin proteini, kas hücre iskelet matriksinin önemli bir bileşenidir. NEB genindeki homozigot mutasyonlar otozomal resesif kalıtılan Arthrogryposis multiplex congenita 6 (MIM: 619334) ve Nemaline myopathy 2, autosomal recessive (MIM: 256030) fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir. Olgu: Tıbbi genetik polikliniğimize başvuran 27 yaşında 17 haftalık gebelikle başvuran hasta. Fetal USG'de kistik higroma ve fetal hidrops saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın ilk gebeliğinde de aynı bulgularla 7 aylık doğup ex olan bir bebek öyküsü mevcut. (G2P0A1). Hastanın eşi ile arasında 1.kuzen akraba evliliği mevcut. Fetal anomaliler nedeniyle aileye prenatal tanı önerildi. 1.kuzen akrabalığı ve tekrarlayan USG bulguları nedeniyle otozomal resesif geçişli bir hastalık olabileceği ve bu nedenle WES (Whole Exom Sequencing) çalışılması gerekebileceği anlatıldı. Terminasyon planlanırsa kordon kanı alınması önerildi. Yöntem: Amniyosentezden QF-PCR ile hızlı anöploidi taraması ve kromozom analizi çalışıldı. Kordon kanından WES çalışıldı. Bulgular: Amniyosentez materyalinden yapılan QF PCR ve kromozom analizi sonucu normal saptandı. Kordon kanından çalışılan WES sonucunda NEB (NEBULIN) geninde (NM_004543.5) c.2181delA (p.Ala728Glnfs*44) homozigot mutasyonu saptandı. Saptanan mutasyon daha önce bildirilmemiş de novo mutasyondur. Çerçeve kaymasına neden olarak NEB geninde erken stop kodonu oluşturmaktadır. ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan segregasyon çalışmasında anne ve babada aynı mutasyon heterozigot formda tespit edilmiştir. Fetusta saptanan kistik higroma ve generalize ödem bulguları nedeniyle mutasyonun fetusta Arthrogryposis multiplex congenita 6 kliniğine yol açtığı düşünülmüştür. Aileye sonuç ve genetik danışma verilmiştir. Sonraki gebelikler için PGT (Preimplantasyon Genetik Tanı) önerilmiştir. Tartışma ve Sonuç: Arthrogryposis multiplex congenita 6 (AMC6) semptomları intrauterin dönemde başlayan, otozomal resesif geçişli ağır bir kas hastalığıdır. Genellikle gebelikte polihidramnios ve azalmış fetal hareketlerle seyretmektedir. Etkilenen fatuslarda konjenital eklem kontraktürleri, dismorfik yüz özellikleri, kenetlenmiş eller, pes ekinovarus, distal iskelet anomalileri, fetal hidrops ile generalize ödem saptanır. Genellikle gebelikler anormalliklerin ultrasonla saptanmasından sonra intrauterin fetal kayıp ile sonuçlanır. Doğuma ulaşan hastalarda spontan hareketlerin olmaması, solunum yetmezliği, artrogripoz, multipl pteryji ve ciddi hipotoni gözlenmektedir. İskelet kası diferansiasyonu oluşmamıştır ve amiyoplazi gözlenir. Doğuma ulaşan hastalar genellikle bebeklik döneminde kaybedilir. Bu olgu ile günümüzde dismorfik hastalara tanı koymada yaygın olarak kullanılan WES testinin prenatal dönemde de kullanılmasının önemi vurgulanmak istenmiştir. Özellikle akraba evliliği olan ve ultrason anomalileri saptanan fetuslardan WES çalışması planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Arthrogryposis Multiplex Congenita 6 NEB Geni

P-70 Col2A1 Geninde Novel Mutasyon Saptanan Bir Adolesan Spondiloepifizyel Displazi Konjenita Olgusu

Özlem Anlaş[1], Emine Demet Akbaş[2]
1 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Adana
2 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.b.d, Çocuk Endokrinoloji B.d., Adana

Giriş ve amaç: Spondiloepifizyel displazi (SED) konjenita nadir görülen (1/100000) otozomal dominant kalıtılan, göz ve işitme anormalliklerinin de eşlik ettiği bir iskelet displazisidir. Bulgular intrauterin dönemde başlamakta, iskelet sistemi ve eklemlerde malformasyonlara neden olmaktadır. Burada ileri yaşta tanı alan bir olgu sunulmaktadır. Yöntem: Periferik kandan izole edilen DNA'dan COL2A1 geni dizi analizi çalışılmıştır. Olgu: 15 yaş kız hasta sendromik görünüm nedeniyle çocuk endokrinden polikliniğimize yönlendirildi. Hastamız aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın 6. çocuğuydu. Pedigri analizi yapıldığında ailenin diğer çocuklarının sağlıklı olduğu ve ailede başka etkilenmiş birey olmadığı tespit edildi. Fizik muayenede sendromik kısa boy, malar hipoplazi, belirgin burun, dolgun dudaklar, ileri derecede miyopi, kısa boyun ve gövde, pectus carinatum, skolyoz ve lomber lordozun belirginleştiği saptandı. Torakal MR'da T4 ve T10 vertebralar üçgen vertebra şeklinde tespit edildi. Torakolomber BT'de T3,T5 ve T6 vertebralar üçgen vertebra şeklinde, T11, T12 ve L1 vertebralar kama vertebra görünümünde saptandı. Direk grafide ise skolyoz ve lomber lordozda artış, vertebra korpuslarında düzensizlik, torakal vertebralarda platispondili, femur boynunda ossifikasyon defekti, epifizlerde düzensizlik ve varus deformitesi, liak kemiklerde kraniokaudal boyutlarda kısalık, asetabulum gelişiminde gerilik ve düzensizlik, diz eklemlerinde ve el bilek SED Konjenita ile uyumlu bulundu ve hastalıktan sorumlu COL2A1 geni dizi çalışıldı. COL2A1 geninde heterozigot c.2095G>T (p.Gly699Cys) varyantı saptandı. c.2095G>T mutasyonu daha önce bildirilmemiş novel mutasyondur ve ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. Tartışma ve sonuç: İskelet displazileri yaşamın erken dönemlerinde, hatta intrauterin dönemde, başlayan ve yavaş lineer büyüme gösteren sendromlardır. SED ilk kez Spranger ve Wiedeman tarafından 1966 yılında vertebra ve jukstatrunkal epifizleri etkileyen bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. SED tarda ve SED konjenita olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. SED tarda X' bağlı kalıtılmaktadır. SED konjenita ise otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir ve COL2A1 genindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır. COL2A1 tip II kollajen üretiminden sorumlu bir gendir. Tip II kollajen kemiklerde, kıkırdakta ve gözde vitröz humörde bulunmaktadır. SED konjenita intrauterin dönemde başlamakta ve genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde tanı konabilmektedir. Vertebra, pelvis ve diz eklemleri özellikle etkilenmektedir. Etkilenmiş hastalarda disproporsiyone boy kısalığı görülmektedir. Baş çevresi, el ve ayak uzunlukları genellikle normal olup lomber lordozda artış, kifoz veya skolyoz hastalarda beklenen bulgulardır. Hastaların çoğunda ileri derecede miyopi görülmekle beraber vitreoretinal dejenerasyon ve retina dekolmanı gibi göz bulguları da beklenmektedir. Boy kısalığı etiyolojisinin araşıtılmasında iskelet displazileri üzerinde durulması gereken önemli bir başlık olup doğru tanı diğer sistem muayeneleri için hastaların ilgili kliniklere yönlendirilmesi açısından da önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Spondiloepifizyel Displazi Konjenita Novel mutasyon

P-71 Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalilerinde (Cakut) Hnf1B Gen Analizi Sonuçları

Özlem Öz[1], Aylin Gençler[2]
1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Giriş: Konjenital böbrek ve idrar yollarının anomalileri (CAKUT) çocuklarda kronik böbrek hastalığının en önemli nedenini oluşturmaktadır. CAKUT morfogenezdeki kusurlardan kaynaklanan çok çeşitli yapısal malformasyonlarını ifade eder. CAKUT, renal agenezi, renal hipodisplazi, multikistik displastik böbrek, hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, megaüreter, dubleks üreter, posterior üretral valv ve vezikoüreteral reflü (VUR) konularını kapsar. Sıklığı ve morbiditesi nispeten yüksektir. Genetik mutasyonlar vakaların en fazla %20-39'sinden sorumludur. Materyal metod: Çocuk nefroloji polikliniğinde CAKUT tanısıyla takip edilen 38 çocuk hastadan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik bölümünde dizi analizi yöntemi ile HNF1B geni çalışıldı. Analiz sonuçlarından elde edilen tüm veriler ACMG kılavuzuna göre skorlandı. Bulgular: Hastalardan sadece birinde HNF1B geninde homozigot c.809 G>C (p.R270T) genomik değişimi tespit edildi. Hastalıkla ilişkili varyant tespit edilen hastanın anne ve babasına yapılan segregasyon analizinde aynı varyantı heterozigot olarak taşıdıkları gözlendi. Tartışma: CAKUT tanısı bulunan hastalarda, klinik bulgular eşliğinde moleküler genetik analizlerin yapılması hastalığın patogenezindeki yolakları aydınlatması açısından önem arz etmektedir. Etkilenen bireylerde hastalıktan sorumlu genomik değişimlerin tespit edilerek aile üyelerine segregasyon analizlerinin yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Üriner anomaliler, hidronefroz, CAKUT, HNF1B

P-72 Boy Kısalığının Nadir Bir Sebebi; Acan Mutasyonu ve Büyüme Hormonu Tedavisi

Gülay Karagüzel[1], Alper Han Çebi[2], Aysel Yıldız Boyraz[1], Emine Ayça Cimbek[1], Mehmet Gökcü[2], Ayberk Türkyılmaz[2]
1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji B.d.
2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.d.

Giriş: Agrekan proteinini kodlayan ACAN geni kromozom 15q26'da lokalizedir ve 19 ekzondan oluşur. Agrekan, büyüme plağı, eklem kıkırdağı ve intervertebral diskin yapısında bulunan önemli bir proteoglikan bileşenidir. Burada ACAN mutasyonu saptanan ve büyüme hormon tedavisi alan bir olgu sunulmuştur. Olgu: Antenatal ultrasonografide ekstremitelerde kısalık saptanması nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen 1.5 yaşındaki erkek hastanın, doğum boyunun 47 cm, anne boyunun 159 cm, baba boyunun 150 cm olduğu ve aralarında akrabalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; ağırlığı 11.2kg (25-50.p), boyu 73cm (<3.p), boy SDS -2.0 ve mezomeli vardı. Hemogram, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal, anti doku transglutaminaz antikoru negatifti. Kemik yaşı takvim yaşına göre ileriydi. Erken dönemde büyüme hızı normal olmasına karşın izlemde yetersizliği olan hastaya büyüme hormonu uyarı testi yapıldı ve pik yanıt büyüme hormonu 11.6 ng/dl saptandı. Boy kısalığının genetik etiyolojisine yönelik SHOX ve FGFR3 mutasyonları negatif saptandı. NextSeq550 (illumina) analizinde ACAN geninde heterozigot mutasyon saptandı ve aynı mutasyon babada da vardı. Takvim yaşı 12.5, kemik yaşı 13.5, ağırlığı 42.5 kg (85. p), boyu 137.5 cm (<3. p), boy SDS -2.34 iken somatropin ve letrozol tedavileri başlandı. Tedavinin birinci yılında boyu 148 cm, boy SDS -1.92, büyüme hızı 10.5cm/yıl ve SDS +1.23 olup izleme devam edilmektedir. Sonuç: Agrekanopatiler genetik boy kısalığının nadir sebeplerinden birisidir. ACAN mutasyonu kemik yaşının hızlı ilerlemesine ve boy kısalığına neden olur. ACAN mutasyonlu olgularda büyüme hormonu ve aromataz inhibitörü tedavilerinden fayda sağlandığı bildirilmiştir. Olgumuzda da büyüme hormonu eksikliği olmamasına karşın daha iyi bir nihai boya ulaşmak için büyüme hormonu ve aromataz inhibitörü tedavilesi başlanmış ve iyi yanıt alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: kısa boy, ACAN, büyüme hormonu

,

P-73 Prematür Ovaryen Yetmezlik (Poy) Tanılı Olguda Nadir Bir Durum; Endometrial Hiperplazi ve Olgunun Yönetiminde Genetik Analizin Rolü

Ramazan Erda Pay[1], Sezin Ertürk Aksakal[1], **Tülay Tos** [2], Arslan Bayram[2], Yaprak Üstün[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Servisi

Amaç : Prematür ovaryen yetmezlik (POY) genellikle kadınların 40 yaşından önce, 4 aydan daha uzun süre, over fonksiyonlarında yetersizlik ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum kadınların %0,3-1'ini etkilemektedir. POY, otoimmunite, viral enfeksiyonlar, genetik sendromlar gibi pek çok farklı nedene bağlı olarak oluşabilir. Ancak, POY olgularının çoğu idiopatiktir. Amenore ile başvuran kadınlarda yapılan karyotip incelemesinde, yapısal ya da sayısal kromozom anomalileri saptanmıştır. Bu sonuç, POY'lu olgularda karyotip tayininin önemini göstermektedir. Prematür ovaryen yetmezlik olgularında, kromozom anomalisi oranı, ülkemiz için %22,7 ile %25 arasında bildirilmiştir. Bu kromozom anomalilerinin %50-80 kadarı X kromozom anöploidileri ve yeniden düzenlenmeleridir. Bu çalışmada, polikliniğimizde takip edilmiş POY tanısı almış bir olgunun klinik, biyokimyasal ve genetik analiz sonuçları ile POY yönetiminde genetik analizin sunacağı katkısını incelemeyi amaçladık. Yöntem : 38 yaşında, gravida 1 parite 1, sezaryenle doğum öyküsü olan 3 yıl öncesinde POY tanısı alan hastanın poliklinik izlemleri, hormon değerleri, görüntüleme sonuçları ve Genetik analiz sonuçları hastane bilgi sisteminden tarandı. (Tablo 1) Bulgular : Tablo 1 de sunulmuştur. Sonuç : Tanı, tedavi ve hasta yönetimi multidisipliner bir anlayış gerektiren POY ' a yönelik güncel çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmaların birçoğu da etyolojiye yönelik ve genetik analize yönelik çalışmalardır. Bizim sunduğumuz olguda, POY tanısı sonrası östrojen hakimiyetinin azalmış dönemde, hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmamasına rağmen olguda endometrial hiperplazi gelişmiş olması POY takibinin önemini vurgulamaktadır. POY tanısı sonrası karyotip analizi, daha çok X kromozomu kaynaklı Frajil X ve Turner sendromuna odaklanmış olsa da, olguda sunulduğu gibi nadir durumlarda, Yeni Nesil Dizileme (NGS) tekniğinin kullanılması da POY tanı ve yönetimine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çok merkezli daha fazla hasta verili çalışmaların POY tanı ve yönetimine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematür Ovaryen Yetmezlik (POY) , Endometrial Hiperplazi , Karyotip analizi

Bulgular : Tablo 1 de sunulmuştur.

Tablo 1. Olgunun klinik izlem, biyokimyasal tetkik ve genetik analiz sonuçları

Tarih	Başvuru Nedeni	USG Bulgular	Biyokimyasal,Genetik Parametreler	Tanı Tedavi
2012	Adet düzensizliği	Uterus, Endometrium, Overler Doğal	FSH (mIU/mL) : 6,25 E2 (pg/ml) : 126	Takip
2014	Adet düzensizliği	Uterus, Endometrium, Overler Doğal	FSH (mIU/mL) : 6,41 E2 (pg/ml) : 110	Takip
2015	Adet düzensizliği	Uterus, Endometrium, Overler Doğal	FSH (mIU/mL) : 7,1 E2 (pg/ml) : 143	Hasta OKS kullanımı önerilmiş, VKI yüksekliği ve Sigara kullanım risk durumları nedeniyle hasta kabul etmemiş
2019	Adet görememe	Uterus, Endometrium, Overler Doğal	FSH (mIU/mL) : 66,13 E2 (pg/ml) : 36	POY tanısı ile Genetik konsultasyonu istenmiş
2020	Adet görememe	-	Karyotip , 46,XX Frajil X taraması Negatif	Genetik danışmanlık verilmiş
2020	Adet görememe süreci sonrası son 10 gündür Yoğun Kanama	Uterus Doğal Endometrium 12 mm, sol over 33*26 mm anekoik kist,	FSH (mIU/mL) : 27,3 E2 (pg/ml) : 5,1	P/C kararı, Atipisiz hiperplazi sonucu, 3 ay Progestin Tedavisi,

Gen (Transkript)	**Varyant**	**Yerleşim**	**Zigosite**	**Hastalık**	**Kalıtım**	**Sınıflama***
PMS2 (NM_000535.7)	c.1999G>A p.Glu667Lys chr7:6026397	Ekzon 11/15	Heterozigot	Mismatch repair cancer syndrome 4	Otozomal Resesif	Önemi Belirsiz
Gen (Transkript)	**Varyant**	**Yerleşim**	**Zigosite**	**Hastalık**	**Kalıtım**	**Sınıflama***
PRKN (NM_004562.3)	c.1126del p.Glu376SerfsTer59 Chr6:161807867	Ekzon 10/12	Heterozigot	Ovarian cancer, somatic	-	Muhtemel Patojenik

P-74 Flt-3 Itd Cut-Off Değeri Aml Hastalarında Genetik Risk Belirlemede Hala Önemli Mi?

Samet Yaman[1], Taha Bahsi[2], Fevzi Altuntaş[1]
1 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
2 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş: Akut Miyeloid Lösemi (AML), tekrarlayan genetik anormallikler ile ortaya çıkan heterojen hematolojik klonal malignitedir. (1) Hastalığın tedavisinde kemoterapiden sonra allojenik kök hücre nakli (AKHN) önemli bir yer tutmaktadır. AKHN kararında en önemli belirleyici genetik risk faktörüdür. (2) Biz burada NPM ve FLT-3 ITD pozitif AKHN yapılmadan tedavi ettiğimiz olgumuzu değişen genetik risk sınıflamasında tartışacağız. Olgu: Eşlik eden diyabetes mellitusu ve hipertansiyonu olan 56 yaşında kadın hasta kliniğimize halsizlik şikayeti ile başvurdu. Yapılan değerlendirme sonucunda AML-M4 tanısı alan hastaya 3+7 (idarubusin+ ARA- C) kemoterapi protokolü başlandı. Genetik risk sınıflaması yapılan hastanın NPM ve FLT-3 ITD pozitif saptandı. FLT-3 ITD alel yükü hesaplanan hastanın sonucu 0,25 olarak saptandı. Hastanın tedavisine midostaurin eklendi. 4 kür konsolidasdyon tedavisi (HIDAC) verilen hastada minimal kalıntı hastalık negatif saptandı. Toplamda 6 kez profilaktik intratekal tedavisi verilen hasta takibe alındı ve remisyonda izlenmektedir. Tartışma ve Sonuç: AML tedavisinde genetik risk değerlendirme en önemli belirteç olarak yerini korumaktadır. ELN 2017 genetik risk değerlendirmesinde NPM pozitif hastalarda FLT-3 ITD alel yükü 0,5 in altında saptanması durumunda iyi risk kategorisinde yer alırken ELN 2022 sınıflamasında ise orta risk kategoride yerini almıştır. (1-3) Bizim hastamız ise hastalığının 20.ayında AKHN olmadan remisyonda takibini sürdürmektedir. FLT-3 ITD cut off değeri hedefe yönelik tedavilerin arttığı günümüzde tekrar sınıflamada yerini değiştirecek mi?

Anahtar Kelimeler: AML, FLT-3 ITD, NPM, genetik anomali

P-75 Non-Mozaik Idic(Y)(P11?) Olgusu ile Diğer Cinsiyet Gelişim Ve Reprodüktif Bozuklukların Klinik Tanımlanmasında Konvansiyonel ve Moleküler Sitogenetiğin Önemi

Saniye Dereli[1], Senem Şentürk[1], Zerda Öztemel[1], Müge Doğangüneş[1], Cemal Oktay Özdeş[1], Yasemin Dal[1], Nurcan Beyazıt[2], Diclehan Oral[3], Onur Dede[4], Edip Ünal[5], Kamuran Bircan[6], Selahaddin Tekeş[7], **Altuğ Koç**[1], Filiz Bal[1]

1 Gentan Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd
3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Abd
4 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Abd
5 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd.
6 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Abd.
7 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd.

Giriş ve Amaç: Kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişimlerin reprodüktif ve cinsiyet gelişiminde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu sayısal ve yapısal değişimler, gametogenez ve fetal gelişimde mayotik ve mitotik hatalar sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca mekanizmaları açıklanan ilgili aberasyonların açıklanamayan infertilite ve cinsiyet gelişim bozukluğuna (CGB) sebep olduğu görülmektedir. Özellikle, cinsiyet kromozomlarındaki aberasyonların (CKA) reprodüktif ve cinsiyet gelişim bozukluklarına neden olduğu; ve spesifik sendromları (Turner ve Klinefelter gibi) olduğu bildirilmiştir. Biz de, reprodüktif ve cinsiyet gelişim bozuklukları öyküsü olan 7 olgumuzda sayısal ve yapısal kromozomal aberasyonların belirtilen klinik tabloların gelişmesindeki etkisini değerlendirmeyi hedefledik. Materyal ve Metod: GENTAN Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne ulaşan farklı endikasyonlara sahip pediatrik ve yetişkin 7 olguya ait periferik kan örneklerinden, konvansiyonel ve moleküler sitogenetik (FISH) yöntem ile sayısal ve yapısal kromozomal aberasyon tespit edilmiştir. Bulgular: GENTAN Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi' ne reprodüktif ve CGB ile gönderilen pediatrik ve yetişkin 7 olgunun, 5'i erkek ve 2'si kadın olgulardan oluşmaktadır. Bu olguların yaş ortalaması 19,57 dir. Ayrıca bu olguların 2'si Turner Sendromu, 2'si infertilite geri kalan üç olgu sırası ile azospermi, Klinefelter Sendromu ve gelişim geriliği kliniğini göstermektedir (Tablo 1). Sonuç ve Tartışma: Kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişimler genlerin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiledikleri için bireylerde reprodüktif ve cinsiyet gelişim bozukları kliniğine neden olduğu bildirilmiştir. Belirtilen klinik tablolara sahip hastalarda özellikle CKA'ların etkili olması ve; olgu grubumuzdaki hastalarda da CKA'ların yüksek oranda olması literatür ile uyumluluk göstermektedir. #Olgu1'de idic(Y) kromozomunun, paternal spermatogenez mayoz II hatası sonucu meydana geldiği ve SRY genini içerdiği bilinmektedir. Ayrıca idic(Y) azospermi ve oligospermiye sebep olmaktadır. Bizim olgumuzda da idic(Y) kromozomunun SRY geni açısından pozitif olduğu bilinmekle birlikte bu durumun infertilitenin gelişmesinde ve ilerleyen süreçte yardımcı üreme tekniklerinin seçilmesi konusunda bilgi verici özelliği göz ardı edilemez niteliktedir. #Olgu2'de Y kromozom kaybının (LOY), genç erişkinlerde infertiliteye sebep olması, olgumuzun kliniğini açıklar niteliktedir. #Olgu3'teki nadir görülen mozaik durumun, spermatogenez sürecindeki hatalar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hatalar sonucunda oligospermi ve azospermi gelişebileceği, yine olgumuzun kliniği ile uyumludur. #Olgu4'te klinefelter ile uyumlu karyotip saptanmıştır. İlgili karyotipte ilave X kromozomu, germ hücre dejenerasyonuna sebep olduğu için erkek infertilitesinin en sık genetik sebebi olarak bilinmektedir. Turner sendromu (TS) şüphesiyle gelen #olgu5 ve #olgu6'da sırasıyla marker ve i(X) kromozomu saptanmıştır. TS'de marker kromozomun oluşum mekanizmasının U-tipi

olduğu ve cinsiyet kromozomundan köken aldığı bilinmektedir. Ayrıca, X kökenli marker kromozomların genellikle ring yapıda olması ve X inaktivasyon merkezinin (XIC) fonksiyon kaybıyla meydana gelmesi dikkat çekici bir durumdur. Bizim olgumuzda (#olgu5) ise ring yapıda olan marker kromozomun X kromozomundan köken aldığı tespit edilmiş olup bu durum literatürle uyumlu görülmüştür. #Olgu6'daki i(X)'in, postzigotik ve mayotik hücre bölünme hatalarından meydana geldiğini düşünmekteyiz. Olgulardaki bu yapısal değişimlerin TS ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Ulaştığımız veriler doğrultusunda, #olgu7'de saptanan t(5;15)(q10;q10)'ın literatürde ilk kez tanımlandığı, farklı kırık noktalarına sahip hastalarda ise t(5;15)'in reprodüktif başarısızlıkla ilişkilendirildiği gözlenmiştir. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, konvansiyonel ve moleküler sitogenetik ile saptanabilen kromozomal aberasyonların CGB ve infertil klinik tablonun gelişiminde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sitogenetik, idic(Y), cinsiyet gelişim bozukluğu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, azospermi

Olgu no:	Cinsiyet/Yaş	Moleküler veya konvansiyonel sitogenetik sonucu	Genel klinik özellikleri	Literatür
Olgu 1	E/15	ish X(SHOX,DXZ1)x1,del(Y)(p11.32)(SHOX-)(DYZ1x2)[75]	GG, boy kısalığı	Si et al., 2017 *Spermatogenez başarısızlığı, SRY+,SHOX-
Olgu 2	E/19	mos 45,X[8]/46,XY[32]	Erkek infertilitesi, testikler fonksiyon bozukluğu	Fukami et al (2022) Genç erkeklerde infertilite
Olgu 3	E/31	mos46,XX[10]/46,XY[40]	Azospermi	Yıldırım , et al (2019). Azospermi ile uyumludur.
Olgu 4	E/26	47,XXY[20]	Klinefelter	Keskin, et al (2016). Klinefelter sendromu ile uyumludur
Olgu 5	K/3	mos 45,X[40]/46,X,+mar[10] marker r(X)	Turner Sendromu	Gürsoy et al., 2017 *Klasik TS fenotipi

Olgu 6	K/11	46,X,i(X)(q10)[20]	Turner Sendromu	Çetin et al., 2011 ve Akbas et al., 2012 *Klasik TS fenotipi
Olgu 7	E/32	46,XY,t(5;15)(q10;q10)[20]	İnfertilite	Neri et al 1983 *Reprodüktif başarısızlık

P-76 Use Of Targeted Next-Generation Sequencing Approach To Investigate Genetic Etiology In Polycystic Kidney Patients

Selma Demir[1], Engin Atlı [1], Hazal Sezginer Güner[1], Ceyhan Ünlü[1], Sinem Yalçıntepe[1], Hakan Gürkan [1]
1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Introduction: Polycystic kidney disease (PKD) is a group of monogenic disorders that result in the development of renal cysts. The morbidity associated with the most common forms of the disease, autosomal dominant PKD (ADPKD) and autosomal recessive PKD (ARPKD) may be seen from newborns to adults. Polycystic kidney disease (PKD) is a genetically and clinically heterogeneous condition. In recent years, an increasing number of genes have been associated with PKD. Materials and Methods: In the current study we aimed to represent our genetic analysis results including 18 patients who underwent genetic testing in Trakya University Hospital, Genetic Diseases Evulation Center due to the presence of renal cycts. Genomic DNA samples were isolated from the peripheral blood of patients between January 2018- November 2021. Libraries including the target genes were prepared using Qiaseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Hilden, Germany) and sequenced with NextSeq-550-Illumina system. Variant analysis was performed using Qiagen Clinical Insight, visual analysis of the amplicons were performed wit Igv. Final isterpreation of variants i were done considering the ACMG 2015 guidelines. Results: Pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants were defined in 12 out of 18 patients. These P/LP variants were located in the PKD1 (5 patients), PKHD1 (4 patients) and PKD2 genes (3 patients). Discussion: Eighty-five per cent of autosomal dominant PKD is caused by the mutations in the PKD1 gene on the 16th chromosome and 15% are caused by the mutations in the PKD2 gene on the 4th chromosome. Our patient population reflects the importance of the analysis of these genes in PKD patients, followed by the PKHD1 gene, which is responsible from the autosomal recessive PKD.

Keywords: PKD, PKD1, PKD2, PKHD

P-77 Snijders Blok-Campeau Syndrome: Chd3 Geninde İki Olguda İki Yeni Varyant

Sena Çetin[1], Mustafa Güneş[1], Arzu Guliyeva[2], Filiz Özen[1], Elif Yılmaz Güleç[2]
1 İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği
2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Kromodomain Helikaz DNA bağlayıcı (CHD) protein ailesi, beyin gelişimi için çok önemli olan ATP bağımlı kromatin yeniden modelleme proteinlerinin önemli bir sınıfını oluşturur. 17. kromozomda bulunan CHD3 geni (MIM: 602120) 45 ekzon ve 2000 amino asitlik bir protein ile bu ailenin önemli bir üyesidir. Bu gen üzerindeki değişiklikler otozomal dominant kalıtımlı nörogelişimsel bir bozukluk olan Snijders Blok-Campeau sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Aralarında akrabalık olmayan iki farklı ailenin yaşayan ikinci çocukları 4 yaş ve 11 yaş iki erkek olgu tarafımıza nöromotor gelişim geriliği nedeni ile yönlendirildi. Miadında, doğum ağırlıkları haftasına göre normal olarak doğan hastaların gelişim basamaklarını geriden takip ettikleri, sırasıyla 18 ve 20 aylıkken yürüdükleri öğrenildi ve yapılan muayenelerinde sadece basit kelimeleri belirsiz bir şekilde söyledikleri görüldü. 4 yaş olgumuzun postnatal muayenesinde bilateral kriptorşidizm, ventriküler septal defekt (VSD) ve skrotal hipoplazi saptanmış olup iki kez orşiopeksi uygulanmış olan hasta, çocuk kardiyoloji ve çocuk endokrin takibindeydi. 11 yaş olgumuz 3 yaşında otizm, 7 yaşında epilepsi tanıları almış olup obezite nedeni ile çocuk endokrin tarafından takip altındaydı. Olgularımızın ortak fenotipik özellikleri arasında belirgin alın, hipertelorizm, hafif strabismus, silik kaş yapısı, geniş burun köprüsü ve kemeri, kısa kolumella, uzun ve geniş burun ucu, silik filtrum, retrognati ve öne rotasyone kulak yapısı ile az derece hipotoni ön plana çıkmaktaydı. Entelektüel gerilik olarak değerlendirilen olgulara yapılan kromozom analizleri 46, XY olarak sonuçlandı. 4 yaş olgudan istenen klinik ekzom dizileme analizi (CES) sonucunda CHD3 geninde heterozigot c.1076-2A>G splice_acceptor_-2 varyantı saptandı. 11 yaş olguya Frajil X, Prader Willi ve benzeri sendromlar ön tanıları ile istenen FMR1 tekrar sayısı 46, SNRPN geni metilasyon analizi ve moleküler karyotipleme çalışması normal olarak sonuçlandı. CES sonucunda CHD3 geninde heterozigot c.5344_5345del p.(Trp1782Alafs*3) varyantı tespit edildi. Hastaların kliniklerinin örtüşmesi nedeni ile iki olguya da Snijders Blok-Campeau sendromu tanısı kondu. CHD3 genindeki de novo değişiklikler sonucu ortaya çıkan Snijders Blok-Campeau sendromu oldukça nadir görülen ve farklı sendromlarla karışabilen bir tek gen hastalığıdır. Olgularımız, bulunan varyantların ilk kez tanımlanmış olması ve CHD3 geninde literatürde bilinen ikinci splicing ve üçüncü frameshift değişikliği olması ile daha da nadir vakalar olma özelliklerini taşımaktadırlar. Literatürdeki olgularla karşılaştırarak irdeledik.

Anahtar Kelimeler: Snijders Blok-Campeau sendromu, CHD3

P-78 Konjenital Kalp Hastalığının Nkx2-5 Gen Varyantları Ile Ilişkisi

Bilgen Bilge Geçkinli[1,1], **Şenol Demir**[1,1], Gözde Girgin[2,2], Ayberk Türkyılmaz[3,3], Figen Akalın[4,4], Ahmet Arman[1,1]

1 [1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye
2 [2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ad, İstanbul, Türkiye
3 [3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye
4 [4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Ad, İstanbul, Türkiye

Konjenital kalp hastalığı (KKH), doğumsal anomalilerin en sık görülen şeklidir. Yenidoğanda yaklaşık %1 sıklıktadır ve doğumsal anomaliler içinde çocuk ölümlerinin en sık sebebidir. KKH etyolojisi çoğu vakada tam belirlenememiştir. Embriyogenezde anormal kalp gelişimindeki biyolojik süreç heterojen ve komplekstir, hem çevresel ve hem de genetik risk faktörlerini içerdiği düşünülmektedir. Bu çalışmada KKHda moleküler etiyolojiyi aydınlatmak için NKX2-5 genindeki varyantların DNA dizi analizi ile saptanması hedeflenmiştir. Çalışmamızda KKH tanısı alan 80 hasta ve 50 kontrol grubu incelenmiştir. Kromozom anomalisi, Digeorge sendromu ve multipl konjenital anomalileri olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalarda ventriküler septal defekt (VSD) %23, atrial septal defekt (ASD) %20, Fallot tetralojisi (TOF) %11, atrioventriküler septal defekt, pulmoner atrezi ve aort quarktasyonu %10 oranında mevcuttu. Sırasıyla ASD ve patent foramen ovale saptanan hastalarda missense tanımlı heterozigot p.C270Y ve p.R161P varyantları saptandı. p.C270Y olası benign, VUS (Variant of unknown significance) ve p.R161P KKH'nın eşlik edebileceği konjenital hipotiroidi ile ilişkili patojenik varyant olarak tanımlıdır. Segregasyon analizi için yapılan ebeveyn taramasında taşıyıcılık saptanmıştır. Türk toplumunda KKH patogenezinde varyantların saptanması, dünya çapında bu zamana kadar tespit edilen varyantlar ile kıyaslanması ile etnik kökene göre varyant farklılığının etkisi belirlenebilecektir. Böylelikle KKH tedavisine yönelik çalışmaların ilerlemesine katkı sağlanarak morbidite ve mortalite azalacaktır.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Kodu: SAG-B -070317- 0085

Anahtar Kelimeler: Konjenital kalp hastalığı, NKX2-5 geni, kardiyak transkripsiyon faktörü

P-79 Non-Invaziv Prenatal Test ve Mozaik Trizomi 9: Olgu Sunumu

Ayşe Seçil Özban[1], Evren Ceylan [2], Altuğ Koç[3], Jeong Su Choi[4], **Serkan Kurtgöz**[5]
1 Denizli Özel Sağlık Hastanesi
2 İlk Nefes Doğuma Hazırlık ve Danışmanlık Merkezi
3 Gentan Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
4 Gc Genome Corporation
5 Genviamed Laboratuvar Hizmetleri Tic. Ltd. Şti.

Trizomi 9, nörogelişimsel gecikme ve büyüme geriliği ile birlikte multiple yapısal anomalilerle karakterize, nadir görülen bir kromozomal anomalidir. Vakaların çoğu birinci trimesterde abortus ile sonlanmaktadır. Mozaik Trizomi 9 olgularının ise ikinci-üçüncü trimestere ulaştığı ve vakaların bir kısmına post-natal dönemde tanı konulduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, non-invaziv prenatal testte (NİPT) trizomi 9 risk artışı raporlanan ve yapılan prenatal kromozom analizinde mozaik trizomi 9 saptanan olgu sunulacaktır. Gebelik takiplerinde fetal USG'de fetal anomali bulgusu saptanmayan ancak ileri maternal yaş (40 yaş) nedeniyle NİPT yöntemini tercih eden anne adayından, bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan sonra, Roche cfDNA tüpüne 9 ml venöz kan örneği alınmıştır. Tüm genom masif paralel dizileme yöntemine dayalı G-NIPT marka NİPT testi için, kan örneği Güney Kore kökenli GC Genome Laboratuvarına gönderilmiştir. G-NIPT testi sonucunda Trizomi 9 risk artışı saptanması üzerine, 17. gebelik haftasında amniyon sıvısından kromozom analizi yapılmış ve trizomi 9 mosaisizmi (47,…,+9(6)/46,…(26)) saptanmıştır. Sonuç ile ilgili genetik danışma verilen ailenin gebeliğin terminasyonu kararı alması üzerine gebeliğin 21. haftasında gebelik sonlandırımıştır. Fetüsün post mortem incelemesinde dismorfik bulgu saptanmamış olup ailenin isteği üzerine postmortem kromozom analizi yapılmamıştır. Non-invaziv prenatal test teknolojilerinin, fetal USG bulgusu olmayan anomalileri, nadir mozaik kromozom anöploidileri taramadaki önemli katkısını vurgulamak ve literatürde NIPT testi ile saptanan mozaik trizomi 9 vakasının sınırlı sayıda bildirilmesinden dolayı literature katkı sağlamak amacıyla mozaik Trizomi 9 olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: NIPT, Mozaisizm, Trizomi 9

P-80 Molecular Combing: Sensitive And High-Definition Approach To Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (Fshd) Genetic Diagnosis In Turkey

Serpil Eraslan[1], Şahin Avcı[1], İlker Eren[2], Gulshan Yunisova[3], Gülleyla Kılıç[1], Piraye Oflazer[4], Mehmet Demirhan[5], Hülya Kayserili[6]
1 Koc University Hospital, Genetic Diseases Evaluation Center
2 Koc University, School Of Medicine, Department Of Orthopaedics And Traumatology,
3 Koc University Hospital, Neurology Department
4 Koc University, School Of Medicine, Department Of Neurology
5 Koc University, School Of Medicine, Department Of Orthopaedics And Traumatology
6 Koc University, School Of Medicine, Department Of Medical Genetics

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD), is one of the most frequent myopathy, with a prevalence of 1/8000-12000, 95% of cases are FSHD Type 1 and 5% are FSHD type 2. Toxic effects of DUX4, located on 4q35 within the D4Z4 repeat unit region, is the main underlying cause of FSHD1. This silent gene is overexpressed once the 11-150 repeat unit (RU) region contracts to 1-10 RUs, changing the topography of the region leading to chromatin relaxation and enabling the expression of DUX4. Thus, the molecular diagnosis of the patients depends on the accurate measurement of these RUs. FSHD2 on the other hand is due to mutations mostly in SMCHD1 and DNMT3B genes. The length of each repeat unit (3.3kb), the presence of the 10q26 region with 99% homology and the possibility of complex chromosomal exchanges, complicate the molecular analysis of FSHD. For many years, the Southern blot has been the first method of choice for genetic diagnosis. Although an established method, it is time-consuming and has technical limitations. However, technical developments within the last decade have enabled faster and more comprehensive characterization of the disease. Molecular combing (MC) is one such technique. MC is a sensitive and high-definition, hybridization-based method using stretches of HMW-DNA (>300kb) using three-color-florescent labeled probes forming a color sequence by which the final evaluations are carried out. Koç University Hospital (KUH) FSHD Molecular Diagnosis and Research Unit set-up started at the end of 2015 with a modest project budget and has been fully-established in 2019 as the first in-house FSHD laboratory in Turkey. We aim to share our experience and investigation results of 60 patients from 55 unrelated families using MC technology. Our cohort is comprised of 32 female (53.3%) and 28 male (46.7%) patients. The clinical diagnosis was confirmed to be FSHD1 in 47 out of 55 (85.5%) cases. One patient was detected to have 10RU and was later confirmed to be FSHD2 (1.8%). The remaining seven cases had more than ≥11RUs (12.7%). MC allele counts showed that of all 4q and 10q allele counts, 2 out of 47 FSHD1 patients showed a lower number of contracted alleles (20-25%) compared to the other patients where all allele frequencies are within the range of 50±5 %, indicating possible mosaicism. MC data also revealed a clearer picture of zygosity. 58 patients out of 60 (96.7%) were in a heterozygous state with either a qA (65.5%) or qB (34.5) allele. Affected parents, children or siblings of five index cases also requested testing. We have observed that, although patients from the same family have the same number of RUs, the age of onset was noticeably different between the parent-child, whereas the siblings presented a close range of age of onset. It is our observation that almost all our data are in concordance with previously published data. We continue

working towards being a well-established, best practice guided and research-oriented FSHD unit.

Keywords: FSHD, Molecular Combing, D4Z4, molecular diagnosis

P-81 Kistik Fibrozda Genetik Danişmanliğin Önemi

Sevcan Tug Bozdogan[1], Çiler Dönmez[2], Cem Müjde[3], Özge Sönmezler [3], Abdullah Hanta [3], Çağla Rencuzoğulları[3], Dilek Özcan[4], Derya Ufukaltıntaş[4], Atıl Bişgin[1]
1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana
2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana
3 Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana
4 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji B.d, Adana

AMAÇ Kistik fibroz (KF), otozomal resesif kalıtılan, dünya çapında yaygın olan, ortalama her 3300 kişide bir görülen hastalıktır. KF, 7q13'de lokalize CFTR geninde oluşan mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. KF hastalığının erken dönemde birçok sistemi tutması sebebiyle bireylere önceden genetik danışmanlık verilmesinin gelecek nesiller için önemli olacağı düşünülmektedir. KF öntanısı almış yenidoğanlar, Tıbbi Genetik polikliniklerinde aile öyküsü doğrultusunda genetik danışmanlıkla birlikte moleküler testleri yapılarak erken tedaviye yönlendirilmektedir. Genetik danışmanlık, genetik hastalık taşıyan bireylere ve bu bireylerin aile üyelerine hastalığın prognozu, tekrarlama olasılığı varsa tedavisi ile birlikte hangi dönemlerde hangi testlerin yapılması gerektiği ve bunların sonuçlarıyla ilgili bilgi verilmesi olarak tanımlanmaktadır. Genetik danışmanlık süreci, birey yada ailenin tıbbi gerçekleri anlamaları, içinde bulunulan durum ile baş edebilmeleri ve bilgilendirilmiş karar almaları doğrultusunda girişimlerin seçilmesi amaçlarına yöneliktir. Bu nedenle genetik hastalık taşıyan veya akraba evliliği olan bireylerin gelecek nesillere hastalıkların aktarımı açısından genetik danışmanlık alması önem arz etmektedir. Bu sunumda amaç, KF özelinde genetik polikliniklerine yönlendirilen hasta ve ailelerine verilen genetik danışmanlığın önemini vurgulamaktır. GEREÇ-YÖNTEM Bu çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi'ne(AGENTEM) moleküler genetik test için sevk edilen Nisan 2017'den itibaren KF yenidoğan tarama program sonuçları pozitif olan 1595 yenidoğanın periferik kan örnekleri dahil edildi. Otomatize DNA izolasyon sistemi(QIASymphony,Qiagen,Almanya) aracılığıyla DNA izolasyonu gerçekleştirilerek izole genomik DNA'ların konsantrasyon ölçümü ile kalite kontrolleri florometrik ölçüm cihazı(Qubit3.0,ThermoFisher,ABD) kullanılarak genetik materyal kalitesi yeterli olan örneklerle çalışma gerçekleştirildi. Yeni nesil dizileme(YND) iş akışı doğrultusunda(fragmentasyon işlemi geçekleştirilmesi amacıyla) örnekler spesifik moleküler barkodlarla işaretlenerek adaptör ligasyonu yapıldı. Barkodlu örneklerden CFTR geni ekzonları ve ekzon-intron kavşaklarına özgü dizayn edilen primerler ile PCR yöntemiyle elde edilen amplikonlara, ikincil moleküler barkodları(Universal adaptör) da eklenip kütüphane oluşturuldu. Örnek kütüphanelerinden qPCR ile kalite ve miktar tayini yapılarak oluşturulan kütüphane havuzu MiSeq (Illumina, ABD) YND'de sekanslandı. CFTR, YND için negatif olan veya bir heterozigot mutasyonu olan numunelerin tümü daha sonra MLPA(CFTR-SALSA-MLPA-P091-MRC-Holland) yoluyla CFTR geninde delesyon duplikasyonu belirlemek için tarandı. BULGULAR 1595 hastanın 560'ı(%35.1) en az 1(bir) homozigot veya heterozigot KF ile ilişkili varyant taşırken, 1035 hastada(%64.9) klinik olarak anlamlı varyant saptanmadı.

Mutasyonları olan 560 hastada toplam 161 varyant tanımlandı. Çalışmamızda en sık mutasyon p.L997F iken dünya genelinde en sık görülen CFTR mutasyonu olan p.F508del üçüncü en sık mutasyon olarak gözlendi. MLPA yöntemi ile CFTR delesyon-duplikasyonu araştırılan 391 hastanın üçünde delesyon tespit edildi. Üç hastadan ikisinde ekson 10 delesyonu ve diğerinde çoklu ekzon (ekson 4-11) delesyonu vardı . Çalışmamızda ayrıca, ebeveynleri birinci derece kuzen olan 14 hastada çift homozigot CFTR mutasyonu saptandı. SONUÇ Akdeniz bölgesinde akraba evliliğinin sık olması, otozomal resesif bir hastalık olan KF’un görülme sıklığını artırmaktadır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi birden çok mutasyon taşıyan hastaların sıklığı akraba evliliği ile artmaktadır. Bu nedenle, akraba evliliğine bağlı bu tür hastalıkları önlemek ve hastalığın sonraki nesillere aktarılma riski, prenatal tanı imkanı ve PGD hakkında bilgilendirme yapılarak öncelikli olarak toplumun bu konudaki farkındalığı artırılmalı ve bu farkındalığı artırmaya yönelik genetik danışmanlık verilerek ebeveynlerin bilgilendirilmiş seçim yapmalarına destek olunmalıdır. Sonuç olarak, KF’da genomik tıp uygulamaları multidisipliner olması sebebiyle hastaları klinik ve genetik açıdan değerlendirerek tanı,tedavi,takip ve genetik danışmanlık açısından bütüncül yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibroz, genetik danışmanlık, CFTR geni, genetik tanı

P-82 Miyopati Hastalarında Ngs Yöntemiyle Saptadığımız Mutasyonlar ve Hastaların Klinik Bulguları

Bülent Uyanık[1], **Sezin Canbek**[2]
1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi
2 Sbu Ümraniye Eah

SBU Ümraniye EAH, Bağcılar EAH ve Dr Sadi Konuk EAH Tıbbi Genetik bölümlerine miyopati, musküler distrofi, LGMD, metabılik myopati gibi öntanılarla başvuran hastalara NGS yöntemi WES, CES ve hedef gen panelleri DNA dizileme yöntemleri ile saptanan mutasyonlar hasta klinik bulguları ile birlikte sunulacaktır. Mutasyon görülen gen sıklığı, genotip - fenotip korelasyonu ve NGS yöntemlerinin etkinliği tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: miyopati, müsküler distrofi, LGMD, Disferlinopati, Sarkoglikonapati, metabolik miyopati

P-83 Atp7B Gene Mutations Sequenced In 150 Patients

Sümeyye Öztürk[1], Abdulgani Tatar[1], Çiğdem Yüce Kahraman[1]
1 Department Of Medical Genetic, Ataturk University Faculty Of Medicine, Erzurum, Turkey

Wilson Disease (WD, MIM#277900) is a possibly treatable, inherited in an of autosomal recessive prosses caused by the mutations of ATP7B gene. WD is disorder of copper metabolism characterised by pathological copper accumulation. The frequency of WD was 1/30000 to 1/100000 worldwide while the carrier frequency reaches a high value of 1/90. The clinical course of WD can differ in severity but progressive liver disease is a common feature. Patients can also present with neurological disorders and psychiatric symptoms. Available treatments include chelators and zinc salts, which reverse copper overload by different mechanisms. Additionally, liver transplantation is indicated in selected cases. Defects of ATP7B will reduce the blood ceruloplasmin and affect hepatocytes. And also many other organs including brain, eyes, and kidney will be involved. WD is diagnosed depend on diagnostic algorithms incorporating clinical symptoms and signs, measures of copper metabolism and DNA analysis. ATP7B gene is located at 13q14.3 (about 80 kb) and consisted of 21 exons and 20 introns encoding a protein containing 1465 amino acids.More than 600 pathogenic variants in ATP7B have been identified.Our aim in this study is to show the variants found in the ATP7B sequence analysis, which was studied in our institution between 2018 and 2021, and the frequency of the variants, and to state that it may be useful in the early diagnosis of WD and ATP7B pathogenic mutations.Our study was sequenced using next generation sequencing technology from approximately 150 patient samples. Pathogenic, benign and clinically uncertain variants were detected in the ATP7B.

Keywords: ATP7B, gene sequencing, Wilson's Disease

P-84 Tyr Geninde Birleşik Heterozigot Varyantlara Sahip Okulokütanöz Albinizm Olgu Sunumu

Sümeyye Kaya[1], Mahmut Selman Yıldırım[1], İsmail Reisli[2], Sevgi Keleş[2], Ayşe Gül Zamani[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Giriş: Okulokutanöz albinizm(OCA), popülasyonda 1/10.000-20.000 sıklığında izlenen, melanin biyosentez bozukluğundan kaynaklanan; özellikle saç, cilt ve iriste pigmentasyon azlığı veya yokluğu ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın genetik olarak heterojen bir yapıya sahip olduğu, TYR, OCA2, OCA5, LRMDA, DCT, TYRP1, SLC45A2 ve SLC24A5 genlerindeki patojenik varyantlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Çalışmamızda; albinizm, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, minor dismorfik bulguları olan olgunun genetik etyolojisini aydınlatmayı hedefledik. Olgu: Sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme ve albinizm nedeniyle Çocuk İmmünoloji takibindeki, 5 yaşında erkek hasta minor dismorfik bulguları nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğimize konsülte edildi. Yapılan fizik muayenede; beyaz cilt, kare yüz, hipopigmente saç, kaş ve kirpikler, kahverengi iris, bilateral gözlerde nistagmus, gözde kırma kusuru, derin yerleşimli gözler, uzun ve belirgin filtrum, aşağı eğimli ağız köşesi ve oral aftöz lezyon saptandı, mental-motor gelişimi normal olarak değerlendirildi. Hastanın daha önceki bilgileri de incelendiğinde özgeçmişinde; prenatal dönemde USG'de ventriküler septal defekt ve hidrosefali tespit edilmiş, ancak kontrollerinde bu bulguların gerilediği ifade edilmekteydi. Aynı zamanda hasta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile takipliydi ve ebeveynleri akraba olmayan, sağlıklı bireylerdi. Hastaya minor dismorfik bulguları ve sık enfeksiyon geçirmesi nedeniyle öncelikli olarak kromozom analizi ve yeni nesil dizileme(NGS) ile primer immün yetmezlik paneli çalışıldı, her iki analizde de belirgin bir patojenite tespit edilemediğinden, tüm ekzom dizileme(WES) analizi yapıldı. WES analizi ile TYR geninde ekzon 1'de heterozigot patojenik start loss (c.1A>G,p.M1V) varyantı ve TYR geni intron 2'de heterozigot splice'ı etkileyen patojenik intronik (c.1037-7T>A) varyantı tespit edildi. Bu değişimler Sanger dizi analizi ile konfirme edildi. Segregasyon analiziyle intronik (c.1037-7T>A) varyantın anneden, start loss (c.1A>G,p.M1V) varyantın babadan geldiği ve hastada trans pozisyonda olduğu tespit edildi. Aile taramasında, kız kardeşinde intronik (c.1037-7T>A) varyantı heterozigot saptandı. Aileye detaylı genetik danışma verildi. Sonuç: Hastanın TYR geninde tespit edilen birleşik heterozigot değişiklik OCA tip 1b tanısının konulmasını sağladı. Okulokutanöz albinizme ek olarak hastalarda kanama diyatezi, immün yetmezlik, pulmoner fibrozis varlığında ayırıcı tanıda Hermansky–Pudlak ve Chediak–Higashi sendromları da düşünülmelidir. WES analizi nadir ve tanısı genetik heterojenite nedeniyle zor olan hastalıkların tanı başarısını arttırmak için oldukça önemli ve tercih edilen bir test olmaktadır. Biz bu vaka ile nadir görülen bir duruma dikkat çekerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: OCA, TYR, birleşik heterozigot

P-85 De Novo Robertsonian Translokasyon Tipi Trizomili İki Prenatal Olguda Fetoplasental Mozaisizm

Meral Yirmibeş Karaoğuz[1], Tilbe Hakçıl[1], Gülsüm Kayhan[1], Mustafa Koçar[2]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbı Genetik Ad
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ad Perinatoloji Bilim Dalı

Giriş Yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlarla neden olan fetoplasental mozaisizm, koryonik villus örnekleme (KVÖ) materyalinden yapılan prenatal tanının zorlu süreçlerinden biridir. Sitotrofoblastik ve/veya mezenşimal dokularda mozaiklik varsa bu "plasentaya sınırlı mozaisizm "(CPM), fetüste de varsa "gerçek fetal mozaisizm" (TFM) olarak kabul edilmektedir. Burada sunulan iki olgunun sitotrofoblastik dokularından yapılan Floresan insitu hibridizasyon (FISH) analizlerinde dizomi saptanmış (yalancı negatif), uzun dönem doku kültürünün konvansiyonel ve moleküler sitogenetik analizlerinin sonucunda ise Robertsonian translokasyon tipi trizomi (13. ve 21. kromozomlara ait) belirlenmiştir. Regüler trizomilerin yalancı negatiflik durumları ile daha çok karşılaşılmakla beraber, bu olgulardaki gibi translokasyon sonucunda oluşan trizomilerde bu durum oldukça nadirdir. Materyal ve metod Olguların kistik higroma (olgu 1 ve 2) ve holoprozensefali (olgu 1) nedeniyle 13 haftalık ilk gebeliklerine ait KVÖ materyalleri prenatal tanı amaçlı tarafımıza refere edilmiştir. Materyaller gelir gelmez iki olguda da direk preparasyon (sitotrofoblastik dokudan) yapılıp sık görülen anöploidilerin analizi için interfaz-FISH (I-FISH) analizi yapılmıştır. Bu analizde 13. ve 21. kromozomlar için uzun kola özgü löküs propları (sırasıyla 13q14.2 ve 21q22.13 bölgeleri), gonozomlar ve 18. kromozom içinde sentromer bölge propları kullanılmıştır. Olgu 1'den direk materyalden array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (array-CGH) analizi, olgu 2'den kültür sonrası elde edilen materyallerden FISH ve array-CGH analizleri yapılmıştır. Her iki olgunun ebeveyn karyotipleri de çalışılmıştır. Bulgular Her iki olguda I-FISH analizi dizomik olarak raporlanmıştır. Olgu 1'de direk materyalden STR analizi sonrası (fetal doku lehine) yapılan array-CGH analizi de normal olarak raporlanmıştır. İkişer ayrı primer hücre kültüründen yapılan konvansiyonel sitogenetik analizde Olgu 1'de Robertsonian translokasyon tipi trizomi 13, olgu 2'de Robertsonian translokasyon tipi trizomi 21 tespit edilmiştir. Olgu 2'de, kültürden elde edilen kromozom ile yapılan FISH ve DNA ile yapılan array-CGH analizi trizomiyi doğrulamıştır. Her iki olgunun da ebeveyn karyotipleri normal olduğu için belirlenen kromozomal yeniden düzenlenmeler "de novo" olarak değerlendirilmiştir. Sonuç ve tartışma Fetoplasental mozaisizm, Robertsonian translokasyonlar gibi yapısal anomaliler sonrası oluşan trizomilerde nadir görülmektedir ve daha çok mezenşimal dokuyu ilgilendirdiği için gerçek fetal mozaik V (TFMV) olarak kabul edilmektedir. Yalancı negatif (fetüsü yansıtmayan) bu durumun ortaya çıkmasından mayotik veya daha nadiren mitotik hatalar sorumlu olabilmektedir. Mayotik olarak plasental (sitotrofoblast) ve fetal (mezenşim) kompartmanlar ayrıldıktan sonra trizomik kurtarma oluşup, düzeltme sadece sitotrofoblastta yapılıp, fetüs anomalili (trizominin varlığı ve füzyon ile Roberstsonian translokasyon oluşumu) kalabilmekte; mitotik hatada ise dizomik gebeliğin mitotik bölünmelerini takiben postzigotik ayrılamamanın (NDJ) neden olduğu trizomik hücre dizisinde füzyon ile Roberstsonian translokasyon oluşumu söz konusu olabilmektedir. Bu iki nadir olguda da ailelere ve ilgili doktorlara sitotrofoblastik ve mezenşimal dokunun birbirinden farklı sonuçlar verebileceği, bu dokuların basamaklı değerlendirilmesinin gerektiği, I-FISH analizinde 13. ve 21. kromozomun işaretleyicilerinin Roberstonian translokasyon tipi trizomileri yakalamada hassas olduğu bilgileri verilmiştir. Her iki olguda da "de novo" bir kromozomal yeniden düzenlenme (düşük oranda görülebilen

gonadal mozaisizmler, kaybolan ikiz gibi nadir durumlar ekarte edilmemekle beraber) belirlendiğinden ailelere translokasyon taşıyıcılığı yönünde danışma verilmemiştir. Amniyosentez gibi ikinci bir invaziv örnekleme ile belirlenen anomalinin teyidi önerilen her iki aile de, gebeliklerini dış merkezlerde sonlandırmaya karar verdikleri için, ikinci bir invaziv prenatal örnekleme ile ve/veya postmortem materyaller ile sonuçların doğrulanması yapılamamıştır.

Keywords: Fetoplasental mozaisizm, koryonik villus örnekleme, prenatal tanı, Robertsonian translokasyon, trizomi

P-86 Tubgcp2 Geni İlişkili Kortikal Gelişim Malformasyonu: Literatürdeki Altıncı Vaka

Tuna Eren Esen[1], Didem Ardıçlı[2], Büşranur Çavdarlı[1]
1 Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Kortikal gelişim malformasyonları (MCD) nörogelişimsel geriliğin, özgül öğrenim güçlüğünün ve epilepsinin yaygın nedenlerinden biridir. Bu malformasyon grubu geniş ve heterojen özellik gösterip serebral korteks gelişim basamakları olan nöronal hücre proliferasyonu – apoptozu, nöronal göç ve göç sonrası kortikal organizasyon süreçlerindeki herhangi bir aşamada meydana gelen hata sonucunda meydana gelir. Mikrotübül ilişkili proteinler (MAP), mikrotübül yapıları bunları kodlayan genler nöronal migrasyon sürecinde ve buna bağlı olarak MCD patogenezinde önemli bir rol oynar. Sunduğumuz olgu 3 aylık erkek hasta olup çocuk nöroloji bölümünden mikrosefali etiyolojisi araştırılması amacıyla kliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın DNA örneğinden tüm ekzom dizileme (WES) çalışması sonucunda TUBGCP2 geninin 17. Ekzonunda (NM_001256618.1) c.2257dupC (p.Q753fs*?) (p.Gln753ProfsTer62) varyantı homozigot olarak tespit edilmiştir. Bu varyant ACMG (American Colleges of Medical Genetics) 2015 varyant sınıflandırma kılavuzlarında muhtemel patojenik varyant olarak sınıflandırılmıştır. Vakamızda saptadığımız mutasyon daha önce literatürde bildirilmemekle beraber sağlıklı popülasyon veritabanlarında bi-allelik olarak gösterilmemiştir. TUBGCP2 geni otozomal resesif kalıtılmakta ve "Pachygyria, microcephaly, developmental delay, and dysmorphic facies, with or without seizures" fenotipiyle ilişkilendirilmiştir. Bu fenotip ağır kortikal malformasyonlar ve nörogelişim geriliği kliniği ile seyretmektedir. Olgumuz son yıllarda keşfedilmeye başlayan mikrotubülü oluşturan bu yapıları kodlayan genlerdeki hatalar sonucunda kortikal beyin anomalileri meydana gelebilmekte olup "Tubulinopati grubu içerisinde yer alan TUBGCP2 ile ilişkilendirilen fenotipe sahip literatürdeki beşinci hastadır. Bu vakayla tubulinopati ilişkili nörogelişim bozukluklarının genotipik spektrumunun genişletilmesine katkıda bulunulmuştur. Sonuç olarak moleküler genetik yöntemler, klinik olarak heterojen ve birbiriyle iç içe geçmiş olan kortikal gelişim malformasyonları etiyolojisinde yakın zamanda ayrı bir sınıf olarak kabul edilen tubulinopati grubuna tanı koyma ve risk altındaki bireyleri belirleyip önlem alınmasında kilit rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: TUBGCP2, Tubulinopati, Mikrotübül, Lizensefali

P-87 Kanserli ve Ailesel Kanser Riski Nedeniyle Klinik Ekzom Dizi Analizi Yapılan Olgularda Saptanan Patojenik Ve Olası Patojenik Varyantların Tekrarlı Analizlerle Değerlendirilmesi Ve Klinikle İlişkilendirilmesi

Feride İffet Şahin[1], Umut Arda Bayraktar [1]
1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Genetik ve biyoinformatikteki ilerlemeler özellikle genom sekanslama teknolojilerindeki gelişmeler ve veri bankalarındaki bilgilerin artması kanser patogenezinde ve kanser yatkınlığının belirlenmesinde genetiğin önemini arttırmaktadır. Ekzom sekanslama ile tanı halen %50'nin altında kalmaktadır. Sekans analizlerinin tekrarlı değerlendirilmesi tanı olasılığını arttırabilir. Materyal-Metot: Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya kanser tanısı almış veya ailevi kanser yatkınlığı olan 23 olguya ait klinik ekzom dizi analiz (CES) verileri alındı. CES analizindeki kanserle ilişkili genlerdeki varyantlar Amerikan Medikal Genetik ve Genomikler Birliği (ACMG) kriterlerine göre patojenik, olası patojenik ve önemi bilinmeyen (VUS) olarak sınıflandırıldı. Benign ve olası benign varyantlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu varyantlar yaklaşık 1 yıl sonra yeniden sınıflandırıldı ve klinik ile ilişkilendirildi. Sonuçlar: Olguların 12'sinde meme patolojisi, 4'ünde over kanseri, 1'inde akciğer, 1'inde prostat, 5 olguda ailede kanser öyküsü vardı. CES verilerinin ilk sınıflandırmasında 26 (%32,50) olası patojenik/patojenik varyant, 54'ünde (%67,50) önemi bilinmeyen varyant (VUS) tespit edildi. Varyantların yapısal dağılımında 4 duplikasyon, 4 delesyon ve 72 SNP saptandı. Sekiz olguda olası patojenik/ patojenik varyant yoktu. Bu olguların altısında meme patolojisi diğer ikisinde ailesel kanser öyküsü vardı. Varyantların önemli kısmı tümör baskılayıcı genlerde, protoonkogenlerde ve DNA tamir genlerinde bulundu. Yeniden sınıflamada 15 varyantın (%18,75) patojenitesi değişti. Patojenitesi yükselen tek varyant (BRCA2 geni 23.ekzon c.9097dup) saptandı. İlk değerlendirmede olası patojen olan 17 varyanttan altısı ve patojen varyantlardan ikisi VUS olarak yeniden sınıflandırıldı. İlk değerlendirmede VUS olarak değerlendirilen 54 varyantın ise altısı sonraki değerlendirmede olası benign/benign olarak sınıflandırıldı. Hasta klinikleri ile ilişkilendirildiğinde klasik kanser yatkınlık genlerinde önemli bir farklılık gözlenmezken orta ya da seyrek görülen varyantlarda değişim daha fazla olmuştur. Veri bankalarındaki kanserle ilgili verilerin artması kesin genetik tanı için belirli aralıklarla klinik ekzom sekanslama veya yeni nesil sekanslama verilerinin yeniden sınıflandırılmasının gerekli olduğu ve hastaya verilen genetik danışmada bu durumun belirtilmesinin ve önleyici tedavilerde tekrarlı analizlerden sonra karar verilmesinin gerekliliği tartışıldı

Anahtar Kelimeler: Kanser, Klinik Ekzom Dizi Analizi, Patojenik ve Olası Patojenik varyantlar, varyantların yeniden sınıflaması

P-88 Investigation Of The Reproductive History Of The Individuals Carrying A Balanced Chromosomal Rearrangement

Vehap Topçu[1], Said Furkan Yıldırım [1], Mustafa Altan[1]
1 Ankara Şehir Hastanesi

Balanced chromosomal rearrangements include reciprocal translocations, Robertsonian translocations, and inversions. Balanced chromosomal rearrangements are associated with reproductive problems such as infertility-subfertility, habitual abortion, and the birth of offspring with multiple congenital anomalies. Except for adverse reproductive outcomes, individuals with balanced chromosomal rearrangements are not subjected to any health risk. Gametes with unbalanced chromosomal complement underly the adverse reproductive outcomes in these individuals. However, depending on the type of balanced chromosomal rearrangement in parents, gametes with balanced chromosomal complement are also produced during gametogenesis at differing ratios, which gives a chance of having a healthy fetus with normal or balanced chromosomal complement. On the other hand, assistive reproductive techniques (ART) accompanied by preimplantation genetic screening (PGS) have become an option to prevent adverse reproductive outcomes. However, there are many factors affecting the success of ART in those carrying balanced chromosomal rearrangements. In this study, individuals with a balanced chromosomal rearrangement are investigated in terms of fertility problems, obstetric outcomes, and success rate of ART, if applied.

Keywords: Balanced chromosomal rearrangement, habitual abortion, assistive reproductive techniques

P-89 Two Different Pathogenic Mutations In A Patient With Multiple Exostosis And Autism Spectrum Disorder: Case Report With Our Cohort Information

Volkan Sönmez[1], Canan Ceylan Köse[1], Fatma Sılan[1]
1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

Background/Objectives: Multiple hereditary exostoses (MHE) is an autosomal dominant disorder characterized by multiple projections of bone capped by cartilage. Autism spectrum disorder(ASD) is a developmental disorder that can be expressed as a person's inability to establish appropriate verbal and nonverbal relationships. We aim to present EXT1 and BIRC6 pathogenic/likely pathogenic mutation in our 500 WES data and a case with ASD and MHE. Methods and Results In this case, we have performed Karyotype analysis, SNP-Array(Illumina iScan System)and the whole exome sequencing(WES) analysis by using the xGenExomeResearch Panel v2 kit. Karyotype and Array analysis were found to be normal. We detected a heterozygosis pathogenic c.1537-2A>G(NM_000127.3)mutation in EXT1 and heterozygosis likely-patogenic c.9980+3A>T(NM_016252.4) mutation in BIRC6 gene. Eleven EXT1 variants and 121 BIRC6 variants detected in our WES cohort. Among these variants, only our patient had a pathogenic/likely-patogenic mutations in these genes. Case 12 years-old male patient referred our outpatient clinic with MHE and ASD. He had tibia and scapula exocytosis, genu valgum, brachycephalic head. His mother also has MHE diagnosis but she doesn't have genetic diagnosis. Conclusion MHE is a rare disease that can affect patient's height, and can cause osteosarcomas in their mid-thirties. BIRC6 is associated with ASD as a candidate gene in the some researches. Our results supports that BIRC6's association with ASD. In our WES cohort, EXT1 and BIRC6 genes Pathogenic/Likely-pathogenic mutations frequency is 1/500. In conclusion, we have to analyse different genes because we can harbour more than one pathogenic/likely pathogenic mutations.

Keywords: Multiple hereditary exostoses, Autism spectrum disorder, EXT1, BIRC6

P-90 Perisentromerik Bölgede Translokasyonu Olan Bir Olgu: Tanıda Sitogenetik Analiz Mi, Fish Analizi Mi?

Yusuf Bahap[1], Mustafa Hakan Demirbaş[2], Burçe Çağda Kara[1], Meral Yirmibeş Karaoğuz[1]
1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd
2 Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik, Gazi Universitesi Tıbbi Genetik Abd,

Giriş Fenotipik sağlıklı kişilerde yaklaşık insidansı 1/500 olan dengeli kromozomal yeniden düzenlenmeler (KYD) sonraki kuşaklarda dengesiz gametlere neden olabildikleri için, anomalili çocuk öyküsü veya kötü obstetrik öyküsü olan veya infertlite sorunu olan çiftlerde bu durumun tespiti için konvansiyonel sitogenetik analizler ilk aşamada yapılması gereken genetik tetkiklerdir. Bu bildiride, bilinenin aksine sitogenetik analiz ile gösterilemeyen, ancak ilgili kromozomlara (15. ve 22. kromozomlar) ait işaretleyiciler (proplar) kullanılarak Florasan insitu hibridizasyon (FISH) tekniği ile doğrulanmış perisentromerik bölgede oluşmuş nadir bir resiprokal translokasyonlu olgu sunulmaktadır Bu translokasyonun varlığı, ailenin ekzitus olmuş fetüslerindeki mikroarray analizinde saptanan delesyonu (15q11.2'deki) ve duplikasyonu (22q11.1'deki) da açıklamaktadır. Materyal ve Metod Kromozom analizi için başvuran bir yıldır çocuk istemi olan çiftin, ilk gebeliği 12. haftada komplet abortus, ikinci gebeliği 32 hafta 3 günlük iken fetal kalp atımının durması nedeniyle ekzitus olmuştur. Bu nedenle çiftin kötü obstetrik öykü endikasyonu ile kromozom analizi yapılmıştır. Ekzitus olan fetüsün dış merkezde yapılan mikroarray analizi 15q11.2 bölgesinde 6,3 megabazlık kayıp ve 22q11.1 kromozom bölgesinde 4,6 megabazlık kazanç olarak raporlandığı için, bu duruma neden olabilecek ailesel KYD'yi tespit edebilmek amacıyla çiftin ilgili kromozomlara ait proplar [cep15(D14Z1/D22Z1), cep14/22(D14Z1/D22Z1), SNRPN(15q11.2), HIRA(22q11.2), PML(15q22), 15qter(D15S936), 22qter (D22S1726), wcp15, wcp22 probları] kullanılarak FISH analizleri de yapılmıştır. Bulgu Çiftin periferik venöz kandan yapılan yüksek çözünürlüklü kromozom analizleri normal olarak raporlanmıştır. Ekzitus olan fetüslerindeki kromozomal kayıp ve kazanca neden olabilecek ailesel perisentromerik bölgelerdeki olası değişikliklere bağlı dengeli KYD'yi tespit edebilmek amacıyla, çiftin ilk basamakta 15. ve 22. kromozomların sentromer ve tam boyama propları kullanılarak FISH analizleri yapılmıştır. Bu analizin sonucunda babanın 15. ve 22. kromozomlarının sentromer altı bölgelerinin karşılıklı translokasyona uğradığı belirlenmiştir. Babanın final karyotipi 46,XY.ish t(15;22)(~q12;~q11.2)(D15Z4+,SNRPN+,D22S1726+,wcp22+;D14Z1/D22Z1+,HIRA+,PML+,D15S936+,wcp15+) olarak raporlanmıştır. Bu translokasyonun neden olduğu dengesiz gamet aktarımı (2:2, Adjacent II segregasyon) sonucu fetüste dengesiz KYD olduğuna karar verilmiştir. Sonuç ve Tartışma Resiprokal translokasyon veya inversiyon gibi dengeli kromozomal yeniden düzenlenmeleri saptamakta etkin olan konvansiyonel sitogenetik analizler, perisentromerik ve telomerik bölgelerdeki değişiklikleri tanımlamakta yetersiz kalabilmektedir. Özellikle akrosentrik kromozomların sentromer altı kısımlarındaki dengeli değişimlerin tanımlanması bu yöntemler ile mümkün olamamaktadır. O nedenle burada sunulan olguda olduğu gibi, kromozomların sentromer bölgelerini ve diğer bölgelerini ayrı ayrı floresan işareli proplar ile boyarak değerlendirmek, kromozomların orijinlerini belirlemede doğru bir yaklaşım olmaktadır. Anomalili fetüslerdeki/çocuklardaki kromozomal değişiklikler ebeveyn karyotipleri normal olduğunda de novo olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu olgudaki gibi ebeveyn konvansiyonel analizleri normal olmasına rağmen, anomalili (dismorfik yüz bulguları ve ekstremite anomalileri vs) ekzitus olmuş fetüsten geriye giderek olası segregasyon ihtimalleri hesaplanarak yapılan FISH analizleri babada sitogenetik analizde belirlenemeyen

dengeli KYD’nin saptanmasını sağlamış, böylece fetüsteki bu dengesiz KYD ailesel olarak yorumlanmıştır. Bunun sonucunda da aileye resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ve segregasyonlar açısından genetik danışmanlık verilerek sonraki gebelikleri için prenatal/preimplantasyon genetik tanı önerilmiştir. Burada sunulan olgu kötü obstetrik öykü, infertilite veya sık tekrarlayan gebelik kayıpları gibi endikasyonlarda sadece konvansiyonel sitogenetik analiz yapılmasının etiyolojiyi açıklamada yetersiz kalabileceğini göstermesi açısından değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Florasan insitu Hibridizasyon, Kromozomal Yeniden Düzenlenme, Resiprokal Translokasyon , Sitogenetik

P-91 Alphafold İle E.coli Avs4-Phiv-1 Kompleksinin Üç Boyutlu Analizi

Zeynal Sütkurt[1], Büşra Göksel Tulgar[1], Deniz Esin[1], Özkan Bağcı[1], Ebru Marzioğlu Özdemir[1], Nadir Koçak[1], Tülün Çora[1]
1 Selçuk Üiversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

AlphaFold Google'ın geliştirdiği yapay zekâ aracılı güncel bir protein yapısı tahmin aracıdır. UniProt'ta yaklaşık 220 milyon protein sekansı bulunmasına rağmen RCSB Protein Database'de (PDB) sadece 195.000 üç boyutlu protein yapısı analiz edilmiştir ve insan proteinlerinin sadece %17'si deneysel olarak tanımlanmıştır. AlphaFold yazılımı, protein modelleme için 2 yılda bir düzenlenen Uluslararası Protein Yapısı Tahmini yarışmasında (CASP) önemli başarılar elde etmiştir. Bazı proteinlerde %90'dan fazla oranda (önceki yarışmalarda %30-40 oranında model güvenirliği iyi kabul edilirken) model güvenirliği ile Alphafold benzer programlara göre üstünlük sağlamıştır. . Alphafold, bu tahminini evrimsel olarak ilişkili benzer sekansları ve homolog yapıların üç boyutlu atom koordinatlarını nöronal ağ mimarileri ve derin öğrenme yöntemlerini kullanarak yapar. Alphafold'un geleneksel deneysel tahmin araçlarına (X-ışın kristalografisi, NMR ve Cryo-EM) göre en büyük avantajı yıllar sürebilecek protein tahminini çok kısa sürede ve düşük maliyetle yapmasıdır. Böylelikle protein katlanması problemine bir çözüm olarak yapısal biyolojide bir devrim yapma potansiyeline sahip olabilecektir. Birçok organizma viral enfeksiyonlara karşı özelleşmiş Nükleotid-bağlı oligomerizasyon bölge benzeri reseptörler (NLR) gibi immün patern tanıma reseptörlerini içeren savunma mekanizmalarına sahiptir. NLR içeren STAND Nükleotid Trifosfatazlar (NTPazlar) immünite, hücre sinyalizasyonu ve özellikle programlı hücre ölümünde anahtar rol oynayan ökaryotik moleküllerdir. STAND proteinleri bu işlevlerini patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP) üç boyutlu tanıyarak yerine getirir. Prokaryotlarda bu görevi Ağustos 2022 Science makalesinde Avs (antiviral STAND) olarak tanımlanan proteinler yerine getirir ve bu proteinlerin işlevi şimdiye kadar açığa çıkarılamamıştır. E. Coli'de bulunan EcAvs4 proteini; virüslerde bulunan portal veya terminaz proteinleri ile karşılaştığında (patern tanıma), içerisinde bulunan N-Terminal Nükleaz aktivitesi ile bakteri DNA'sının degradasyonu ile sonuçlanır ve kolonide bulunan diğer bakterilerin faj tarafında enfekte edilmesi önlenmiş olur. Bu mekanizma sayesinde bakterilerde bulunan doğal savunma paternleri öğrenilebilir, virüs enfeksiyonlarına karşı CRISPR benzeri tedavi yöntemleri geliştirilebilir. Bu sunumda PDB'de 3 boyutlu yapısı daha önce deneysel olarak modellenmiş olan Avs'nin bir tipi olan E. Coli'nin Avs4 proteinin (UniProt ID: 8DGF), Escherichia faj PhiV-1 portal proteinine bağlanmasının hesaplamalı üç boyutlu gösterimini amaçlıyoruz. Analizler Google'ın ColabFold Python web yazılım programı ile yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Alphafold, STAND, AVS,CASP

P-92 Fto Gen Mutasyonu Saptanan Nadir Malformasyon Sendromu Olgusu

Zeynep Münteha Başer[1], Ceren Alavanda [2], Hamza Polat[2], Şenol Demir [1], Esra Dirimtekin[1], Ayşenur Ersoy[1], Esra Arslan Ateş[3], Bilgen Bilge Geçkinli[2]
1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul, Türkiye
2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye
3 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye

Giriş: FTO (Fat Mass and Obesity Associated Gene) geni alfa ketoglutarat bağımlı dioksijenaz aktivitesi gösteren Fto proteinini kodlayan bir gendir. Fto, nükleik asitlerdeki metilasyon hasarını ortadan kaldırarak genom bütünlüğünün korunmasında rol oynamaktadır. FTO geninde fonksiyon kaybına yol açan homozigot mutasyonlar Büyüme Geriliği, Gelişimsel Gecikme, Fasiyal Dismorfizm (GDFD; OMIM: #612938) ile ilişkilendirilmiştir. GDFD; ağır büyüme ve gelişim geriliği, kaba yüz görünümü, ambigus genitalya, konjenital kalp defektleri ve işitme kaybı ile seyreden bir malformasyon sendromudur. Yöntem: İndeks vaka detaylı anamnez, aile ağacı ve fizik muayene ile değerlendirildi. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile olası metabolik hastalıklar dışlandıktan sonra karyotip, aCGH ve klinik ekzom dizileme yapıldı. Sonuç İntrauterin gelişim geriliği, kaba yüz görünümü, hipotonisite, mental retardasyon, nöromotor gelişim ve büyüme geriliği nedeniyle yönlendirilen 4 yaşındaki kız hasta değerlendirildi. Anne baba arasında 1,5. derece kuzen evliliği olan hastanın antropometrik ölçümleri 3 persentilin altındaydı. Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, glabellar bölgede cafe au lait lekesi, uzun kirpikler, basık burun kökü, bulböz burun ucu, uzun ve düz filtrum, ince üst dudak, büyük dil, posterior yerleşimli kulaklar ve büyük heliks yapısı, düşük ense saç çizgisi, kutis marmoratus, hipoplastik ayak başparmak tırnakları, kliteromegali ve hipertrikoz saptandı. Denver II testine göre hastanın tüm gelişim basamakları geri idi. Kranyal MRI'da bilateral periventriküler ve supraventriküler alanlarda T2 sekanslarda sinyal artışı saptandı. Doğumdan sonra küçük apikal musküler VSD, küçük sekundum ASD, hafif periferik PS saptanmış olan hastanın güncel ekokardiyografik bulguları; görme, işitme muayeneleri ve batın ultrasonografisi normaldi. Karyotip ve aCGH sonuçları normal olan hastanın klinik ekzom dizi analizinde FTO (NM_001080432) geninde homozigot c.812A>C (p.His271Pro) varyasyonu saptandı. Güncel veritabanlarında tanımlı olmayan varyant ACMG kriterlerine göre yüksek olasılıkla patojenik olarak değerlendirildi. Tartışma: Literatürde FTO gen polimorfizmleri (varyasyonları) obezite ve kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte son yıllarda raporlanan vakalar ve yapılan fonksiyonel çalışmalar FTO genindeki biallelik fonksiyon kaybettici varyantların gelişimsel gerilik, büyüme geriliği, kaba yüz görünümü, işitme kaybı, kardiyak defektler ile giden sendromik tabloya yol açtığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada, FTO geninde novel bir homozigot mutasyon saptadığımız olgu fenotipik özellikleriyle literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmaktadır. Varyantın patojenitesinin kesinleştirilmesi, FTO geninin fonksiyonunun ve toplumda nadir görülen biallelik FTO mutasyonlarının klinik bulgularının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ve fonksiyonel analize ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: FTO, Malformasyon, Nöromotor Gelişim Geriliği, Kaba Yüz

P-93 Sirkadiyen Ritim Genlerinin Dna Metilasyonu Ile Obezite Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Tirah Galaya Jesse[1], Eda Becer[2], Gunay Kusaf[3], **Rasime Kalkan**[4]
1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa, Kıbrıs
2 Biyokimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa, Kıbrıs
3 Molekuler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa, Kıbrıs
4 Kıbrıs Sağlık Ve Toplum Bilimleri Üniversitesi

Genetik ve çevresel faktörler çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde obezite gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Genetik düzensizliklerin ve epigenetik modifikasyonların belirlenmesi obezite etiyopatogenezinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Son birkaç yılda artan çalışmalar, lipid dismetabolizması ve obezite arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, toplam 55 obez ve 54 kontrol olgusunda MS-HRM (Metilasyon Spesifik Yüksek Rezolusyonlu Erime Eğrisi Analizi) kullanarak sirkadyen ritimin önemli iki geni olan CLOCK ve BMAL1 genlerinin metilasyon durumu analiz edilmiştir. Çalışmamızda, obezitede açlık kan şekeri ve HDL-kolesterol düzeyinin CLOCK metilasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BMAL1 gen metilasyonu ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuş olup ($P<0.05$) mevcut çalışma obez fenotip ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışma olma özelliğindedir. Bu çaşılma sirkadiyen ritim genleri ile obezite arasındaki epigenetik etkileşimi gösteren literatürde bildirilen ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: DNA Metilasyonu, Obezite, CLOCK, BMAL1