2. GENETİKTE GÜNCEL TEDAVİLER SEMPOZYUMU

5 - 6 Ekim 2019

TIBBI GENETİK DERNEĞİ

www.genetiktedavi2019.com

Hilton Garden Inn - Konya

BİLDİRİ KİTABI

Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

İÇİNDEKİLER;

	Sayfa
Bilimsel Program	3-4
Davet	5
Kurullar	6
Sözel Bildiriler	7-23
Poster Bildiriler	24-34
Tam Metinler	35-48

2. GENETİKTE GÜNCEL TEDAVİLER SEMPOZYUMU

5 - 6 Ekim 2019 | *Hilton Garden Inn - Konya*

www.genetiktedavi2019.com

BİLİMSEL PROGRAM

5 EKİM 2019, CUMARTESİ

13.15-13.30	**Açılış Konuşması** *Beyhan Durak Aras*
	Oturum I : Genetik Tedavilerin Dünü, Bugünü ve Yarını *Oturum Başkanları: Mehmet Ali Ergun, Haluk Akın, Mahmut Selman Yıldırım*
13.30-14.00	**Genetik Tedaviler ; Gen Terapi, Genom Düzeltme Gen Susturma** *Z. Oya Uyguner*
14.00-14.30	**Gen Tedavisinde Güncel Gelişmeler** *Salih Şanlıoğlu*
14.30-15.00	**Gelecekte Reprodüktif Genom Editing** *Haydar Bağış*
15.00-15.30	**Hematoloji Genetiksiz Olmaz** *Mustafa Çetiner*
15.30-16.00	**KAHVE ARASI**
	Oturum II : Nadir Hastalıklarda Özgün Tedavi Yaklaşımları *Oturum Başkanları: Ferda Perçin, Mehmet Alikaşifoğlu, Ayşegül Zamani*
16.00-16.30	**MECP2 Mutasyonu Taşıyan Rett Sendromlu Hastalar İçin Gen Terapisi: Beklentiler ve Zorluklar** *Kadri Karaer*
16.30-17.00	**Nörogenetik Hastalıklarda Güncel Tedaviler** *Okay Çağlayan*
17.00-17.30	**Retinal Hastalıklarda Kök Hücre Tedavisi** *Emin Özmert*
18.00-19.45	**GENEL KURUL**
20:00	**GALA YEMEĞİ**

6 EKİM 2019, PAZAR

08.00-09.00	**Sözlü Sunumlar** *Oturum Başkanları:* *Oda 1: Evren Gümüş, Ebru Marzioğlu Özdemir* *Oda 2: Latif Bakır, Gözde Yeşil*

Oturum I : Genetik Tanı ve Tedavilerdeki Güncel Yaklaşımlar

Oturum Başkanları: Hatice Ilgın Ruhi, Z. Oya Uyguner

09.00-9:30	**Model Organizmaların İnsan Genetik Hastalıklarının Tanı ve Tedavisine Katkısı: Aksolotl Modelleme Örneği** *Turan Demircan*
9:30-10.00	**Mikrobiata ve Genetik** *Didem Karavelioğlu*
10.00-10:30	**KAHVE ARASI**

Oturum II : Onkolojide Genetik Temelli Tedavilere Güncel Yaklaşım

Oturum Başkanları: Ajlan Tükün, Sevilhan Artan

10.30-11.00	**Onkogenetik ve PARP İnhibitörleri** *Fatih Köse*
11.00-11:30	**Akciğer Kanserinde Yeni Nesil Dizilemeye Dayalı Geniş Profillemenin Kliniğe Yansımaları** *Umut Demirci*
11:30-12:00	**Preclinical Characterisation of Genetically Engineered Oncolytic Virus- Mediated Immunotherapy Against Lung Cancer** *Ralph Meuwissen*
12.00-13.00	**ÖĞLE YEMEĞİ**
13.30-16.30	**Tropikal Kelebek Bahçesi ve Sille Gezisi**

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ

2. GENETİKTE GÜNCEL TEDAVİLER SEMPOZYUMU

5 - 6 Ekim 2019 | *Hilton Garden Inn - Konya*

www.genetiktedavi2019.com

QIAGEN

Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

Davet

Değerli Meslektaşlarım,

Tıbbi Genetik Derneği olarak sizleri 5-6 Ekim 2019 da Hilton Garden Inn Konya’da düzenleyeceğimiz "2. Genetikte Güncel Tedaviler” isimli sempozyuma davet etmekten mutluluk duyuyoruz.

İlkini 2017 de Eskişehir’de gerçekleştirdiğimiz bu sempozyumda yine genetik hastalıklarda uygulanmakta olan ve deneysel aşamadaki tedaviler hakkında geniş bir bilgi paylaşımında bulunmayı ve beraber ayrıntılı bir tartışma ortamı yaratmayı amaçlamaktayız.

Siz çok değerli meslektaşlarımızı bu sempozyumda görmekten büyük bir onur duyacağız.

Saygılarımızla,

Sempozyum Başkanı — Beyhan Durak Aras

Sempozyum Başkanı — Haluk Akın

Kurullar

Sempozyum Başkanları

Beyhan Durak Aras

Haluk Akın

Bilim ve Düzenleme Kurulu

Beyhan Durak Aras

Haluk Akın

Mehmet Ali Ergun

Gözde Yeşil

Taha Bahsi

Latif Bakır

Evren Gümüş

SÖZEL BİLDİRİLER

S-01 SPASTİK PARAPLEJİ ÖN TANILI İKİ OLGUDA KLİNİK EKZOM ANALİZİ SONUÇLARI

Sözel Bildiri /

ABDULLATİF BAKIR[1], HANİFE SAAT[2],

[1]Sami Ulus Cocuk Hastalıkları EAH, [2]Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH,

Herediter spastik paraplejiler komplike olan (sendromik) ve komplike olmayan (non sendromik) olarak sınıflandırılabilirler. Komplike olan tiplerinde diğer sistem bulguları da (ataksi, nöbet, entellektüel bozukluk vs) eşlik etmektedir. Klinik olarak alt ekstremite güçsüzlüğü ve spastisite ile karakterizedir. Bu zamana kadar genetik olarak 80'den fazla tipi tanımlanmıştır. Otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı kalıtım ve nadiren de mitekondriyel kalitım gösteren formları mevcuttur. OR geçiş gösteren tipleri yaklaşık olarak hastaların %30'unu oluşturmaktadır. İlk olgumuz 22 yaşında erkek hasta, desteksiz yürüyememe şikayeti ile başvurmuş olup ayrıca, dismetri ve disdiadokinezi bulguları olduğu görülmüştür. Annesi ve babası akraba olan olgunun, benzer klinikte bir kız kardeşi vardı. Yapılan klinik ekzom analizinde Spastik parapleji tip 64 ile ilişkili olan ENTPD1 geninde c.703C>T p.Gln235Ter novel mutasyonu homozigot olarak saptandı. İkinci olgumuz ise yürüyememe, konuşamama ve nöbet şikayetleri ile gelen 12 yaşında erkek hasta. Yapılan klinik ekzom analizinde AP4M1 geninde c.952C>T p.Arg318Ter mutasyonu homozigot olarak saptandı. Aynı mutasyonun 2014 yılında Dr. Beyhan Tüysüz ve arkadaşları tarafından entellektüel bozukluk ve spastik tetraplejili bir hastada ilk olarak tanımlandığı görüldü. Spastik parapleji grubu genetik etyolojisi açısından çok heterojen olup, hızlı ve kesin tanı açısından klinik ekzom analizleri oldukça yarar sağlamaktadır. Bu iki olguda tespit edilen mutasyonların da bilimsel literatüre katkı sağlaması açısından sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: SPASTİK PARAPLEJİ, KLİNİK EKZOM ANALİZİ

S-02 AKCİĞER KANSERİNDE SOMATİK GENOMİK DEĞİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASI

Sözel Bildiri /

GAMZE BİLGİLİ[1], YAMAN SAĞLAM[2],

[1]BAŞKENT ÜNİV., [2]MALTEPE ÜNİV.,

Akciğer kanseri tüm kanserler arasında en sık görülen kanser olup aynı zamanda kansere bağlı ölüm nedenlerinde de ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanserinin etyopatogenezinde başta sigara olmak üzere çok sayıda çevresel mutajen faktör rol oynamaktadır. Mutajen maruziyet sonucu akciğer dokusunda somatik genomik değişiklikler meydana gelmektedir. Özellikle EGFR geninde ki değişimler ve PD-L1 protein ekspresyonu gerek tedavi ve gerekse prognostik açıdan önemlidir. Burada küçük hücreli dışı akciğer kanserli 40 olguda EGFR ve PDL1 genlerindeki somatik değişimler araştırılmıştır. Olgulara ait tümörlü dokulardan Real Time PCR yöntemi ile EGFR geninde hot-spot hedef bölge mutasyonları ile PD-L1 protein ekspresyon düzeyi araştırılmıştır. EGFR geninde hedef bölge mutasyon araştırılması yapılan 27 hastanın 3 tanesinde EGFR p.T790M genomik değişikliği bir tanesinde ise EGFR p.L858R genomik değişikliği saptanmıştır. PDL1 ekspresyonu çalışılan 17 hastanın 4 tanesinde güçlü pozitif, 4 tanesinde ise zayıf pozitif PDL1 ekspresyonu saptanmıştır. Bilindiği üzere akciğer kanserinde PD-L1 pozitifliği kötü prognostik faktör kabul edilmesine rağmen PD-L1 pozitif hastalar son yıllarda geliştirilen immünterapötik ilaçlardan ciddi anlamda fayda görmektedir. EGFR geninde meydana gelen mutasyonlar ise tedaviyi yönlendirmeye olan katkısı nedeniyle oldukça önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: AKCİĞER KANSERİ, EGFR, PD-L1

S-03 RİNG KROMOZOM 14 ANOMALİLİ HASTALARIMIZ

Sözel Bildiri /

ELİF YILMAZ GÜLEÇ[1],

[1]SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Giriş ve Amaç: Ring kromozom 14 nadir görülen bir kromozom anomalisidir. Etkilenen bireylerin neredeyse hepsinde tabloya epilepsi ve mental retardasyon eşlik etmektedir. Ek olarak farklı bulgular ve dismorfik özellikler görülebilmektedir. Kliniğimize başvuran ring kromozom 14'lü olguları derledik. Gereç ve Yöntem: Olgularımızın periferik kandan kromozom analizi yapılarak karyotipleri saptandı. Ailelerde etkilenme olasılığı olan bireylerin kromozom analizi yapılarak diğer etkilenen ve taşıyıcı bireyler belirlendi. Ayrıca etkilenen olgulara mikroarray analizi yapıldı. Sonuç: İlk olgumuz başvurusunda 1 yaş 2 aylık olan bir erkek çocuk; hasta atipik yüz görünümü, epilepsi, nöromotor gelişim geriliği nedeniyle refere edildi. Hastanın fizik incelemesinde dolikosefali, geniş alın yapısı, düz kaş yapısı, epikantus, basık yüz yapısı, büyük belirgin kulak yapısı, unilateral simian çizgisi ve el ve ayak sırtlarında lenfödem saptandı. Beyin MRG'de eksternal hidrosefali bulgusu ve EEG'de jeneralize tipte epileptiform anomali varlığı saptandı. Kromozom analizi: 46,XY,r(14)(p11.2q32.3)[44] / 45,XY,-14 [6] olarak array CGH analizi 14q32.32q32.33 bölgesini kapsayan 2,935 kb'lık kayıp saptandı. (14q32.32q32.33(103.392.830-106.327.993) bölgesi kayıp) İkinci olgumuz başvurusunda 3 yaş 6 aylık olan bir kız çocuk, 4.5 aylıkken başlayan konvülsiyonları, stereotipik el çırpma hareketleri, mental retardasyon ve atipik yüz görünümü olması nedeniyle tarafımıza refere edildi. Hastanın fizik incelemesinde hipotoni, brakisefali, yuvarlak basık yüz, epikantus, aşağı eğimli göz yarıkları, öne bakan kulak yapısı, mikroosti, retro-mikrognati, glossopitoz saptandı. Hastanın beyin MRG'sinde frontotemporal bölgelerde ekstraaksiyel mesafe artışı ve supratentoryal ventriküler sistemde hafif genişleme saptandı. EEG'de nadir multifokal keskin dalga paterni saptandı. Kromozom analizi: 46,XX,r(14)(p11.2q32.3) olarak rapor edildi. Annesinin karyotipi: 46,XX,r(14)(p11.2q32.3)[46] / 45,XX,-14 [4] bulundu. Annenin mental sorunu olmadığı, fakat baş ağrısı atakları ve depresyon öyküsü olduğu öğrenildi, 4.5 aylık kızkardeşin karyotipi: 46,XX,r(14)(p11.2q32.3)[90] / 45,XX,-14 [10] saptandı. Nöromotor gelişimi normal olan kardeşin konvülsiyonlarının başladığı öğrenildi. Kardeşin fizik özelliklerinin ablasına benzediği gözlendi, beyin MRG'si normal saptandı. Array CGH analizi sonucu: indeks olguda 14q32.33bölgesini kapsayan 651 ve 297 kb'lik kayıplar saptandı. (14q32.33(105.677.285-106.327.993) ve 14q32.33(106.990.277-107.287.505)

bölgerinde kayıp). Annesinde aynı bölgelerde aynı dozajda kayıp, kardeşinde benzer bölgelerde 332 ve 294 kb'lik kayıp saptandı (14q32.33(105.677.285-106.009.354) ve 14q32.33(106.990.277-107.284.531) bölgelerinde kayıp.) Tartışma: Ring kromozom 14 olgularında, genelinde görülen mental retardasyon ve epilepsiye ek olarak hipotoni, otizm, dolikosefali, mikrosefali, blefarofimoz, aşağı eğimli göz yarıkları, epikantus, basık burun kökü, basık yüz yapısı, belirgin ve düşük kulak yapısı, mikrognati gibi fasyal bulgular, ayrıca el- ayak ve ekstremite anomalileri, göz ve retinal anomaliler, konjenital kalp anomalisi, genitoüriner anomaliler görülebilmektedir. Literatürdeki olgularla karşılaştırıldığında olgularımızın, taşıyıcı anne hariç epilepsi tanısı aldığı görülmektedir. Fizik bulgular açısından epilepsi gözlenen 3 olgunun da fenotipik olarak literatürdeki olgularla benzeştiği gözlenmiştir. İkinci sunulan ailede annenin karyotipine bakarak fenotipik olarak etkilenmiş olması beklenmektedir. Annede depresyon ve baş ağrısı atakları olması bu kromozom anomalisine göre atipik seyreden merkezi sinir sistemi bulguları olasılığını akla getirmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: RİNG KROMOZOM, RİNG (14), EPİLEPSİ, ARRAY CGH, DİSMORFİK HASTA

S-04 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK) OLGULARINA AİT EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ (EGFR) YOLAĞI İLE İLİŞKİLİ EKSOZOMAL MİRNA'LARIN İNCELENMESİ

Sözel Bildiri /

Altuğ KOÇ[1], Levent PELİT[2], Asım LEBLEBİCİ[3], Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL[3], Haydar SOYDANE KARAKUŞ[4], Ceyda ALDAĞ[4], Tuncay GÖKSEL[4], Yasemin BAŞBINAR[3],

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, [2]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya AD, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji AD, [4]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD,

Amaç: KHDAK olgularına yönelik hassas tıp (precision medicine) uygulamalarında, EGFR geni ve ilişkili yolaklar önem kazanmıştır. Tirozin kinaz sentezleyen EGFR genine ait, aktive edici somatik mutasyonların varlığında, "tirozin kinaz inhibitörleri"nin kullanımı "progresyonsuz sağ kalım" oranlarını iyileştirmiştir. Eksozomlar, tümörün sahip olduğu benzer hücre içeriğine sahip mikroveziküllerdir. Eksozomlar içerisinde bulunan DNA, somatik mutasyonların araştırmasında kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, EGFR yolakları ile ilişkili miRNA'ların ve somatik mutasyonların arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Sunacağımız çalışmada, eksozomların non-invaziv kanser tanısı (likit biyopsi) yaklaşımı için uygun biyobelirteç olup olmadıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Yöntem: Çalışmada, EGFR yolağı ile ilişkili, daha önce literatürde tanımlanmış eksozomal 6 miRNA incelenmiştir: Hedef olarak miR-30b, miR-30c, miR-221-3p, miR-22-3p ve kontrol olarak miR-1288, SNORD48. Bunların somatik mutasyonlar ve klinik bulgularla ilişkisi mümkün olabildiğince araştırılmıştır. Otuz iki farklı KHDAK hastasından alınan örnekler çalışmaya katılmıştır. Sırasıyla, hastaların plazmalarından miRNA ekstraksiyonu, cDNA sentezi, "real-time quantitatif PCR" çalışması yapılmış ve Δ/Δ Ct metodu ile rölatif kantifikasyon gerçekleştirilmiştir. Bulgular: Kontrol amaçlı kullanılan miR1288'in bir örnek dışında tüm örneklerde ifadelendiği görülmüştür. Elde edilen miRNA miktarının azlığı nedeniyle, 2 miRNA'da zayıf PCR eğrileri elde edilmesine rağmen, bu miRNA'lar (miR-30b, miR-221-3p) çalışma dışı bırakılmıştır. Geri kalan miR-30c ve miR-22-3p ise PCR eğrileri oluşturmuştur. Sonuç: Eksozomal miR-30c ve miR-22-3p KHDAK hastalarının plazmalarından başarılı bir şekilde elde edilebilmiştir ve biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip oldukları düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: EGFR, EKSOZOM, MİRNA, KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)

S-05 LRP5 GEN MUTASYONUNA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN OSTEOPOROSİS PSEUDOGLİOMA SENDROMU

Sözel Bildiri /

Sezen GÜNTEKİN ERGÜN[1], Güvem GÜMÜŞ AKAY[2], Mehmet Ali ERGÜN[3], E. Ferda PERÇİN[3], R.Pervin DİNÇER[1],

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, [2]Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama Ve Araştırma Merkezi, [3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD,

Osteoporosis pseudoglioma (OPPG) (MIM 259770) Sendromu, doğuştan veya erken başlangıçlı körlük, ağır ve erken başlangıçlı osteoporoz, iskelet yapısında kırılganlık vebazen de öğrenme güçlüğü ile karakterizedir. OPPG sendromunda doğuştan veya erken başlangıçlı göz bulguları, vitröretinal dokunun dejenerasyonu, mikroftalmi, falsiform katlanmalar, retinal ayrılma ve fitizis bulbi gibi farklı problemleriiçermektedir. Bu çalışmada; anne baba arasında 3. derece akrabalık bulunan ve 3 etkilenmiş bireyden oluşan bir aile dahil edilmiştir. Proband olarak seçilen bir hastada ekzom dizileme yapılmış ve LRP5 geninde c.2827+1G>A splice-site mutasyonu bulunmuştur. Bulunan bu mutasyon, ailenin diğer etkilenmiş bireylerinde de homozigot, ebeyvnlerde ise heterozigot olarak bulunmuştur. LRP5, 23 ekzonlu, 5128 bç'den oluşan ve 1615 aa'lik bir protein kodlayan, 11q13.2bölgesine lokalize bir gendir. LRP5, Wnt/β katenin sinyal yolağında ko-reseptör olarak görev yapan hücre yüzey reseptörüdür ve göz gelişimi vegözün hastalıklarında önemli bir role sahiptir. Literatürde Welinder ve ark., bilateralmikroftalmi, retina dekolmanı, ağır osteopeni, kemik kırıkları ve çoklu vertebral kırıklarıolan OPPG sendromlu 2 kız kardeşte, LRP5 geninde paternal orijinli c.899dupA (p.T297NfsX3)mutasyonu ve maternal orijinli c.2827+1G>A splice site mutasyonu compound heterozigot olarak bulunmuştur. Bizim hastamızda kemik kırıkları ve çoklu vertebral kırıklar yokken ağır mikroftalmi bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak, Welinder ve ark. nın çalışmalarında saptanan compound heterozigot mutasyonlardan c.2827+1G>A splice site mutasyonunun bilateral mikroftalmi ve retina dekolmanına, c.899dupA mutasyonunun ise ağır osteopeni, kemik kırıkları ve çoklu vertebral kırıklara, sebep olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla, ilk defa bizim çalışmamızda homozigot olarak bulunan c.2827+1G>A splice site mutasyonunun kemik kırıklarından daha çok gözde anomaliye özellikle de mikroftalmiye neden olabileceğini düşündürmektedir LRP5 geninin mikroftalmi patogenezindeki rolünün aydınlatılabilmesi için ileri seviyede hücresel ve hayvan modeli çalışmalarına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: OPPG SENDROMU, LRP5, EKZOM DİZİLEME

S-06 LİKİT BİYOPSİ YÖNTEMİYLE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ ALAN 2 OLGU SUNUMU

Sözel Bildiri /

Çağrı DOĞAN[1], Engin ALTUNDAĞ[1], ÖMER SALİH AKAR[2], Ümmet ABUR[2],

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tbbi Genetik Anabilim Dalı,

Kanser tedavisinde hedefe yönelik ilaçların kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır.Bu nedenle kanser hastalarının genetik profilinin çıkarılması oldukça önemlidir.Doku biyopsisi kanser tanı ve tedavisinde kullanılmakla birlikte doku yetersizliği, tekrarlı biyopsinin zorluğu gibi kısıtlılıklar likit biyopsinin(LB) yaygın kullanımına yol açmıştır.Biz burada LB yöntemiyle hedefe yönelik ilaç kullanımı imkanı sunulan iki vaka sunmaktayız. Vaka 1:65 yaşında erkek hasta 1 yıl önce akciğer adenokanseri tanısı almış. Tanı anında yapılan pozitron emisyon tomografisi(PET) sonucu sağ akciğer kitle saptanmış, doku biyopsisinde EGFR geninde "c.2573T>G; p.L858R" mutasyonu saptanmış.11 ay erlotinib kullanmış kontrol PET raporunda akciğerdeki kitlede progresyon, kemik metastazları saptanmış.Likit biyopsi yapılan hastada EGFR geninde "2573T>G;p.L858R" mutasyonuna ek olarak "c.2369C>T; p.T790M direnç mutasyonu saptandı. Osimertinib tedavisi başlanan hastanın kontrol PET sonucunda akciğerdeki kitlenin stabilleştiği ve metastaz odakların kaybolduğu gözlendi. Vaka 2: Akciğer kanseri ön tanısı ile doku biyopsi yapılan 70 yaşında kadın hastaya akciğer adenokanseri tanısı konulmuş, materyal yetersizliği nedeniyle genetik testler yapılamamıştır. Hastaya birimimizde likit biyopsi yapıldı ve EGFR geni ekzon 19 da "c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC;p.E746_A750del" mutasyonu saptandı. Hastaya hedefe yönelik ilaç olarak erlotinib başlandı. 2 aydır tedavi alan hastanın mevcut şikayetleri hızla azaldı. NSCLC hastalarının %10-40 ında EGFR geninde mutasyon gözlenmektedir(1). Erlotinib gibi birinci nesil tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) NSCLC hastalarında hastalığın semptomlarını azaltmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır(2).1.nesil TKİ ilaçların NSCLC hastaları üstündeki olumlu etkilerine rağmen tedaviye başlangıcından 6-12 ay sonra ilaca direnç gelişebilmektedir(1).Relaps gelişen hastaların %50 sinde EGFR geninde ikinci bir mutasyon olarak ekzon 20'de T790M mutasyonu gösterilmektedir(1).Her iki hastamızda da EGFR geninde mutasyon saptanmış olup 1.nesil TKİ kullanılmıştır.Literatürle uyumlu olarak vaka 2 de T790M mutasyonu nedeniyle TKİ'ye direnç gelişmiş ve hastalıkta progresyon gözlenmiştir.Bu nedenle hastaya 3.nesik TKİ başlanmış ve 3 ay sonra hastalık stabil duruma gelmiştir.Bu veriler ile likit biyopsi yöntemi özellikle NSCLC hastalarında tanı anında ve relaps durumlarda mutasyon tespitini oldukça kolaylaştırmakta ve hastaların geleneksel kemoterapinin yan etkilerine maruz kalmadan daha konforlu tedavi almalarını sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: LİKİT BİYOPSİ,HEDEFE YÖNELİK KANSER TEDAVİSİ

S-07 AYNI AİLEDE ATM GENİNDE MEME KANSERİ VE ATAKSİ TELENJİEKTAZİ'YE NEDEN OLAN MUTASYON ARAŞTIRILMASI

Sözel Bildiri /

Taha BAHSİ[1], Haktan Bağış ERDEM[1],

[1]ANKARA ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Kalıtsal meme kanseri meme kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. BRCA1/BRCA2 genleri genetik nedenlerin en sık sebebidir. Ancak özellikle DNA onarımında görev alan birçok gende ki mutasyonlar da meme kanserine sebep olabilmektedir.Bunlardan önemli bir gende ATM genidir. ATM geninde meydana gelen heterozigot patojenik değişimler meme kanserine homozigot patojenik değişimler ise ataksi telenjiektazi hastalığına neden olmaktadır. Bizde kliniğimize meme kanseri nedeniyle başvuran hastamızın kendisinde ATM geninde patojenik heterozigot değişim saptadık. Hastanın daha önce 15 yaşında iken ölen kızının ise ataksi telenjiektazi hastası olduğunu ancak kızına herhangi bir genetik test yapılmadığını öğrendik. Daha sonra hastanın eşine de mutant bölge için genetik test yapıldı ve aynı değişim heterozigot olarak saptandı. Hastanın ölen kızında da aynı değişimin homozigot olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak soygeçmiş sorgulama, pedigri analizinin önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ataksi telenjiektazili çocuğa sahip kadınlae patojenik değişim için taşıyıcı olacağından meme kanseri açısından risk altında olabilirler. Dolayısıyla bu kadınlara bu yönde genetik danışma verilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: MEME KANSERİ, ATM, ATAKSİ TELENJİEKTAZİ

S-08 CLN5 HASTALIĞI'NA NEDEN OLAN CLN5 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON

Sözel Bildiri /

Halil ÖZBAŞ[1],

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana bilim Dalı, Isparta,

CLN5 Hastalığı'na Neden Olan CLN5 Geninde Yeni Bir Mutasyon Halil ÖZBAŞ* *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Isparta, Türkiye, drozbas@yahoo.com ÖZET Nöronal seroid lipofussinozlar (NCL'ler) olarak bilinen Batten hastalığı olarak da adlandırılan bir grup hastalıktan biri olan CLN5 hastalığı, öncelikle sinir sistemini etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. literatürde 90 kadar vaka tanımlanan CLN5 hastalığının insidansı bilinmemektedir. Burada, epileptik nöbetler ve motor becerilerin kaybı nedeniyle takip edilen ve genetik anabilim dalında nöronal seroid lipofussinoz tip 5 tanısı konulan bir olguyu sunuyoruz. 8 yaşındaki erkek hasta polikliniğimize 2 yıl önce başlayan ilerleyici görme kaybı, hafıza kaybı, epileptik nöbetler ataksik hareketler ve motor becerilerin kaybı şikayetleri ile başvurdu. Anemnezinden anne baba arasında akrabalık olduğu, annenin babasının kuzeninin kızı olduğu; hastanın kendinden önce kız kardeşinde (ablası) benzer klinik durumun ortaya çıktığı ve 12 yaşında kaybedildiği öğrenildi. Hastaya daha önce değişik merkezlerde yapılan klinik değerlendirmeler ve laboratuvar incelemeleri ile tanı konulamamış. Hastaya daha önce başka merkezlerde yapılan kromozom analizi sonuçları da (46,XY) normal olarak değerlendirilmiş. Kliniğimizde yapılan değerlendirmede anne babanın akraba olması da göz önünde bulundurularak tek gen hastalığı olabileceği düşünüldü ve Whole exom seqeencing programına alındı. Hastada bulunan varyantlar kliniği ile birlikte değerlendirildi. CLN5 geninde c.558A>C varyantı homozigot olarak tespit edildi. Bu varyant Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project ve Exome Aggregation Consortium çalışmalarında kontrol bireylerde çok düşük frekansta bildirilmektedir. Hastanın kliniği ile birlikte İn siliko değerlendirmelerde CLN5 genindeki c.558A>C değişimi Neuronal Ceroıd Lıpofuscınosıs için muhtemel patojenik varyant olarak değerlendirildi. Hasta ile birlikte anne babadan alınan örneklerle sanger dizi analizi ile CLN5 geninde c.558A>C varyantı tekrar değerlendirildi. Anne baba her ikisinde de heterozigot ve hastamızda da homozigot olduğu doğrulandı. Aileye genetik danışma verildi. Tekrar çocuk düşünürlerse PGT yaptırmalarının iyi olacağı bildirildi.

ANAHTAR KELİMELER: CLN5 HASTALIĞI, CLN5 GENİ, NÖRONAL SEROİD LİPOFUSSİNOZİZ

S-09 CD59 İLE İLİŞKİLİ TEKRARLAYAN POLİNÖROPATİ VE HEDEFE YÖNELİK ECULİZİMAB TEDAVİSİ

Sözel Bildiri /

AYÇA DİLRUBA ASLANGER[1],

[1]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK ANABİL DALI,

Son yıllarda sık karşılaşılan hastalıklarda faydalı olduğu gösterilen pek çok tedavi, nadir görülen genetik hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu olgu sunumunda paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH) tedavisinde kullanılan C5 konvertaz inhibitörü olan eculizimab tedavisinin etkili olduğu nadir bir nörogenetik hastalığın klinik bulguları, tanı ve tedavi sonuçları sunulacaktır. Olgunun klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi ve tüm ekzom dizi analizi yapıldı. Anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi olmayan fakat yakın yerleşim biriminden gelen 2,5 yaşında kız olguda, tekrarlayan enfeksiyonları takip eden polinöropati ve anemi atakları nedeniyle yapılan tüm ekzom dizi analizi ile CD59 geninde (NM_203330.2) literatürde patolojik olarak bildirilmiş homozigot c.146delA (p.Asp49Valfs*31) mutasyonu belirlendi. Olgunun CD59 ile ilişkili immun aracılı polinöropati tanısı kesinleşmiştir. Olgunun flow sitometrisinde CD59 eksikliği gösterilmiştir. CD59 proteini kompleman sisteminin ana düzenleyicisidir. Görevi membran atak kompleksinini inhibe etmektir. Edinsel CD59 eksikliğinin neden olduğu PNH'da kronik intravasküler hemoliz, kemik iliği yetersizliği ve trombozun gözlendiği hematopoetik hücrelerde kazanılmış CD59 eksikliğidir. Tedavide C5 proteinine bağlanan monoklonal bir antikor olan eculizimab kullanılır. Konjenital CD59 eksikliğinde ise CD59 ekspresyonu eksiktir ve defekt hematopoetik hücrelere sınırlı değildir. Hemolitik anemi, hipotoni, kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati, akut böbrek yetmezliği ve tromboembolik olaylar görülür. Enfeksiyonlar ile tetiklenen nörolojik bulgular klinik olarak en çok göz çarpan bulgulardır ve bu hastalıkta da eculizimab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Eculizimab tedavisine başlanma kararı alınmış, hastanın gerekli aşılarının tamamlanması planlanmıştır. CD59 geninde biallelik mutasyonlar konjenital CD59 eksikliğine neden olabilir. Bu olgu sunumunda tekrarlayan polinöropati ataklarında konjenital CD59 eksikliğinin akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Özellikle tüm ekzom dizi analizi ile tanı konulabilen hastalıkların sayısı arttıkça sadece genetik hastalıkların tanısında değil tedavi ajanlarının seçiminde de Tıbbi Genetik branşının katkısı artmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ, CD59 EKSİKLİĞİ, ECULİZİMAB, POLİNÖROPATİ

S-10 FABRY HASTALIĞI: MUTASYONDAN ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİNE (ERT)

Sözel Bildiri /

Özlem SEZER[1],

[1]SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ GENETİK,

Fabry hastalığı (FH, OMIM #301500) a-galaktozidaz A enzimini kodlayan, X-kromozomu(Xq22.1) üzerindeki GLA geninde meydana gelen mutasyon ile ortaya çıkan, progresif, yaşamı tehdit eden, multisistemik nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Tahmini insidansı 1/117,000' dir. FH taramasının yaygınlaşmasıyla birçok genetik varyant tanımlanmıştır ve çoğu varyant klinik önemi bilinmeyen (VUS) grupta olup hastalığın tipik klinik özelliklerini göstermemektedir. Özellikle kadınlar ve bu varyantlar, asemptomatikten klasik FH özelliklerine kadar geniş bir yelpazede değişen klinik spektrum gösterebilmektedir. Aynı aileden aynı genotip bulunan durumlarda bile, hastalığın oluşumu ve klinik seyri farklı olabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ancak hastalığın tanınabilmesi ve ERT (enzim replasman tedavisi) ile olabilmektedir. Ayrıca doğru tanı, riskli aile bireylerinin tanı ve takibinde önemlidir. Çalışmamıza, Samsun Araştırma ve Eğitim Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümünde takip edilen 352 yüksek riskli FH hastası dahil edildi. FH'nın kesin tanısı GLA sekans analizi ile doğrulandı. Erkeklerde a-galaktosidaz A aktivitesinin ölçümü ve kadınlarda Lyso-Gb3 düzeyi, detaylı multisistemik değerlendirme, en az 3 kuşak Pedigree analizi, aile taraması yapıldı ve uygun genetik danışma verildi. Özellikle erkek mutasyon taşıyıcılarının ailelerden ayrıntılı soyağacı analizi planlanarak mutasyonların klinik yansımaları değerlendirildi. Sonunda hastalık prognozu, tedavi seçenekleri ve üreme seçenekleri konusunda genetik danışma verildi. Çalışmamızda, 352 olgu (ortalama 38.6y; 1-76y); 147 Erkek (ortalama 39,2y;1-75y). 205 kadın (ortalama 38,1y;3-76y) değerlendirildi. İlk değerlendirmede 289 olgu değerlendirildi ve 10 olguda mutasyon saptandı (3,5/100). 63 olguda aile taraması yapıldı ve 32 olguda mutasyon saptandı (%50). Toplamda 42 mutasyon tespit edildi (12/100). 4 farklı familyal mutasyon D170N(1), D313Y(12), P205S(11), S126G(18) saptandı. İki tanesi (D170N, P205S) patojenik, ikisi benign (D313Y, S126G) mutasyon idi. Çoğu olguda, Erkeklerde a-galaktosidaz A aktivitesi ve kadınlarda Lyso-Gb3 düzeyi bakıldı. 15 olgu ERT tedavisi alırken, 22 olgu tetkiklerle takipte ve 5 olgu takipsizdir. Bu çalışmada amacımız Fabry hastalığına genetik temelde yaklaşabilmek ve ERT ile hastalığın erken tanı ve tedavisine olanak sağlayarak Fabry hastalığındaki tedavi seçeneklerine genel bir bakış sağlayabilemektir.

ANAHTAR KELİMELER: FABRY, ERT

S-11 TÜRK TOPLUMUNDA KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ANAPLASTİK LENFOMA KİNAZ YENİDEN DÜZENLENMELERİNİN SIKLIĞI

Sözel Bildiri /

AYŞEGÜL ÖZTÜRK KAYMAK[1], AJLAN TÜKÜN[1],

[1]DÜZEN LABORATUARLARI GENETİK TANI MERKEZİ,

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) bir kısmında, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geni düzenlenmesi saptanmıştır. Çoğunlukla ALK geni ve ektoderm mikrotubule bağlı protein benzeri 4'ün (EML4) füzyonu ile oluşan artmış tirozin kinaz aktivitesi KHDAK için tedavi hedefi olmuştur[1]. KHDAK'lerinin yaklaşık yüzde 5'inde bulunur [2]. EML4-ALK füzyon onkojeni veya varyantlarını içeren tümörler, hiç veya hafif sigara öyküsü ve genç yaş gibi spesifik klinik özelliklerle ilişkilidir. Bu sunumda KHDAK hastalarında retrospektif olarak ALKdüzenlenmelerinin Türk popülasyonundaki sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. ALK yeniden düzenlenmesinin belirlenmesi için halen altın standart olan Floresan In Situ Hibridizasyon yöntemi kullanılmıştır. 503 tümor numunesinin %7'si ALK düzenlenmeleri için pozitifdi. KHDAK hastalarının en uygun tedaviyi alabilmeleri için moleküler profilleme önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ, ALK YENİDEN DÜZENLENMELERİ

S-12 BOY KISALIĞI ÖN TANISI ALAN HASTALARDA KOPYA SAYISI DEĞİŞİMLERİ

Sözel Bildiri /

Emine İkbal ATLI[1], Hakan GÜRKAN[1], Engin ATLI[1], [2], [2],

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,

İnsan boyu, hem genetik hem de çevre faktörlerinin kontrolü altındaki kompleks bir özelliktir. Kısa boy, genel popülasyondaki bireylerin % 2-3'ünü etkilemekte olup sosyal ve tıbbi öneme sahiptir. Genel olarak boyun kalıtılabilirliği % 50'nin üstündedir ve çalışılmış kompleks insan özellikleri arasında kalıtılabilirlik oranı en yüksek olanıdır. 2008 yılında yapılan İBK konsensüs toplantısında (Cohen ve ark., 2008) İBK tanımı şu şekilde kabul edilmiştir: 'İBK bilinen sistemik, endokrin, nutrisyonel ve kromozomal bir hastalık olmadan boyun aynı yaş, cinsiyet ve popülasyon grubu için verilen boy ortalamasının -2 SSD'nin altında olmasıdır'. Geçtiğimiz birkaç yılda BK'nın birçok nedeni keşfedilmiştir ve tüm genom ilişkilendirme çalışmaları sonucunda normal popülasyonda boyda varyasyona neden olan birçok gen bulunmuştur. Bu doğrultuda boy kısalığı tanısıyla Trakya Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda değerlendirilen 8 hasta konvansiyonel sitogenetik yöntemle incelendi. Yapılan sitogenetik inceleme sonucunda tüm vakaların karyotipi normal olarak değerlendirildi. Daha sonra bu hastalarda Aquarius SHOX (Catalog No: LPU 025, Cytocell) probu kullanılarak FISH analizi gerçekleştirilmiştir. Prob, SHOX genini tamamen kapsayan yaklaşık 160kb uzunluğunda bir diziyi göstermektedir. Her hasta için 20 metafaz değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçlarında SHOX bölgesinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. SHOX'un tek doz yetersizliği, insanlarda görülen Turner Sendromu (TS), İdiopatik Kısa Boy (İKB) ve LeriWeill Diskondrosteozu (LWD) olmak üzere üç farklı büyüme hastalığına katkıda bulunmaktadır. SHOX delesyonuna sahip bireyler hafif, zorlukla ortaya konabilen iskelet malformasyonlarından, bu hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen ciddi displazilere kadar değişen hatırı sayılır bir fenotipik heterojenite göstermektedirler. Hastaların son olarak periferik kan örneklerinden elde edilen DNA ile Cytosure 4x180K oligonükleotit problar (Agilent Technologies, Inc.) kullanılarak aCGH yapıldı. aCGH CNV+ SNP değişimlerini araştırmak için yapıldı. Çalışma sonucunda 8 hastadan 2 tanesinde CNV saptanmıştır. 2007 doğumlu kadın hastada 17p13.3 bant bölgesinde 2Mb lık delesyon saptanmıştır. 1985 doğumlu bir diğer kadın hastada ise 1q42 bant bölgesinde TSNAX-DISC1 gen bölgelerini kapsayan 141kb'lık delesyon saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: SİTOGENETİK,ACGH,CNV

S-13 MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 1 KLİNİK ON TANILI HASTALARDA MEN1 GEN ANALİZİ:

Sözel Bildiri /

Neslihan DUZKALE TEKER[1],

[1]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tibbi Genetik Bolumu,

Giriş: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN 1) otozomal dominant kalıtılan ve nadir rastlanan bir hastalıktır. Bu sendromda paratiroid, pankreas, hipofiz bezi ile daha az sıklıkla adrenal korteks bezinin nöroendokrin tumörleri ve bazı hastalarda diger non-endokrin tumörlere rastlanır. Bu hastalıktan sorumlu olan MEN1 genine ait germline mutasyon testleri MEN1 taşıyıcılarının belirlenmesi acısından önerilmektedir. Bu çalışmada, MEN1 olgularında molekuler gen analizi gerçekleştirilerek, bu genin patogenezdeki önemi araştırıldı. Materyal-Metod: 2015-2018 tarihleri arasında MEN1 klinik ön tanisiyla takip edilen 8 hastanın MEN1 gen analizi retrospektif olarak incelendi. Hastalara yeni-nesil dizileme tekniği (NGS) ile genetik analiz yapıldı. Analiz sonuçlarından elde edilen tüm veriler ACMG kılavuzuna göre skorlandı. Bulgular: MEN1 hastalarinda kadın cinsiyete daha sık rastlandı. MEN1 tani yasi ortalamasi 41 olarak saptandi. Analiz edilen MEN1 geninde hastalarin cogunda genomik bir degisim saptanmadı. 2 hastada NM_000244.3(MEN1):c.1428G>A(p.Trp476Ter) ve NM_000244.3(MEN1):c.643_646delACAG(p.Thr215Serfs*13) patojenik varyanti heterozigot olarak tespit edildi. Hastalık iliskili varyant tespit edilen probandların bazı aile uyeleri de aynı varyanta sahipti. Tartışma: MEN1 klinik ön tanılı hastalarda, tanının molekuler olarak dogrulanması icin, MEN1 gen analizi yapilmalidir. Etkilenen bireylerde hastalıktan sorumlu genomik degisimin tespit edilmesi ve diger aile uyelerine segregasyon calismalarinin yapilmasi acisindan genetic danismanlik onemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 1, MEN1, GENETİK DANİSMANLİK

S-14 JUVENİL MYELOMONOSİTİK LOSEMİ İLE İLİSKİLİ MATERNAL KALİTİM GOSTEREN NOVEL BİR CBL MUTASYONU

Sözel Bildiri /

Fatma KURT ÇOLAK[1], Naz GÜLERAY LAFCI[1],

[1]1SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye,

Noonan sendromu benzeri juvenil myelomonositik loseminin (JMML) eslik edebildigi hastalik(MIM 613563) germline olarak CBL geninde heterozigot durumda saptanan varyantlar sonucunda gorulen bir RASopatidir. Hastalarda Noonan sendromuna benzer kraniyofasiyel, kardiyak, ektodermal ve kas-iskelet sistemi anomalileri gozlenir. Ek olarak bu hastalik RAS-MAPK yolagindaki sinyal artisina ikincil JMML basta olmak uzere cesitli hematolojik ve solid doku tumorlerine de yatkinlik olusturur. Bu calismada JMML tanisi alan ve Noonan sendromuna benzer dismorfik bulgulara sahip bir hasta sunulmustur. Aralarinda akrabalik bulunmayan saglikli ebeveynden 38 haftalik 2960g dogan kiz hastanin, 18 aylikken yapilan fizik muayenesinde vucut agirligi 8.6kg (25-50p), boy uzunlugu 80 cm (90-97p) ve bas cevresi 47 cm (90-95p) olarak olculdu. Ek olarak hastada frontal bossing, belirgin kulaklar, ters V seklinde ust dudak, sol bacak ust yuzeyinde 1 adet cafe au lait lekesi ve splenomegali tespit edildi. Ekokardiyografide mitral yetmezlik ve gecirilmis perikardit ile uyumlu bulgular saptandi. Splenomegali etyolojisi nedeniyle arastirilan hastanin hematolojik tetkiklerinde bisitopeni, lokositoz, periferik yaymada myeloid oncullerinde artis ve absolut monosit sayisinin yuksek olmasi sonucunda JMML klinik tanisi konularak tedaviye baslanildi. Dismorfik bulgular ve JMML birlikteligi nedeniyle genetik polikliniginе yonlendirilen hastada noonan paneli calisildi. Panel sonucunda CBL geninde homozigot novel bir missense mutasyon saptandi. Aile segregasyonu degerlendirildiginde ayni degisiklik hasta ile benzer minimal dismorfik bulgulara sahip annede de heterozigot durumda gozlendi. Hastada gorulen degisikligin homozigot durumda olmasi 11q23 bolgesindeki kazanilmis segmental uniparental disomi (UPD)ile aciklanabilecegi dusunuldu. Ilginc olarak hastada gorulen mutasyonun homozigot durumu klinik remisyonda da Sanger dizileme ile tekrar gosterildi. Sonuc olarak, CBL sendromu JMML basta olmak uzere hematolojik kanser ve solid doku tumoru olusumu icin yuksek risk yaratan bir hastaliktir. Bu risk germline heterozigot mutasyonu homozigot duruma getiren kopya sayisi notral heterozigosite kaybina yol acan segmental UPD seklinde 'cift vurus' hipotezine dayanmaktadir. Bu nedenle hastalarin ve ailede risk altinda olan diger bireylerin erken donemde tani almasi hastalarin izleminde onemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: CBL ,NOONAN, JMML

S-15 KABUKİ MAKE UP SENDROMU VE OLGU SUNUMU

Sözel Bildiri /

Ömer Faruk KARAÇORLU[1],

[1]Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Kabuki Sendromu (KS); ilk defa 1967 yılında Japonya'da tanımlanmış olup alt göz kapağının lateralde kalan üçte birlik kısmının dışarı doğru dönmesi ile birlikte uzun palpebral aralıklara sahip gözler, yay şeklinde yüksek kalın kaşlar, büyük belirgin veya fincan şeklinde kulaklar gibi tipik yüz özellikleri ile tanınmaktadır. KS hastalarında yüz bulgularının yanında minör iskelet anomalileri, postnatal büyüme geriliği, entelektüel gerilik ve diğer konjenital anomaliler görülebilmektedir. KS sıklığı 1/32000 ile 1/86000 arasında olup olguların yaklaşık %75'i KMT2D genindeki heterozigot patojenik varyantlar nedeniyle oluşmaktadır. KMT2D geni, histon modifikasyonlarında rolü olan lizin spesifik metil transferaz aktivitesi nedeniyle MLL2 geni olarak da bilinmektedir ve 12q13.12 bölgesinde lokalize olup 54 ekzon transkribe etmektedir. Dismorfik yüz görünümü ve entelektüel gerilik nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen 7 yaşındaki erkek hastamız infantil döneminde hipotonik olup kriptorşidizm ve yarık damak nedeniyle ameliyat edilmişti. Birkaç kelime konuşabilen hasta tipik KS yüz özelliklerine ek olarak kulaklarda deri eklerine ve ellerde de beşinci parmak klinodaktilisi, fetal parmak uçlarındaki şişliklere de sahipti. Hastanın periferik kanından elde edilen DNA'dan yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak KMT2D tüm gen dizi analizi yapıldı ve 14. ekzonda p.Ala1390Glyfs*42 (c.4168_4169insG) varyantı heterozigot olarak bulundu. Sanger metodu ile doğrulanan varyant HGMD'de (CI1313023) tanımlı olup insersiyon sonrası çerçeve kayması nedeniyle stop kodonu oluşturarak KS (OMIM#147920) neden olduğu düşünülmektedir. KS tanı kriterleri uluslararası uzmanlar kurulu tarafından 2019 yılında güncellenmiş olup bizim olgumuz büyüme gelişme geriliğine ek olarak patojenik varyanta sahip olması ve tipik dismorfik özelliklerin birçoğuna sahip olması ile genotip ve fenotip korelasyonu açısından tanı kriterlerini karşılamaktadır. Hedefe yönelik tedavi seçimleri geliştikçe moleküler genetik doğrulamaların yapılması tanıda ve KS hastalarının yönetiminde yardımcı olmaktadır. Aileye ayrıntılı genetik danışmanlık verilerek tüm klinik bulgular açısından multidisipliner bir yaklaşım izlenmesi sağlanmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: KABUKİ SENDROMU, TANI KRİTERLERİ, GENETİK DANIŞMANLIK, YENİ NESİL DİZİLİME, DİSMORFOLOJİ

POSTER BİLDİRİLER

P-01 ARTROGRİPOZİS MULTİPLEKS KONJENİTA VE MUKOPOLİSAKKARDİOZİS TİP 2(MPS2) BİRLİKTELİĞİ

Poster Bildiri /

Abdulkerim KOLKIRAN[1], Büşra AYDIN[2], Ekim TAŞKIRAN[2], Pelin Özlem KİPER[1], Eda UTİNE[1], Mehmet ALİKAŞİFOĞLU[2], Koray BODUROĞLU[1],

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Giriş: MPS2, X resesif kalıtılan, nadir görülen, iduronat sulfataz(I2S) yetersizliğiyle dokularda glikozaminoglikan(GAG) birikimine yol açan, ilerleyici, multisistemik hastalıktır. Xq28 bölgesinde yeralan iduronat 2–sulfataz(IDS) geninde görülen mutasyonlarla meydana gelir. Lökositlerde I2S enzim düzeyinde düşüklük gösterilebilir. IDS genindeki mutasyonların sekans analizi ve multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu(MLPA) ile %91 oranında MPS2 tanısı konulabilir. Kalan %9'luk kısmı kompleks rearrangement'lar oluşturur. OLGU: Artrogripozis mültipleks, MPS tip 2 tanısıyla izlenen 11 yaşında hastanın öyküsünde, fetal ultrasonografide artrogripozis saptandığı, normal vücut ağırlığı, baş çevresiyle doğduğu, 8 yaşından beri MPS2 için enzim tedavisi aldığı, skolyoz, bilateral dizlerde, dirseklerde fleksiyon kontraktürleri, bilateral kalça çıkığı, inguinal herni, inmemiş testis nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Hastanın işitmesinin normal olduğu, göz muayenesinde korneal bulanıklık olmadığı öğrenildi. MPS2 tanısıyla haftada bir kez idursulfase (Elaprase®) enzim replasman tedavisi(ERT) alan hastanın boyu <3. persentil, vücut ağırlığı, baş çevresi normaldi, hepatosplenomegali yok, bilateral el bilek, dirsek, diz eklemlerinde ekstansiyon kısıtlılığı mevcuttu. Epilepsi ve zihinsel yetersizliği yoktu. Abdominal ultrasonografi normaldi. İlk çekilen ekokardiyografisinde ASD mevcut iken tekrarı normal bulundu. Diğer enzim düzeyleri normalken lökosit I2S düzeyi düşük bulundu. Tüm ekzom dizileme(WES) yapılan hastada IDS geninde c.934G>A(p.Gly312Ser) ve 12q23.2'de MYBPC1 geninde c.2147C>A(p.Ala716Asp) mutasyonu saptandı. Her iki mutasyon için anne heterozigot taşıyıcı, baba normal bulundu. TARTIŞMA: MPS2'den etkilenmiş hastalar doğumda normaldir. Ancak 18-46 aylık iken klinik bulgular görülebilir. Hastamızda prenatal başlayan artrogripozis tablosuyla öncelikle MPS2 düşünülmediği anlaşılmıştır. Hastanın klinik tablosunun aydınlatılması amacıyla yapılan WES analizinde IDS geninde hemizigot, MYBPC1 geninde heterozigot mutasyonu bulunarak MPS2 ve distal artrogripozis tip1B tanısı konulmuştur. SONUÇ: Boy kısalığı, hepatosplenomegali, dizostozis multipleks, eklem kontraktürleri, kaba yüzü olan hastalarda MPS2 akılda tutulmalıdır. Tanı için MLPA ve sekans analizi hastaların çoğunda tanı için yeterlidir. Hastamızda olduğu gibi klinik bulguları spesifik bir sendromla uyuşmayan veya birden fazla klinik durumu bir arada bulunduran hastalarda yeni nesil dizi analizi en hızlı tanısal desteği sunması nedeniyle ilk başvurulacak genetik tanısal araç olmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: ARTROGRİPOZİS MULTİPLEKS KONJENİTA, MUKOPOLİSAKKARDİOZİS TİP 2, WES

P-02 KOMPLEKS KARYOTİP ANOMALİSİ OLAN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ

Poster Bildiri /

TAHİR DARÇIN[1], BAHAR UNCU ULU[1], DERYA ŞAHİN[1], TUĞÇE NUR YİĞENOĞLU[1], TAHA BAHSİ[2], DİCLE MERİÇ[1], NURAN AHU BAYSAL[1], MERİH KIZIL ÇAKAR[1], MEHMET SİNAN DAL[1], FEVZİ ALTUNTAŞ[1]

[1]SBÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ EAH HEMATOLOJİ VE KÖK HÜCRE NAKİL MERKEZİ, [2]SBÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ EAH TIBBİ GENETİK MERKEZİ,

Akut promiyelositik lösemi (APL) tipik morfolojik bulguları , t(15;17) translokasyonu ile diğer akut miyeloid lösemilerden farklı bir lösemi alt tipidir. Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasına göre t(15;17)(q24.1;q21.2);PML-RARA' nın eşlik ettiği akut miyeloid lösemi olarak sınıflanır. De novo gelişebileceği gibi sitotoksik tedaviler sonrasında da görülebilir. Diğer akut lösemilerden farklı olarak yaygın damar içi pıhtılaşma bulguları ile kliniğe gelebilirler. Tedavisinde all-trans retinoik asit (ATRA) kullanımıyla prognozunda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Sıklıkla t(15;17) görülmekle birlikte farklı kromozomal anomaliler de eşlik edebilir. En sık görülenler trizomi 8 ; del(9q); del(7q); 1,3 ve 6. kromozom anomalileri , trizomi 21 ve izokromozom 17 'dir. Karyotip anomalilerinin hastalığın prognozuna etkisi yeterince açık değildir. Vaka: 65 yaşında erkek hasta halsizlik ve yorgunluk şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hgb: 3,6 gr/dl, wbc: 7600 /mm3, trombosit: 36000 idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi. Göğüs ağrısı ve troponin yüksekliği olması üzerine hasta akut miyokard infarktüsü tanısıyla yoğun bakıma alındı. Periferik kan yaymasında promiyelosit aşamasında duraksama olduğu görüldü. Hastaya akut promiyelositik lösemi tanısı konularak ATRA ve arsenik trioksit tedavisi başlandı.Hastaya eritrosit replasmanı yapıldı. Takibinde göğüs ağrısı geçti ve troponin değerleri gerileyen hasta hematoloji servisine alındı. İndüksiyon tedavisi devam etmekte olan hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

ANAHTAR KELİMELER: KOMPLEKS KARYOTİP ANOMALİSİ , AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ

P-03 ARRAYCGH YÖNTEMİ İLE EFTUD2 GENİNİ PARSİYEL KAPSAYAN 17Q21.31 DELESYONU SAPTANAN MANDİBULOFACİAL DYSOSTOSİS TYPE GUİON-ALMEİDA OLGUSU

Poster Bildiri /

Engin ATLI[1], Hakan GÜRKAN[1], Yasemin ÖZEN[1], Emine İkbal ATLI[1], Selma DEMİR[1], Sinem YALÇINKAYA[1],

[1]Trakya Üniversitesi,

Aim Mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida was characterized by microcephaly, a characteristic craniofacial appearance with upslanting palpebral fissures, microtia, preauricular and buccal tags and intellectual disability. EFTUD2 gene was found to cause a very distinct condition with phenotypic overlap with Treacher Collins syndrome, the mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida (MFDGA). Methods G-banding karyotype performed using peripheral blood. TCOF1, POLR1C and POLR1D genes associated with Treacher Collins syndrome were studied by NGS method. Chromosomal microarray analysis was performed on the proband and her parents using Agilent Technologies 4x180K SurePrint G3 Human CGH+SNP Platform. Results A 5 years old female referred us with Treacher Collins syndrome. She was born at 37th weeks of gestation with CS as weight 3200g. Her parents were nonconsanguineous and healthy. She had a 10 years old healty brother. The patient had speech delay, history of 4-5 seizures, convulsion and hypotonia. She had a dysmorphic features including long philtrum, broad nasal bridge, broad nasal root, bulbous nose, short neck, dysplastic ear, low nape hairline, micrognathia/ retrognathia. The echocardiogram revealed as normal, cranial MR revealed arachnoid cysts. Hearing test results were normal. Chromosomal analysis and NGS analysis were evaluated as normal. A 207 kb copy number variation arr[GRCh37]17q21.31(42753313-42960557)x1 was identified in our patient. Her parents arrayCGH analyses revealed as normal. Conclusion Our array CGH finding was reported extremely rare previously. We anticipate that the findings of our patient are due to deletion of 17q21.31 and loss of function of the EFTUD2 gene.

ANAHTAR KELİMELER: 17Q21.31, EFTUD2 GENİ, ARRAY CGH, MANDİBULOFACİAL DYSOSTOSİS TYPE GUİON-ALMEİDA

P-04 İNFANTİL DÖNEMDE TANI ALAN AROMATAZ EKSİKLİĞİ OLGUSU

Poster Bildiri /

Büşra GÖKSEL TULGAR[1], Fahrettin DUYMUŞ[1], Nadir KOÇAK[1], Tülün ÇORA[1],

[1]Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Konya, Türkiye,

Aromataz eksikliği 15q21 kromozomundaki CYP19A1 genindeki homozigot veya birleşik heterozigot bir mutasyondan kaynaklanır. Nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Aromataz enzim eksikliğinde fetal androjenler plasentada estrojene dönüştürülemezler. Bunun sonucunda kadın fetal virilizasyonu gelişir. Annede ise düşük estrojen seviyesine bağlı olarak genellikle hamileliğin ikinci yarısında gelişen ve doğumdan sonra gerileyen maternal hirsutizm gelişir. Etkilenmiş kadınlarda genel olarak doğumda ambigus genitalya, pubertede hiperandrojenizm işaretleri , mevcut olmayan göğüs gelişimi, primer amenore,gecikmiş kemik maturasyonu ve multikistik överler görülebilir. Burada tıp literatüründe yaklaşık 20 vakanın tanımlandığı nadir bir hastalığın genetik açıdan değerlendirilmesi ve tanı sürecini paylaşmak amaçlanmıştır.1 aylık kız bebek tarafımıza ambigus genitalya sebebi ile yönlendirilmiş. 37. Gebelik haftasında sezeryan ile 2990 gr ağırlığında doğmuş. Ebeveynleri arasında bilinen bir akrabalık yokmuş. Fizik muayene 1.3 cm klitromegali ve posterior kaynaşık labia minora dışında belirgin bulgu yoktu. İlk değerlendirmede virilize edici KAH yoktu. Hormonal tetkiklerinde FSH,LH ve testosteron düzeyleri yüksek ve E2 düzeyi düşük görüldü.(Tablo-1)Yapılan pelvik USG sinde sağ overde kistik oluşum ve normal uterus görüldü. Bunlara ek olarak annesinde gebelik esnasında ses kalınlaşması,virilizasyon,akne oluşumu gözlenmiş. Bu veriler ışığında ilk olarak kromozom analizi yapılan bebekte kromozom kuruluşu 46,XX olarak görülmüştür. SRY negatifti. Sonraki aşamada aromataz eksikliği ayırıcı tanısı ile istenen genetik tetkikinde CYP19A1 geni c.628G>A Homozigot mutasyonu saptanmıştır. Mutationtaster ve Clinvar ile in siliko genetik tahmin değerlendirmesi sonucu bu değişiklik patolojik olarak yorumlandı. Aileye genetik danışmanlık verilmiş olup ilgili bölümlere yönlendirilmiştir.Özellikle SRY negatif 46,XX ambigus genitalya saptanan bebeklerde annenin gebelikte hirsutizmi,akne öyküsü, ses kalınlaşması gibi hiperandrojenik bulguları mevcut ise nadir bir genetik hastalık olan aromataz eksikliği ayırıcı tanılar içinde yer almalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: AROMATAZ EKSİKLİĞİ, MATERNAL HİRSUTİZM,AMBİGUS GENİTALYA

P-05 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ALK YENİDEN DÜZENLEMESİ VE EGFR MUTASYON BİRLİKTELİĞİ

Poster Bildiri /

Bilge SARIKEPE[1], Özge ÖZALP YÜREĞİR[1], Özlem ANLAŞ[1], Berna BOZKURT DUMAN[1], Timuçin ÇİL[1],

[1]ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

İnsanda en sık görülen kanser olan akciğer kanserinde, diğer kanserlerde olduğu gibi çok sayıda genetik değişim saptanabilmekte ve hastaya hedefe yönelik tedavi şansı sunabilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sıklıkla driver mutasyonlar tek başına görülmekle birlikte daha az oranda da ikinci bir driver mutasyon eşlik edebilmektedir. Merkezimize refere edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastaların parafine gömülü dokusundan yapılan EGFR geninde real time PCR yöntemi kullanılarak mutasyon taraması ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak yapılan ALK yeniden düzenlenmelerinin araştırılmasında 3 hastamızda EGFR ve ALK mutasyon birlikteliği tespit edildi. ALK yeniden düzenlenmesine eşlik eden; 2 hastada EGFR geni L585R mutasyonu, 1 hastada ekzon 19 delesyonu saptandı. Literatürde daha önce de bildirilen bu durum, hastaların klinik gidişatında ve ilaca yanıtında farklılıklara neden olmaktadır. Ayrıca yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanımı ile çoklu genetik değişimlerin tahmin edildiğinden daha sık oranda saptanabildiği bildirilmiştir. Rutin tanısal algoritmaların bazı olgularda yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: KHDAK, ALK, EGFR, HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ, HASSAS TIP

P-06 RETİNOİK ASİT EMBRİYOPATİSİ ÖNLENEBİLİR Mİ?

Poster Bildiri /

Mustafa Tarık ALAY[1], Aysel KALAYCİ YİGİN[1], Faruk KIRBIYIK[2], Ahmet ÖZAYDIN[1], Filiz ÖZDEMİR[1], Uğur GÜMÜŞ[1], Mehmet SEVEN[1],

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., [2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dönem VI,

İzotretinoin kistik akne tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ancak gebelikte kullanımı kontrendikedir. İlacın kritik periodu son adet tarihinin başlangıcına göre gebeliğin 4-7. haftaları arasıdır. Bu dönemde doğumsal anomali riski %35' den fazladır. İlacın kritik periodda kullanılması "retinoik asit embriyopatisi" adı verilen anomaliler kompleksine neden olur. Retinoik asit embriyopatisi; merkezi sinir sistemi malformasyonları, kraniofasiyal, kardiovasküler ve timik defektler, mikroti/anoti, dış kulak yolu agenezisi, mikrognati, mikrosefali, spina bifida, yarık damak, göz ve ekstremitelerin yapısal defektleriyle karakterizedir. Bu çalışmanın amacı; Teratolojik Danışmanın doğumsal anomalileri önlemede etkili bir metod olduğunu vurgulamaktır. Bu çalışmaya, 2012- 2018 yılları arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı bünyesinde faaliyet gösteren Genetik Hastalıklar Tanı Merkezine (GETAM) Teratolojik danışma amacıyla başvuran 7.000 gebeden izotretinoin kullanan 109'u dahil edildi. İlacın kullanım tarihine göre tüm gebeler yüksek ve düşük riskli olarak iki gruba ayrıldı. Bunların 55'i yüksek riskli, 54' ü ise düşük riskli grupta yer aldı. Gebelerin tamamına ilk muayeneleri esnasında gebeliğin sonlandırılması önerildiği belirlendi. Teratolojik Danışmadan sonra; yüksek riskli grupta yer alan 55 anne adayından 13 'ü gebeliğini sonlandırdı, 7'si intrauterin ölüm nedeniyle tahliye edildi, 35'i ise gebeliğin devamına karar verdi. Düşük riskli grupta yer alan 54 anne adayından 8'i gebeliğini sonlandırdı, 1'i intrauterin ölüm nedeniyle tahliye edildi, 45'i ise gebeliğin devamına karar verdi. Gebeliğin devamına karar veren düşük risk grubunda yer alan gebelerden 2'sinin ve yüksek riskli grupta yer alan gebelerin ise 7'sinin konjenital anomalili bebekleri doğdu. Toplamda 71 gebe sağlıklı doğum yaptı. Genetik nedenli konjenital anomaliler genellikle önlenemez. Teratojenlerle oluşan anomaliler ise önlenebilir. Teratolojik Danışma ile endikasyonsuz ve istenmeyen gebelik kayıpları önlenebildiği gibi, bebeklerini kaybetme endişesi taşıyan anne adaylarının taşıdığı derin endişeler de bilimsel açıklamalarla giderilir. Verdiğimiz Teratolojik Danışma hizmetinin Tıbbi Genetikte önemli bir eksikliği giderdiğini, kuracağımız Web sitesi aracılığıyla hizmetin tüm ülkemize yaygınlaştırılmasının ve bu hizmetten tüm gebelerin yararlanmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: RETİNOİK ASİT, EMBRİYOPATİ, TERATOLOJİK DANIŞMA

P-07 YENİ TANIMLANAN BİR MUTASYON; COL6A2 GEN MUTASYONUNA BAĞLI ULLRİCH MUSKULER DİSTROFİ

Poster Bildiri /

Fuat BUĞRUL[1],

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıları A D,

Giriş: Ullrich konjenital muskuler distrofi; kollajen tip-VI ilişkili bozukluklar içerisinde yer alan COL6A1, COL6A2 ve COL6A3 genlerinde oluşan mutasyonlara bağlı nadir görülen bir hastalıktır. Doğumda veya infant dönemde ortaya çıkan ilerleyici kas güçsüzlüğü, proksimal eklemlerde kontraktür, distal eklemlerde ise hiperlaksite gibi bulgularla prezente olur. Kalça çıkığı, tortikollis, skolyoz, spinal rijidite ve ciddi solunum yetersizliği hastalığın diğer ciddi bulgularıdır. Hastalığın genetik heterojenitesinden dolayı moleküler testler zor olmakta ve tanı klinik ve kas biyopsisi bulgularına dayanmaktadır. OLGU: Bağımsız yürüyemeyen 10 yaşında kız hasta, kas güçsüzlüğü ve kontraktürleri sebebiyle başvurduğu ortopedi kliniğinden tarafımıza refere edildi. 1. dereceden akraba olan ailenin normal vaginal yolla, zamanında doğan olan 2. çocuğu idi. Soygeçmişinden ailenin ilk çocuğunun hiç yürüme yeteneği kazanamadığı ve 8 yaşında tanı almadan kaybedildiği öğrenildi. Muayenesinde; proksimal eklemlerinde kontraktürleri, distal hiperlaksitesi ve skolyozu bulunmaktaydı. Alt ekstremitlerde derin tendon refleksleri alınmadı. Rutin laboratuar incelmeleri ve kreatin kinaz düzeyi normal bulundu. Hastadan ön planda, kollajen tip 6 bağımlı musküler distrofi düşünüdü ve COL6A1, COL6A2 ve COL6A3 gen analizleri yapıldı. COL6A2 geni, c.2293G>T lokusunda mutasyon tespit edildi. Genetik veri tabanında bu mutasyon ullrich muskuler distrofi için yeni tanımlanmış olarak saptandı. SONUÇ: Kollajen tip VI, öncelikle stromada bulunan ve aynı zamanda çoğu dokunun bazal membranına yakın her yerde bulunabilen bir bağ dokusu bileşenidir. Ekstraselüler matriks proteini olan kollajen VI, iskelet kas yapısı için kritik bir bileşendir. Kollajen VI, COL6A1, COL6A2, COL6A3 olmak üzere üç alt birimden oluşmaktadır. Kollajen VI genindeki mutasyonlar ve fonksiyon bozuklukları, kas hastalıklarına sebep olmaktadır. Çoğunlukla otozomal resesif, bazen otozomal dominant veya sporadik olarak da görülebilen bir bozukluktur. Konjenital kas güçsüzlüğü, proksimal eklem kontraktürleri ve normal zeka ile belirgin eklem hiperlaksitesi ile prezente olmaktadır. Hastamızda, COL6A2 geni, c.2293G>T lokusunda yeni mutasyon olması ve genetik veri tabanında bu mutasyon ullrich muskuler distrofi için ilk kez tanımlanmış olması dolayısıyla vakamızı paylaştık.

ANAHTAR KELİMELER:

P-08 NEONATAL DÖNEMDE TANI ALAN IVEMARK SENDROMU VAKASI ERKEN TANININ ÖNEMİ

Poster Bildiri /

Fahrettin DUYMUS[1], Ahmet Sert[2], Murat Konak[3], Mehmet Alkılıç Horasanı ÖÇ[4],

[1]Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Konya, Türkiye, [2]Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD ,Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye, [3]Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD ,Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye, [4]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Ve Damar Cerrahisi AD,

Heterotaksi sendromları, iç torako-abdominal erken embriyonik gelişim sırasında sol-sağ eksen oryantasyonunun bozulmasından kaynaklanır. Genel olarak, heterotaksi, biri aspleni ile, diğeri de polispleni ile ilişkili olan sağ ve sol izomerizm olarak 2 ayrı başlık altında incelenir. Bu bildiride, ekokardiyografik bulgularla İvemark sendromu (sağ atrial izomerizm) tanısı alan 5 günlük bir vaka tanımlanmış ve erken tanının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. 5 günlük kız bebek solunum sıkıntısı nedeniyle getirildi. Öyküsünde 42 yaşıda G9P7A2 anneden 38 hafta 5 günlük NSVY ile 3050 gram doğduğu öğrenildi. Mülteci olduğu öğrenilen annenin antenatal öyküsü net olarak öğrenilemedi. Fizik muayenesinde boyu 49 cm, ağırlığı 2990 gram, baş çevresi 33 cm idi. Aktif hareketli olan olgunun santral siyanozu mevcut olup saturasyonu %73 idi. 3/6 sistolik üfürüm saptanan olgunun dismorfik bulgusu yoktu. Ekokardiyografik incelemesinde tek ventrikül tipi geniş VSD, tek AV kapak, tek atrium, pulmoner atrezi, PDA, duktus bağımlı pulmoner dolaşım, total pulmoner venöz dönüş anomalisi saptandı. PGE1 infüzyon tedavisi başlandı. Batın ultrasonografisinde karaciğer orta hattı izlendi ve aspleni tespit edildi. Genetik değerlendirme sonucunda Ivemark sendromu düşünülen hastadan dengeli translokasyonlar açısından yapılan kromozom analizi ve GDF1 genetik analizi henüz sonuçlanmadı. Kalp Damar Cerrahisi tarafından değerlendirilen ve cerrahi işlem kararı alınan olgu dış merkeze sevk edildi. Heterotaksi sendromları yaklaşık 1:10.000-1:40.000 sıklığında görülür. Genel olarak, İvemark sendromlu hastalar pulmoner çıkış yolu tıkanıklığı ve tek ventrikül fizyolojisi ile sonuçlanan, anormal pulmoner venöz drenajı içeren bir kardiyak lezyon paternine sahiptir. Hastamızda saptanan tek AV kapak, tek atrium, tek ventrikül tipi geniş vsd, total pulmoner venöz dönüş anomalisi bulguları ivemark sendromunun karakteristik bulgularıyla uyumluydu. Kardiyak malformasyonlar, İvemark sendromunun önemli bir bileşenidir ve ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Erken tanı ve multidisipliner bir ekiple erken müdahale, hastalığın prognozuna olumlu etki etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: HETEROTAKSİ, IVEMARK SENDROMU, ASPLENİ

P-09 TURNER SENDROMLU BİR VAKAYA EŞLİK EDEN NADİR BİR DURUM OLAN 3. VE 4. PARMAKTA KONJENİTAL PROKSİMAL İNTERFALANGİAL EKLEMDE FLEKSİYON KONTRAKTÜRÜ

Poster Bildiri /

Onur YILDIZ[1], Fatma YILDIZ[2],

[1]Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa, [2]Çanakkale Onsekiz Mart Üniveristesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çanakkale,

GİRİŞ Turner Sendromu, dişi cinsiyette saptanan kromozomal bir hastalıktır. Turner Sendromu en sık olarak kısa boy ile karakterizedir. Bu durum, 2500 yeni doğan kız çocuğundan yaklaşık 1'inde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca diğer en sık saptanan özelliği ise erken yaşta prematür ovaryan yetmezlik eşlik etmesidir. Turner Sendromuna genel olarak, iskelet, göz ve kulak abnormallikleri, kardiyolojik defektler, hormonal bozukluklar, böbrek problemleri, gelişim geriliği eşlik etmektedir. Vakamızda eşlik eden Turner Sendromu ile uyumlu genel özelliklerin yanı sıra Turner Sendromu fenotipine ek olarak konjenital PİF (proksimal interfalangial) ekleminde fleksiyon kontraktürü eşlik etmesi açısından değerlendirilecektir. OLGU On dört yaşında kız hasta boy kısalığı nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastamızın prenatal öyküsünde herhangi bir özellik yoktur. Normal spontan vaginal doğum öyküsü ile 7 aylık olarak, 750 gram doğmuştur. Prematür olması nedeniyle 20 gün kuvözde kalmıştır. Hastadan postnatal nörolojik gelişimi hakkında bilgi alınamamıştır. Ebeveynler arası akrabalık mevcut değildir. Hastamızın boyu 140 cm(1p), kilosu 38 kg(2p), baş çevresi 52 cm(7p) olarak ölçülmüştür. Yapılan fizik muayenesinde bir gözde pitozis, epikantus, diş etlerinde düzensiz hipertrofik değişimler, yele boyun, sol el 3. ve sağ el 4. parmak PİF ekleminde fleksiyon kontraktürü, kalkan göğüs saptanmıştır. Yapılan suprapubik pelvik USG'de overler net olarak vizualize edilememiştir ve tüm abdomen USG'de ise splenomegali ve atnalı böbrek saptanmış olup yapılan EKO'sunda bikuspit aortik kapak ve minimal mitral yetmezlik saptanmıştır. Görme ve işitme problemi saptanmamıştır. SONUÇ Hastamıza yapılan muayene sonucu olarak fenotipik olarak Turner sendromu ile uyumlu bulunmuştur. TARTIŞMA Turner sendromunda iskelet abnormallikleri bildirilmesine rağmen, hastamızda bu sendromda daha önce saptanmayan 3. ve 4. parmakta konjenital PİF kontraktürü Turner Sendromuna eşlik eden nadir bir durum olabilir ve ayrıca bununla birlikte bu durumun Turner Sendromuna eşlik eden genetik bir varyasyondan kaynaklanabileceği akılda bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: KONTRAKTÜR, PİF, TURNER SENDROMU

P-10 NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 SENDROMUNDA YENİ BİR MUTASYON TANIMLANAN OLGU

Poster Bildiri /

Özlem ÖZ[1], Ebru TUNÇEZ[2], İlker GÜNEY[3],

[1]HARRAN ÜNİVERSİTESİ Tıp Fakültesi, [2]Ankara Şehir Hastanesi, [3]ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) prevelansı 1/3000 olan ve dünyada yaklaşık 2 milyondan fazla kişide yaygın olarak görülen genetik bir hastalıktır. NF1 özellikle nörofibrom ve café-au-lait lekeleri ile karakterize otozomal dominant geçiş gösterir. Hem çocuk hem erişkin hastalarda benign ve malign özellikte nörofibrom, feokromositom, pilositik astrositom, optik gliom, kemik displazisi, lösemi, santral ve periferik sinir tümör oluşumuna neden olur. NF1 mendeliyen kalıtım paterni ile ailesel geçiş gösteren bir hastalık olmasına rağmen hastaların yaklaşık olarak yarısı de novo mutasyon ile karşımıza çıkar. Bu olgu sunumunda klinik bulgular varlığında NF1 tanısı alan 4 yaşında erkek hastada NF1 geninde moleküler çalışmalar sonucu, 48. ekzonunda daha önce literatürde tanımlanmamış olan p.Tyr2417X(c.7251C>G) heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Hastalığa neden olan yeni mutasyonların tanımlanması, genotip-fenotip korelasyonunun yapılabilmesi ve prenatal tanı için ailelere genetik danışma verilebilmesi açısından önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: NÖROFİBROMATOZİS TİP 1, NÖROFİBROMİN, CAFÉ-AU-LAİT LEKELERİ

TAM METİNLER

S-02 Akciğer Kanserinde Somatik Genomik Değişimlerin Araştırılması

Gamze BİLGİLİ[1], Yaman SAĞLAM[2]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, [2]Maltepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ: Akciğer kanseri tüm kanserler arasında en sık görülen kanser olup aynı zamanda kansere bağlı ölüm nedenlerinde de ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanserinin etyopatogenezinde başta sigara olmak üzere çok sayıda çevresel mutajen faktör rol oynamaktadır. Mutajen maruziyet sonucu akciğer dokusunda somatik genomik değişiklikler meydana gelmektedir. Özellikle EGFR geninde ki değişimler ve PD-L1 protein ekspresyonu gerek tedavi ve gerekse prognostik açıdan önemlidir. Burada küçük hücreli dışı akciğer kanserli 40 olguda EGFR ve PDL1 genlerindeki somatik değişimler araştırılmıştır.

YÖNTEM: Olgulara ait tümörlü dokulardan Real Time PCR yöntemi ile EGFR geninde hot-spot hedef bölge mutasyonları ile PD-L1 protein ekspresyon düzeyi araştırılmıştır.

BULGULAR: EGFR geninde hedef bölge mutasyon araştırılması yapılan 27 hastanın 3 tanesinde EGFR p.T790M genomik değişikliği bir tanesinde ise EGFR p.L858R genomik değişikliği saptanmıştır. PDL1 ekspresyonu çalışılan 17 hastanın 4 tanesinde güçlü pozitif, 4 tanesinde ise zayıf pozitif PDL1 ekspresyonu saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Küçük hücreli akciğer dışı kanseri tanısı koyulan 40 hastada EGFR geni mutasyon araştırılması ve PD-L1 ekspresyonu çalışıldı. Toplamda 11 hastada somatik genomik değişiklik saptandı. Bilindiği üzere akciğer kanserinde PD-L1 pozitifliği kötü prognostik faktör kabul edilmesine rağmen PD-L1 pozitif hastalar son yıllarda geliştirilen immünterapötik ilaçlardan ciddi anlamda fayda görmektedir. EGFR geninde meydana gelen mutasyonlar ise tedaviyi yönlendirmeye olan katkısı nedeniyle oldukça önemlidir. Özellikle son birkaç yıldır akciğer kanserinin tedavisinde önem kazanan ve sağ kalımı önemli düzeyde artıran osimertinib farmasötik molekülünün tedaviye dahil edilebilmesinin en önemli kriteri EGFR p.T790M genomik değişikliğidir. Çalışma ile akciğer kanserinde özellikle somatik genomik değişikliklerin tedavi ve prognoza olan katkısını vurgulamak istedik.

S-04 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Olgularına Ait Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (*EGFR*) Yolağı ile İlişkili Eksozomal miRNA'ların İncelenmesi

Altuğ Koç[1, 2], Levent Pelit[3], Asim Leblebici[2], Gizem Çalıbaşı Koçal[2], Haydar Soydane Karakuş[4], Ceyda Aldağ[4], Tuncay Göksel[4], Yasemin Başbınar[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İzmir

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji AD, İzmir

[3]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya AD, İzmir

[4]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

Amaç: KHDAK olgularına yönelik hassas tıp (precision medicine) uygulamalarında, *EGFR* geni ve ilişkili yolaklar önem kazanmıştır. Tirozin kinaz sentezleyen *EGFR* genine ait, aktive edici somatik mutasyonların varlığında, "tirozin kinaz inhibitörleri"nin kullanımı "progresyonsuz sağ kalım" oranlarını iyileştirmiştir. Eksozomlar, tümörün sahip olduğu benzer hücre içeriğine sahip mikroveziküllerdir. Eksozomlar içerisinde bulunan DNA, somatik mutasyonların araştırmasında kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, *EGFR* yolakları ile ilişkili miRNA'ların ve somatik mutasyonların arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Sunacağımız çalışmada, eksozomların non-invaziv kanser tanısı (likit biyopsi) yaklaşımı için uygun biyobelirteç olup olmadıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada, *EGFR* yolağı ile ilişkili, daha önce literatürde tanımlanmış eksozomal 6 miRNA incelenmiştir: Hedef olarak miR-30b, miR-30c, miR-221-3p, miR-22-3p ve kontrol olarak miR-1288, SNORD48. Bunların somatik mutasyonlar ve klinik bulgularla ilişkisi mümkün olabildiğince araştırılmıştır. Otuz iki farklı KHDAK hastasından alınan örnekler çalışmaya katılmıştır. Sırasıyla, hastaların plazmalarından miRNA ekstraksiyonu, cDNA sentezi, "real-time quantitatif PCR" çalışması yapılmış ve Δ/Δ Ct metodu ile rölatif kantifikasyon gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Kontrol amaçlı kullanılan miR1288'in bir örnek dışında tüm örneklerde ifadelendiği görülmüştür. Elde edilen miRNA miktarının azlığı nedeniyle, 2 miRNA'da zayıf PCR eğrileri elde edilmesine rağmen, bu miRNA'lar (miR-30b, miR-221-3p) çalışma dışı bırakılmıştır. Geri kalan miR-30c ve miR-22-3p ise PCR eğrileri oluşturmuştur.

Sonuç: Eksozomal miR-30c ve miR-22-3p KHDAK hastalarının plazmalarından başarılı bir şekilde elde edilebilmiştir ve biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip oldukları düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *EGFR*, eksozom, miRNA, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

S-07 AYNI AİLEDE ATM GENİNDE MEME KANSERİ VE ATAKSİ TELENJİEKTAZİ'YE NEDEN OLAN MUTASYON ARAŞTIRILMASI

Haktan Bağış ERDEM, Taha BAHSİ

SBÜ Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

GİRİŞ VE AMAÇ: Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup yine kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Meme kanserinin etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Kalıtsal genetik nedenler ise meme kanserlerinin yaklaşık %10'undan sorumludur. En sık olarak da *BRCA1* ve *BRCA2* genleri sorumlu olup DNA onarımından sorumlu diğer genlerde herediter meme kanserine neden olabilmektedir. Bunlardan önemli olanlarından biriside *ATM* genidir. *ATM* geninde meydana gelen mutasyonlar aynı zamanda ataksi telenjiektazi hastalığına da neden olmaktadır. Kliniğimize başvuran ve kendisinde meme kanseri olan ayrıca daha önce ataksi telenjiektazi nedeniyle 15 yaşında ölen bir çocuğu olan aile genetik açıdan irdelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Meme kanseri, *ATM*, Ataksi Telenjiektazi

YÖNTEM: Hastalara ait periferik kan örneğinden DNA eldesinden sonra Illumina Miseq yeni nesil DNA dizi analiz platformu kullanılarak önce *BRCA1, BRCA2* genleri sonrasında ise herediter kanser paneli çalışılmıştır.

BULGULAR: Meme kanseri olan 44 yaşında kadın hastaya ilk olarak *BRCA1* ve *BRCA2* genleri çalışıldı. *BRCA1* ve *BRCA2* genleri dizi analizinde mutasyon saptanmaması üzerine *BRCA1/BRCA2* MLPA testi çalışıldı. MLPA çalışmasında da mutasyon saptanmaması üzerine herediter kanser paneli çalışıldı. Çalışma sonrasında hastada ***ATM c.7449G>A p.W2483**** genomik değişikliği heterozigot olarak saptandı. Hastanın eşinde de aynı değişiklik saptandı.

TARTIŞMA: Meme kanseri nedeniyle kliniğimize başvuran hastada *ATM* geninde saptanan patojenik değişimin hastamızda ki meme kanserini açıklamakta yeterli olduğunu düşünüyoruz. Hastanın soygeçmişi irdelendiğinde bir kızını ataksi telenjiektazi nedeniye 15 yaşında kaybettiğini öğrendik. Ancak kızına herhangi bir genetik test yapılmadığını, tanının klinik bulgularla koyulduğunu belirtti. Eşi ile akraba olmayan hastanın eşine de *ATM* c.7749G>A bölgesine dizi analizi yaptık ve aynı genomik değişikliğin heterozigot olarak eşinde de olduğunu gördük. Hastanın sağlıklı olan diğer çocuğuna da genetik test yaptık ve aynı değişimi heterozigot olarak saptadık. Hastanın ataksi telenjiektazi nedeniyle kaybedilen kızında *ATM* c.7449G>A p.W2483* genomik değişikliğinin homozigot olarak bulunduğunu ve genetik test yapılsaydı bu değişimin nerdeyse kesin olarak çıkmış olacağını düşünüyoruz. Herediter meme kanser ihtimali bulunan (genç yaşta meme kanseri, ailede çok sayıda kanser hikayesi) hastalara ilk olarak BRCA1/BRCA2 genlerin de mutasyon araştırması yapılmalıdır. Sonuç normal olduğunda ise hastanın yaşı, klinik durumu ve soygeçmişi tekrar değerlendirilerek meme kanseri ve herediter kanserlere neden olan diğer genler de araştırılmalıdır. Sonuç olarak *ATM* geninde bulunan bazı patojenik değişimler heterozigot olduğunda meme kanserine, homozigot

olarak bulunduğunda ise ataksi telenjiektazi hastalığına neden olabilmektedir. Buradan hareketle ataksi telenjiektazili çocuğa sahip kadınlara aynı değişimi heterozigot olarak taşıdıkları için meme kanseri açısından risk altında olduklarını da içeren genetik danışma verilmeli ve meme kanseri açısından takibe alınmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

S-08 CLN5 Hastalığı'na Neden Olan *CLN5* Geninde Yeni Bir Mutasyon

Halil ÖZBAŞ[1]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Isparta, Türkiye, drozbas@yahoo.com

Nöronal seroid lipofussinozlar (NCL'ler) olarak bilinen Batten hastalığı olarak da adlandırılan bir grup hastalıktan biri olan CLN5 hastalığı, öncelikle sinir sistemini etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. literatürde 90 kadar vaka tanımlanan CLN5 hastalığının insidansı bilinmemektedir. Burada, epileptik nöbetler ve motor becerilerin kaybı nedeniyle takip edilen ve genetik anabilim dalında nöronal seroid lipofussinoz tip 5 tanısı konulan bir olguyu sunuyoruz.

8 yaşındaki erkek hasta polikliniğimize 2 yıl önce başlayan ilerleyici görme kaybı, hafıza kaybı, epileptik nöbetler ataksik hareketler ve motor becerilerin kaybı şikayetleri ile başvurdu. Anemnezinden anne baba arasında akrabalık olduğu, annenin babasının kuzeninin kızı olduğu; hastanın kendinden önce kız kardeşinde (ablası) benzer klinik durumun ortaya çıktığı ve 12 yaşında kaybedildiği öğrenildi. Hastaya daha önce değişik merkezlerde yapılan klinik değerlendirmeler ve laboratuvar incelemeleri ile tanı konulamamış. Hastaya daha önce başka merkezlerde yapılan kromozom analizi sonuçları da (46,XY) normal olarak değerlendirilmiş.

Kliniğimizde yapılan değerlendirmede anne babanın akraba olması da göz önünde bulundurularak tek gen hastalığı olabileceği düşünüldü ve Whole exom seqeencing programına alındı. Hastada bulunan varyantlar kliniği ile birlikte değerlendirildi. ***CLN5*** geninde c.558A>C varyantı homozigot olarak tespit edildi. Bu varyant Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project ve Exome Aggregation Consortium çalışmalarında kontrol bireylerde çok düşük frekansta bildirilmektedir. Hastanın kliniği ile birlikte İn siliko değerlendirmelerde ***CLN5*** genindeki c.558A>C değişimi **Neuronal Ceroıd Lıpofuscınosıs** için muhtemel patojenik varyant olarak değerlendirildi.

Hasta ile birlikte anne babadan alınan örneklerle sanger dizi analizi ile ***CLN5*** geninde c.558A>C varyantı tekrar değerlendirildi. Anne baba her ikisinde de heterozigot ve hastamızda da homozigot olduğu doğrulandı. Aileye genetik danışma verildi. Tekrar çocuk düşünürlerse PGT yaptırmalarının iyi olacağı bildirildi.

S-09 CD59 İLE İLİŞKİLİ TEKRARLAYAN POLİNÖROPATİ VE HEDEFE YÖNELİK ECULİZİMAB TEDAVİSİ

Ayça Dilruba Aslanger[1]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Son yıllarda sık karşılaşılan hastalıklarda faydalı olduğu gösterilen pek çok tedavi, nadir görülen genetik hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu olgu sunumunda paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH) tedavisinde kullanılan C5 konvertaz inhibitörü olan eculizimab tedavisinin etkili olduğu nadir bir nörogenetik hastalığın klinik bulguları, tanı ve tedavi sonuçları sunulacaktır.

Olgunun klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi ve tüm ekzom dizi analizi yapıldı.

Anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi olmayan fakat yakın yerleşim biriminden gelen 2,5 yaşında kız olguda, tekrarlayan enfeksiyonları takip eden polinöropati ve anemi atakları nedeniyle yapılan tüm ekzom dizi analizi ile *CD59* geninde (NM_203330.2) literatürde patolojik olarak bildirilmiş homozigot c.146delA (p.Asp49Valfs*31) mutasyonu belirlendi. Olgunun CD59 ile ilişkili immun aracılı polinöropati tanısı kesinleşmiştir. Olgunun flow sitometrisinde CD59 eksikliği gösterilmiştir.

CD59 proteini kompleman sisteminin ana düzenleyicisidir. Görevi membran atak kompleksinini inhibe etmektir. Edinsel CD59 eksikliğinin neden olduğu PNH'da kronik intravasküler hemoliz, kemik iliği yetersizliği ve trombozun gözlendiği hematopoetik hücrelerde kazanılmış CD59 eksikliğidir. Tedavide C5 proteinine bağlanan monoklonal bir antikor olan eculizimab kullanılır. Konjenital CD59 eksikliğinde ise CD59 ekspresyonu eksiktir ve defekt hematopoetik hücrelere sınırlı değildir. Hemolitik anemi, hipotoni, kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati, akut böbrek yetmezliği ve tromboembolik olaylar görülür. Enfeksiyonlar ile tetiklenen nörolojik bulgular klinik olarak en çok göze çarpan bulgulardır ve bu hastalıkta da eculizimab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Eculizimab tedavisine başlanma kararı alınmış, hastanın gerekli aşılarının tamamlanması planlanmıştır.

CD59 geninde biallelik mutasyonlar konjenital CD59 eksikliğine neden olabilir. Bu olgu sunumunda tekrarlayan polinöropati ataklarında konjenital CD59 eksikliğinin akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Özellikle tüm ekzom dizi analizi ile tanı konulabilen hastalıkların sayısı arttıkça sadece genetik hastalıkların tanısında değil tedavi ajanlarının seçiminde de Tıbbi Genetik branşının katkısı artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüm ekzom dizi analizi, CD59, eculizimab, polinöropati

S-10 Fabry Hastalığı: Mutasyondan Enzim Replasman Tedavisine (ERT)

Dr. Özlem Sezer

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Fabry hastalığı (FH, OMIM #301500) a-galaktozidaz A enzimini kodlayan, X-kromozomu (Xq22.1) üzerindeki GLA geninde meydana gelen mutasyon ile ortaya çıkan, progresif, yaşamı tehdit eden, multisistemik nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Tahmini insidansı 1/117,000'dir. Yüksek riskli popülasyonlarda insidansın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Enzim defekti sonucu globotriaosylceramide (GL-3) vücutta birikir. Bu birikim hastalığın klinik bulgularını meydana getirir. Ekstremitelerde şiddetli ağrı atakları, koyu renkli damarsal cilt lezyonları, terleme bozuklukları, karakteristik göz bulguları, karın ağrısı, diyare, bulantı-kusma ve idrarda protein olması ana klinik bulgularıdır. Kalp, böbrek ve beyin tutulumu hastalığın etkilediği ve yaşamı tehdit eden ya da yaşam kalitesini önemli derecede etkileyebilen komplikasyonlarıdır.

FH taramasının yaygınlaşmasıyla birçok genetik varyant tanımlanmıştır ve çoğu varyant klinik önemi bilinmeyen (VUS) grupta olup hastalığın tipik klinik özelliklerini göstermemektedir. Özellikle kadınlar ve bu varyantlar, asemptomatikten klasik FH özelliklerine kadar geniş bir yelpazede değişen klinik spektrum gösterebilmektedir. Aynı aileden aynı genotip bulunan durumlarda bile, hastalığın oluşumu ve klinik seyri farklı olabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ancak hastalığın tanınabilmesi ve ERT (enzim replasman tedavisi) ile olabilmektedir. Ayrıca doğru tanı, riskli aile bireylerinin tanı ve takibinde önemlidir.

Çalışmamıza, Samsun Araştırma ve Eğitim Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümünde takip edilen 352 yüksek riskli FH hastası dahil edildi. FH' nın kesin tanısı GLA sekans analizi ile doğrulandı. Mutasyon bulunduktan sonra, erkeklerde a-galaktosidaz A aktivitesinin ölçümü ve kadınlarda Lyso-Gb3 düzeyi, detaylı multisistemik değerlendirme, en az 3 kuşak Pedigree analizi, aile taraması yapıldı ve uygun genetik danışma verildi. Özellikle erkek mutasyon taşıyıcıların ve ailelerden ayrıntılı soyağacı analizi planlanarak mutasyonların klinik yansımaları değerlendirildi. Sonunda hastalık prognozu, tedavi seçenekleri ve üreme seçenekleri konusunda genetik danışma verildi.

Çalışmamızda, 352 olgu (ortalama 38.6y; 1-76y); 147 Erkek (ortalama 39,2y;1-75y). 205 kadın (ortalama 38,1y;3-76y) değerlendirildi. İlk değerlendirmede 289 olgu değerlendirildi ve 10 olguda mutasyon saptandı (3,5/100). 63 olguda aile taraması yapıldı ve 32 olguda mutasyon saptandı (%50). Toplamda 42 mutasyon tespit edildi (12/100). 4 farklı familyal mutasyon D170N (1), D313Y (12), P205S (11), S126G (18) saptandı. İki tanesi patojenik (D170N, P205S), ikisi benign (D313Y, S126G) mutasyon idi. Çoğu olguda, Erkeklerde a-galaktosidaz A aktivitesi ve kadınlarda Lyso-Gb3 düzeyi bakıldı. 15 olgu ERT tedavisi alırken, 22 olgu tetkiklerle takipte ve 5 olgu takipsizdir.

Fabry hastalığı, hastalık durumu ve ciddiyeti açısından çok değişken bir spekrtrumda karşımıza çıkabileceğinden, tedavi stratejisi her hastanın özel ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Tedavinin yaşam kalitesine, süresine, morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini de dikkate almak gerekmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Fabry hastalığı olguları multidisipliner bir yaklaşımla belirli periyotlarda takip edilmeli ve tedavileri düzenlenmelidir. Semptomların kişiselleştirilmiş tedavisi, bu semptomları önleyici tedbirler, yaşam tarzı değişiklikleri ve profilaktik ilaç kullanımı da tedavinin bir parçasıdır. En erken ve en etkili tedavi, Enzim replasman tedavisi (ERT) dir. Klinikte rekombinant veya genle aktive edilmiş insan a-Gal A enzimini kullanan iki ERT, Fabrazyme® (her 2 haftada bir agalsidaz beta 1 mg / kg) ve Replagal ™ (her 2 haftada bir agalsidaz alfa 0.2 mg / kg) bulunmaktadır. Sigara ve amiodoron kullanımından kaçınmak, lipid düşürücü ajanların kullanımı ve optimal kan basıncı kontrolü sekonder komplikasyonlardan korumaktadır. Proteinüri/mikroalbuminüri için ACE inhibitörleri kullanılabilmekte, Aspirin gibi antikoagulanlar inme profilaksisi için önerilebilmektedir. Gen replasman tedavisi, Şaperon tedavisi (1-deoxygalactonojirimycin; DGJ; Migalastat Amicus Therapeutics, NJ, ABD) ve alternatif enzim tedavisi halen araştırma aşamasında olan tedavi seçenekleridir.

Bu çalışmada amacımız Fabry hastalığına genetik temelde yaklaşabilmek ve ERT ile hastalığın erken tanı ve tedavisine olanak sağlayarak Fabry hastalığındaki tedavi seçeneklerine genel bir bakış sağlayabilemektir.

P-02 KOMPLEKS KARYOTİP ANOMALİSİ OLAN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ

Poster Bildiri /

TAHİR DARÇIN[1], BAHAR UNCU ULU[1], DERYA ŞAHİN[1], TUĞÇE NUR YİĞENOĞLU[1], TAHA BAHSİ[2], DİCLE MERİÇ[1], NURAN AHU BAYSAL[1], MERİH KIZIL ÇAKAR[1], MEHMET SİNAN DAL[1], FEVZİ ALTUNTAŞ[1]

[1]SBÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ EAH HEMATOLOJİ VE KÖK HÜCRE NAKİL MERKEZİ, [2]SBÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ EAH TIBBİ GENETİK MERKEZİ,

Akut promiyelositik lösemi (APL) tipik morfolojik bulguları , t(15;17) translokasyonu ile diğer akut miyeloid lösemilerden farklı bir lösemi alt tipidir. Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasına göre t(15;17)(q24.1;q21.2);*PML-RARA' nın eşlik ettiği akut miyeloid lösemi* olarak sınıflanır. De novo gelişebileceği gibi sitotoksik tedaviler sonrasında da görülebilir. Diğer akut lösemilerden farklı olarak yaygın damar içi pıhtılaşma bulguları ile kliniğe gelebilirler.

Tedavisinde all-trans retinoik asit (ATRA) kullanımıyla prognozunda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Sıklıkla t(15;17) görülmekle farklı kromozomal anomaliler de eşlik edebilir. En sık görülenler trizomi 8 ;del(9q); del(7q); 1,3 ve 6. kromozom anomalileri , trizomi 21 ve izokromozom 17 'dir. Karyotip anomalilerinin hastalığın prognozuna etkisi yeterince açık değildir.

Vaka: 65 yaşında erkek hasta halsizlik ve yorgunluk şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hgb: 3,6 gr/dl, wbc: 7600 /mm^3, trombosit: 36000 idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi. Göğüs ağrısı ve troponin yüksekliği olması üzerine hasta akut miyokard infarktüsü tanısıyla yoğun bakıma alındı. Periferik kan yaymasında promiyelosit aşamasında duraksama olduğu görüldü. Hastaya akut promiyelositik lösemi tanısı konularak ATRA ve arsenik trioksit (ATO) tedavisi başlandı.Hastaya eritrosit replasmanı yapıldı. Takibinde göğüs ağrısı geçti ve troponin değerleri gerileyen hasta hematoloji servisine alındı. İndüksiyon tedavisi devam etmekte olan hastada herhengi bir komplikasyon gelişmedi.

Akut promyelositik lösemi (APL) tipik morfolojisi , kanama ve tromboza yatkınlığı ve belirgin kromozomal anomaliler ile karakterize akut lösemi alt tipidir. Genellikle t (15; 17) (q22; q21) translokasyonu görülmekle birlikte APL hastalarının yaklaşık% 9'u, t (11; 17) (q23; q21), t (5; 17) (q35; q12-21), t (11; 17) (q13 gibi kromozom 17'yi içeren) başka translokasyonları barındırır. Bu vakamız da hastamız klasik t(15;17) (q22;q21) ile birlikte ider(17)(q10)t(15;17)(q22;q21) anomalisine sahiptir. Klasik t(15;17) mutasyonu haricindeki sitogenetik anomalilerin hastalık prognozuna etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Biz hastamıza standart ATRA tedavisine ek olarak kardiyak komorbiditesinden dolayı ATO kombine tedavisi başladık. Hastanın indüksiyon tedavisi devam etmekte olup tedavi ilişkili komplikasyon veya toksisite izlenmedi.

Referanslar:1 **.** Isochromosome der(17)(q10)t(15;17) in Acute Promyelocytic Leukemia Resulting in an Additional Copy of the RARA-PML Fusion Gene: Report of 4 Cases and Review of the Literature Manola K.N.,Karakosta M.,Sambani C.,Terzoudi G.,Pagoni M.,Gatsa E.,Papaioannou M. Acta Haematol. 2010;123(3):162-70. doi: 10.1159/000294959. Epub 2010 Mar 11.

2. Acute promyelocytic leukemia with isochromosome 17q and cryptic PML-RARA successfully treated with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. Shepshelovich D, Oniashvili N, Parnes D, Klein A, Muchtar E, Yeshaya J, Aviram A, Rabizadeh E, Raanani P. Cancer Genet. 2015 Nov;208(11):575-9. doi: 10.1016/j.cancergen.2015.08.001. Epub 2015 Aug 20.

.

.

P-03 17q21.31 deletion including partially EFTUD2 gene detected by arrayCGH in a patient with Mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida

Engin Atlı[1], Hakan Gürkan[1], Yasemin Özen[1], Emine İkbal Atlı[1], Selma DEMİR[1], Sinem YALÇINTEPE[1]

1- Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne/Turkey

Address: Trakya University, Department of Medical Genetics, Campus of Balkan, Edirne/Turkey Postcode: 22030 Phone: +905426696555 Email: enginatli@trakya.edu.tr

Aim

Mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida was characterized by microcephaly, a characteristic craniofacial appearance with upslanting palpebral fissures, microtia, preauricular and buccal tags and intellectual disability. EFTUD2 gene was found to cause a very distinct condition with phenotypic overlap with Treacher Collins syndrome, the mandibulofacial dysostosis type Guion-Almeida (MFDGA).

Methods

G-banding karyotype performed using peripheral blood. TCOF1, POLR1C and POLR1D genes associated with Treacher Collins syndrome were studied by NGS method. Chromosomal microarray analysis was performed on the proband and her parents using Agilent Technologies 4x180K SurePrint G3 Human CGH+SNP Platform.

Results

A 5 years old female referred us with Treacher Collins syndrome. She was born at 37th weeks of gestation with CS as weight 3200g. Her parents were nonconsanguineous and healthy. She had a 10 years old healty brother. The patient had speech delay, history of 4-5 seizures, convulsion and hypotonia. She had a dysmorphic features including long philtrum, broad nasal bridge, broad nasal root, bulbous nose, short neck, dysplastic ear, low nape hairline, micrognathia/ retrognathia. The echocardiogram revealed as normal, cranial MR revealed arachnoid cysts. Hearing test results were normal. Chromosomal analysis and NGS analysis were evaluated as normal. A 207 kb copy number variation arr[GRCh37]17q21.31(42753313-42960557)x1 was identified in our patient. Her parents arrayCGH analyses revealed as normal.

Conclusion

Our array CGH finding was reported extremely rare previously. We anticipate that the findings of our patient are due to deletion of 17q21.31 and loss of function of the EFTUD2 gene.

P-05 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ALK YENİDEN DÜZENLEMESİ VE EGFR MUTASYON BİRLİKTELİĞİ

Poster Bildiri /

Bilge SARIKEPE[1], Özge ÖZALP YÜREĞİR[1], Özlem ANLAŞ[1], Berna BOZKURT DUMAN[1], Timuçin ÇİL[1],

[1]ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Tam Metin:

Tüm dünyada en sık görülen kanserlerden biri olan akciğer kanserinde prognoz kötü olmakla beraber son yıllarda 5 yıllık sağ kalım % 8'den % 13'e yükselmiştir. Yakın zamanda akciğer kanserinin moleküler özellikleriyle ilgili sayısı artan çalışmalar sayesinde; çok sayıda genin etiyolojide yer aldığını gösterilmiş, bu genlerle ilişkili hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması sağlanmıştır.

EGFR mutasyonları toplumlara göre değişmekle beraber %10-40 sıklıkta (en sık) görülür. *EGFR* mutasyonları ile tirozin kinaz aktivasyonu meydana gelir ve bu karsinogenezde kritik bir mekanizmadır. Ekzon 19 delesyonu ve L858R en sık bildirilen *EGFR* mutasyonlardandır. *ALK* yeniden düzenlenmeleri ise KHDAK' ta %3-7 sıklıkta görülür. *ALK* yeniden düzenlenmelerinde en sık partner gen *EML4*'tür. Bu yeniden düzenlenme tirozin kinaz aktivasyonuna neden olarak hücresel proliferasyonu tetikler. Söz konusu genlerde mutasyon olması durumunda *ALK* (crizotinib) ve *EGFR* (gefitinib, erlotinib) ye yönelik tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavide ilk seçenektir.

Merkezimize refere edilen KHDAK patolojik tanılı hastaların parafine gömülü doku örneklerinden; histopatolojik değerlendirme ile tümöre ait doku seçilmiştir. Tümör dokusu örneklerinden sık görülen *EGFR* mutasyonlarına yönelik Real Time PCR analizi ve *ALK* yeniden düzenlemelerine yönelik floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi yapılmıştır. Üç hastada *ALK* yeniden düzenlemesi ile birlikte *EGFR* mutasyonu eş zamanlı olarak saptanmıştır. Bir olguda *EGFR*'de 21.ekzona ait L858R mutasyonu ve %20 *ALK* pozitifliği; ikinci olguda yine *EGFR* L858R mutasyonu ve %21 *ALK* pozitifliği; üçüncü olguda *EGFR* geni ekzon 19 delesyonu ve %15 *ALK* pozitifliği saptanmıştır.

KHDAK' te driver gen mutasyonları genellikle yalnız görülmekle birlikte; eşlik eden farklı gen mutasyonları saptanabilmektedir. KHDAK'ta *EGFR* ve *ALK* mutasyon birlikteliği literatürde %0-6 arasında bildirilmektedir. *EGFR* pozitif hastaların % 3.9 'unda; *ALK* pozitif hastaların %18.6'sında farklı bir driver mutasyon tanımlanmaktadır. *EGFR* 'ye eşlik eden nadir de olsa *HER2, RET, KRAS, ROS1* mutasyonları bildirilmekle birlikte *BRAF* ve *NRAS* mutasyonu bildirilmemiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada *EGFR* ve *ALK* mutasyon birlikteliği PCR ve Sanger bazlı dizileme ile % 4,4 oranında saptanırken, yeni nesil dizileme ile tanı oranı % 15.4'e yükselmiştir.

EGFR ve *ALK* mutasyon birlikteliği olan hasta gruplarında ALK-TKI ve EGFR-TKI tedavilerine yanıt değişkendir. Yanıtın değişken olmasında; reseptör fosforilasyon durumunun belirleyici olduğu immünhistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. *ALK* fosforilasyonu artışında EGFR-TKI'ye yanıtı daha iyidir. Bununla birlikte; *EGFR* fosforilasyonundaki artış, EGFR-TKI'ye kısmi yanıt ve crizotinibe yanıtsızlık ile birliktedir. Bunun dışında tümör heterojenitesi de hastalar arasında yanıt farklılığına neden olabilmektedir. Tümördeki mutasyon yükünün ağırlıklı olarak hangi gende olduğu ilaç yanıtını ve klinik gidişatı etkilemektedir.

Sonuç olarak; genetik açıdan heterojen özellikte olan kanser gibi hastalıklarda kısıtlı miktarda tümör doku örneğinden aynı anda çok sayıda genin veya gen ifadelenmesinin incelenmesi hastalığın tanısı, prognozu, tedavi seçeneği, tedavi direnci hakkında oldukça önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu nedenle yeni nesil dizileme teknolojileri ile çoklu gen panellerinin rutin tanıda kullanımı daha da yaygınlaşması gerekmektedir. Ayrıca tanısal algoritmaların sık güncellenmesi gerektiği ve bazı hastalarda yeterli olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.