



2. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi

Multidisipliner

4-7 Mayıs 2023

*Concorde Luxury Resort
Bafra, KKTC*

www.hog2023.com

BİLDİRİ KİTABI



Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

İÇİNDEKİLER;

	<u>Sayfa</u>
Davet	3
Kurullar	4 - 7
Ana Konular	8
Bilimsel Program	9 - 12
Sözel Bildiriler	13 - 82
Poster Bildiriler	83 - 123

2. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi / K.K.T.C.

Değerli Meslektaşlarımız;

Sizleri, Tıbbi Genetik Derneği tarafından **4-7 Mayıs 2023** tarihleri arasında **KKTC Bafra Concorde Luxury Resort Otel'** de düzenlenecek olan “**2. Uluslararası Katılımlı Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi**” ne davet etmekten mutluluk duymaktayız.

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

Kıymetli katılımlarınızdan onur duyacağız.

Saygılarımızla,

Tıbbi Genetik Derneği Yönetim Kurulu

KONGRE BAŞKANI

Doç. Dr. Taha BAHSİ

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Doç. Dr. Taha BAHSİ (Başkan)

Prof. Dr. Mehmet Ali ERĐÜN (Başkan Yardımcısı)

Prof. Dr. Beyhan DURAK ARAS

Doç. Dr. Esra ARSLAN ATEŞ

Doç. Dr. Altuğ KOÇ

Dr. Öğr. Üy. Dr. Şule ALTINER

Dr. Öğr. Üy. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Meltem Olga AKAY

Prof. Dr. Beyhan DURAK ARAS

Prof. Dr. Mehmet Ali ERĐÜN

Prof. Dr. Nuri KARADURMUŞ

Prof. Dr. Ajlan TÜKÜN

Doç. Dr. Esra ARSLAN ATEŞ

Doç. Dr. Taha BAHSİ

Doç. Dr. Altuğ KOÇ

Dr. Öğr. Üy. Dr. Şule ALTINER

Dr. Öğr. Üy. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

* İsimler, ünvan ve soyisme göre alfabetik sıralanmıştır.

BİLİMSEL KURUL

Meltem Olga AKAY

Haluk AKIN

Dilek AKTAŞ

Mehmet ALİKAŞİFOĞLU

Şule ALTINER

Muhlis Cem AR

Esra ARSLAN ATEŞ

Sevilhan ARTAN

Taha BAHSİ

Sibel BERKER KARAÜZÜM

Birol BOSTANCI

Gökay BOZKURT

Özcan BÖR

Yahya BÜYÜKAŞIK

Ahmet Cevdet CEYLAN

Okay ÇAĞLAYAN

Zerrin ÇELİK YILMAZ

Mustafa ÇETİNER

İrfan ÇİÇİN

Oğuz ÇİLİNGİR

Tülin ÇORA

Mehmet Sinan DAL

Umut DEMİRCİ

Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

Beyhan DURAK ARAS

Ahmet DURSUN

Munis DÜNDAR

Mahmut Çerkez ERGÖREN

Mehmet Ali ERGÜN

İsmail ERTÜRK

Burhan FERHANOĞLU

Alper GEZDİRİCİ

Zafer GÜLBAŞ

Gülay GÜLEÇ CEYLAN
Nilüfer GÜLER
Evren GÜMÜŞ
Hakan GÜRKAN
Hatice ILGIN RUHİ
İnci İLHAN
Rasime KALKAN
Emin KARACA
Nuri KARADURMUŞ
Kadri KARAER
Hülya KAYSERİLİ
Altuğ KOÇ
Ali KONAN
Ayşegül KUŞKUCU
Özge ÖZALP
Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR
Uğur ÖZBEK
Mehmet Ali ÖZCAN
Mustafa ÖZDOĞAN
Ahmet ÖZET
Adam S. SMITH
Rana SANYAL
Özlem SEZER
Feride İffet ŞAHİN
Mehmet Ali Nahit ŞENDUR
Nurdan TAÇYILDIZ
Eda TANRIKULU ŞİMŞEK
Abdülgani TATAR
Şehime Gülsün TEMEL
Hilmi TOZKIR
Esra TUĞ
Ajlan TÜKÜN
Oya UYGUNER
Emel ÜNAL

2. Ulusal HematoOnkoGenetik Kongresi / K.K.T.C.

Kanay YARARBAŞ

Gözde YEŞİL

Selman YILDIRIM

Nüket YÜRÜR KUTLAY

Ayşegül ZAMANI

** Soyisme göre alfabetik sıralanmıştır.*

ANA KONULAR

Solid Doku Kanserlerinin Moleküler Temeli ve Tedavi Hedefleri

Hematoloji Malignitelerin Moleküler Temeli ve Tedavi Hedefleri

ctDNA

Minimal Rezidüel Hastalık

Kanser

BİLİMSEL PROGRAM

4 Mayıs 2023, Perşembe

13:00 - 14:00 | Açılış
Kanserde Genomiksten Hastaya Yolculuk
Taha BAHSİ

Çocukluk Çağı Solid Doku Maligniteleri
Oturum Başkanları: **İnci ERGÜRHAN İLHAN, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU**

1. Oturum

14:00 - 14:30 | Pediatrik Kanserlerde Dünya / Türkiye Perspektifi ve Genomik Hedefler
Emel ÜNAL

14:30 - 15:00 | Çocukluk Çağı Solid Doku Kanserlerinde Tedavi Hedefleri
Nurdan TAÇYILDIZ

15:00 - 15:30 | Çocukluk Çağı Solid Doku Kanserlerinde Moleküler Algoritmalar
Altuğ KOÇ

15:30 - 16:00 | Kahve Arası



Çocukluk Çağı Hematolojik Maligniteleri
Oturum Başkanları: **Özcan BÖR, Rasime KALKAN**

2. Oturum

16:00 - 16:30 | Çocukluk Çağı Hematolojik Malignitelerinde Moleküler Algoritmalar
Nüket YÜRÜR KUTLAY

16:30 - 17:00 | Genetik Sonuçlar Çocukluk Çağı ALL Tedavisine ve Prognoza Neler Kattı?
Özcan BÖR

17:00 - 17:30 | Uydu Sempozyumu
Oturum Başkanı: **İlter GÜNEY** 
Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezlerinde Akreditasyon ve Dış Kalite Kontrol; Neden Akredite Olunmalı?
Semra BOĞA

5 Mayıs 2023, Cuma

Akut Lösemiler
Oturum Başkanları: **Meltem Olga AKAY**

3. Oturum

08:30 - 09:00 | Akut Myeloid Lösemi
Beyhan DURAK ARAS, Mustafa ÇETİNER

09:00 - 09:30 | Akut Lenfoblastik Lösemi
Hatice Ilgın RUHİ, Mehmet Sinan DAL

4. Oturum

MDS ve Kronik Lösemiler

Oturum Başkanları: **Zafer GÜLBAŞ, Uğur ÖZBEK**

- 09:30 - 10:00 | Myelodisplastik Sendromlar ve Myeloproliferatif Neoplazilerde Yenilikler ve Hedefli Tedaviler
Yahya BÜYÜKAŞIK, Emin KARACA
- 10:00 - 10:30 | Kronik Lenfositik Lösemi
Burhan FERHANOĞLU

10:00 - 10:30 | **Kahve Arası**



10:30 - 11:30 | Sözlü Sunumlar
Haluk AKIN, Gökay BOZKURT

11:30 - 12:00 | Uydu Sempozyumu - Online
Moderatör: **Pınar ATA**
“SOPHiA DDMTM Community CLL Clonality Solution: The importance of biomarker analysis in CLL”
Dr. Ferran NADEU, Fundació de Recerca Clínica Barcelona-IDIBAPS, Molecular Pathology of Lymphoid Neoplasms Research Group



12:00 - 13:30 | **Öğle Arası**



13:30 - 14:00 | Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Altuğ KOÇ**
Kapsamlı Genomik Profilleme ve Moleküler Tümör Boardların Kanser Kliniğinde Yeri ve Önemi
Ahmet DİRİCAN



5. Oturum

Hematolojik Malignitelere Yeni Nesil Genetik Yaklaşım

Oturum Başkanları: **Okay ÇAĞLAYAN, Muhlis Cem AR**

- 14:00 - 14:45 | Hematolojik Malignitelere Genomik Değişim Tespitinin Zorluklarını Karşılama; Optik Genom Haritalama Devrimi
Adam C. SMITH
- 14:45 - 15:15 | Lösemilerde MRD Takibi
Mehmet Ali ÖZCAN

15:15 - 15:45 | **Kahve Arası**



15:45 - 16:30 | Sözlü Sunumlar
Selman YILDIRIM, Sibel BERKER KARAÜZÜM

6. Oturum

Hematolojik Nadir Hastalıklar

Oturum Başkanları: **Munis DÜNDAR, Şehime Gülsün TEMEL**

- 16:30 - 17:00 | Sık Görülen Hematolojik ve Onkolojik Nadir Hastalıklar
Zerrin YILMAZ ÇELİK
- 17:00 - 17:30 | Kalıtsal Trombosit Hastalıkları Genetiği
Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

18:00 - 19:00	SALON 1	SALON 2	SALON 3	SALON 4	SALON 5
	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Hülya KAYSERİLİ, Esra ARSLAN ATEŞ	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Oğuz ÇİLİNGİR, Abdülğani TATAR	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Ahmet DURSUN, Alper GEZDİRİCİ	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Ayşe Gül ZAMANİ, Esra TUĞ	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Özlem SEZER, Şule ALTINER

6 Mayıs 2023, Cumartesi

Akciğer ve Meme Kanserine Multidisipliner Yaklaşım

Oturum Başkanları: **İrfan ÇİÇİN, Feride İffet ŞAHİN**

7. Oturum

- 08:30 - 09:00 Akciğer Kanserlerinde Genomik Markerlerin Kullanımı ve Hastaya Yansıması
İsmail ERTÜRK
- 09:00 - 10:00 Meme Kanserinde Hasta Yolculuğu-Cerrahiden Genetik Danışmaya
Ali KONAN, Nilüfer GÜLER, Mehmet Ali ERGÜN

10:00 - 10:30 Kahve Arası



Kolorektal Kanseler

Oturum Başkanları: **Ahmet ÖZET, Kanay YARARBAŞ**

8. Oturum

- 10:30 - 11:30 Kolorektal Kanseler Tedavisinde Yeni Nesil Yaklaşım-Ne Zaman Cerrahi Ne Zaman Hedefli Tedavi?
Birol BOSTANCI, Mehmet Ali Nahit ŞENDUR, Hakan GÜRKAN
- 11:30 - 12:00 Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Mehmet Ali ERGÜN**
Rapid Next-Generation-Sequencing for Molecular Profiling of Solid Tumors
Philip JERMANN

ThermoFisher
SCIENTIFIC

12:00 - 13:30 Öğle Arası



- 13:30 - 14:00 Uydu Sempozyumu
Over Kanserinde Genetik Testlerin Rolü-BRCA ve Olaparib Tedavisi
Taha BAHSİ, Mustafa ÖZDOĞAN

Tümör Agnostik Yaklaşım ve Yeni Tedavi Arayışları Oturuş Başkanları: Mustafa ÖZDOĞAN, Taha BAHSİ	
9. Oturuş	14:00 - 15:00 Tümör Agnostik Yaklaşımın Klinik Bakış ve Genetik Testlerin Kullanımı Nuri KARADURMUŞ, Ajan TÜKÜN
	15:00 - 15:30 Kanserde Hücresel Tedavi Rana SANYAL

15:30 - 16:00 Kahve Arası



Santral Sinir Sistemi Tümörleri ve Melanom Oturuş Başkanları: Dilek AKTAŞ, Sevilhan ARTAN	
10. Oturuş	16:00 - 16:30 Santral Sinir Sistemi Tümörleri ve Melanom Genetiği Ayşegül KUŞKUCU

16:30 - 17:00 | Uydu Sempozyumu
Homologous Recombination Deficiency (HRD)
Analysis Methodologies
Dr. Georgios TSAOUSIS, PhD Group Leader of Bioinformatics, Genekor Medical SA

ThermoFisher
SCIENTIFIC

18:00 - 19:00	SALON 1	SALON 2	SALON 3	SALON 4	SALON 5
	Sözlü Sunumlar Oturuş Başkanları: Evren GÜMÜŞ, Mahmut Çerkez ERGÖNEN	Sözlü Sunumlar Oturuş Başkanları: Tülin ÇORA, Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR	Sözlü Sunumlar Oturuş Başkanları: Hilmi TOZKIR, Kadri KARAER	Sözlü Sunumlar Oturuş Başkanları: Gülay GÜLEÇ CEYLAN, Ahmet Cevdet CEYLAN	Sözlü Sunumlar Oturuş Başkanları: Oya UYGUNER, Gözde YEŞİL

7 Mayıs 2023, Pazar

09:30 - 11:00 | Serbest Kürsü
İnteraktif Panel - OnkoGenetik Board
Moderatörler: **Taha BAHSİ, Umut DEMİRCİ**
Vaka Sunumu: **Özge ÖZALP, Eda TANRIKULU ŞİMŞEK**

11:00 - 11:30 | Kapanış

ThermoFisher
SCIENTIFIC

• **Sözel Bildiriler**

(ID-3843) Meme-Over ve Pankreas Kanseri Vakalarında PALB2 Gen Varyantlarının İncelenmesi: GETAM Deneyimi

Sözel Bildiri

Çisem Çınar¹, Deniz Ağırbaşı¹, Aysel Kalaycı¹, Mehmet Seven¹
1 İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

BRCA2 kompleksi içinde tanımlanmış PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2) geni, BRCA2 stabilitesini destekler ve DNA hasarından sonra çekirdekdeki lokalizasyonunu belirleyerek homolog rekombinasyon tamirinde rol oynar. PALB2 geninin biallelik germline fonksiyon kaybetme (loss of function) mutasyonları Fankoni anemisi ile ilişkilendirilirken, monoallelik germline fonksiyon kaybetme mutasyonları meme kanseri ve pankreas kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada meme, over, endometrium, pankreas kanseri tanısı almış vakalarda (n=220) periferik kandan yeni nesil dizileme yöntemi ile herediter kanser paneli genleri dizilendi. PALB2 geni varyantları ile meme, over, endometrium ve pankreas kanseri arasındaki ilişki araştırıldı. Yapılan analizde, meme, over, pankreas kanseri tanılı 10 ve endometrium kanseri tanılı 2 vakada PALB2 geni varyantları tespit edildi. Bu varyantlar, 3 kırılma bölgesi (splice site) (c.2834+1G>T, c.211+1G>A, c.3201+2dup), 1 çerçeve kayması (frameshift) (c.1704_1707del, p.Lys569fs), 1 anlamsız (nonsense) (c.1451T>A, p.Leu484Ter) ve 6 yanlış anlamlı (missense) (c.2941A>C, p.Ser981Arg; c.3428T>A, p.Leu1143His; c.2792T>G, p.Leu931Arg; c.3296C>T, p.Thr1099Met; c.3095T>G, p.Met1032Arg; c.2656T>A, p.Cys886Ser) değişimlerini içermekteydi. PALB2 c.2656T>A (p.Cys886Ser) heterozigot varyant pankreas kanseri tanılı anne ve oğlunda mevcuttu. ACMG kriterlerine göre beşi patojenik olarak sınıflandırılmakta iken yanlış anlamlı değişimlerin tamamı klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmaktaydı. PALB2 varyantı saptanan iki olguda ayrıca CDH1, MUTYH geni varyantları mevcuttu. Literatürde PALB2 geni patojenik/olası patojenik varyantları meme ve pankreas kanserleri için artmış risk ile ilişkilendirilmesine rağmen, bu vakaların bazılarında tespit edilen klinik önemi bilinmeyen varyantların hastalıkla ilişkisi henüz bilinmemektedir. Bu konu halen tartışma ve araştırma konusudur. Ancak klinik önemi bilinmeyen varyantlar patojenite skoru, yerleşimi, korunmuş bölgede olması, segregasyon analizi, hastalığın kalıtım kalıbı gibi kriterlere göre değerlendirilmektedir. Bu tür vakaların takibinde ve klinik karar vermede varyantların belirli aralıklarla tekrar değerlendirilmesi ve hastanın klinik takibi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: PALB2, meme kanseri, over kanseri, endometrium kanseri, pankreas kanseri

(ID-3857) EFL1 Varyantı Saptanan Shwachman-Diamond Sendromu Aile Çalışması

Sözel Bildiri

Hande Nur Cesur Baltacı¹, **Berna Sevim**¹, İbrahim Kaplan¹, Ezgi Gökpınar İli², Davut Pehlivan³, Gulsen Akay Tayfun³, James R. Lupski³, Elif İnce⁴, Talia İleri⁴, Nüket Yürür Kutlay¹

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

2 İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

3 Baylor College Of Medicine, Houston, Amerika Birleşik Devletleri

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Shwachman-Diamond sendromu (SDS); malabsorpsiyon ile birlikte ekzokrin pankreas disfonksiyonu, malnutrisyon, büyüme geriliği, tek ya da çoklu seride sitopeniler, miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemiye yatkınlık gibi hematolojik bulgular, tekrarlayan enfeksiyonlar ve iskelet anormallikleri ile karakterizedir. Tanı ekzokrin pankreas disfonksiyonu, kemik iliği disfonksiyonu gibi klasik klinik bulgular ve/veya SBDS, DNAJC21, EFL1 genlerinden birinde olan biallelik patojenik varyantların gösterilmesi sonucunda konur. Hastaların yaklaşık %90'ında SBDS geninde patojenik varyant görülürken, DNAJC21 ve EFL1 genlerinin her biri için hastaların %1'den azında patojenik varyant bulunabilir. Bununla birlikte, hedef genlerde patojenik varyant saptanmayan hastalar da vardır. Hastalıkla ilişkili EFL1 patojenik varyantları, geç sitoplazmik 60S ribozomal alt birimlerden eIF6 salınımını bozar. Ayrılamayan eIF6, ribozomal alt birimlerin birleşmesini engeller ve sonuç olarak translasyon olumsuz etkilenir. Burada nadir bir SDS formu olan EFL1 mutasyonu olan iki hasta kardeş sunulacaktır. Probandımız polikliniğimize üç yaşındayken büyüme gelişme geriliği, malnutrisyon, kronik steatore, sık enfeksiyon ve pansitopeni bulguları ile danışılmıştır. Anne ile baba arasında üçüncü derece akrabalık mevcuttur. Hastanın benzer klinik özellikler gösteren 9 yaşında kız kardeşi olduğu öğrenilmiştir. Dış merkezde yapılan SBDS geni dizi analizinin normal sonuçlandığı görülen hastaya periferik kandan yapılan tüm ekzon analizinde EFL1 geninde (NM_024580.6) c.2909G>A(p.R970H)(rs1201744875) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Sanger dizileme ile bu değişiklik probandda doğrulanmış, benzer şikayetlere sahip kız kardeşte de aynı değişiklik homozigot olarak bulunmuştur. Bu varyant; ACMG 2015 ölçütlerine göre klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır. Genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilebilmesi için, maternal ve paternal materyallerde inceleme yapılmış, aynı değişikliğin heterozigot olarak ebeveynlerde taşındığı saptanmıştır. Ayrıca iki kardeşte de DEB ile uyarılmış kültürden elde edilen metafazlarda sınır değer üzerinde kırık saptanmazken, kız kardeşte MMC ile uyarılmış kültürden elde edilen metafazlarda %130'un üstünde kırık saptanmış, probandda ise ara değerde kırık bulunmuştur. Kız kardeşte, Fanconi anemisi için yapılan yeni nesil dizileme panelinde klinik önemi olan bir varyant saptanmamıştır. MMC pozitifliği nedeniyle, Fanconi anemisi açısından tam bir değerlendirme yapabilmek için ileri çalışma olarak delesyon duplikasyon analizi planlanmıştır. Bu aile nadir bir form olarak EFL1 mutasyonu saptanan SDS ve daha önce literatürde bildirilmemiş SDS ile MMC pozitifliğinin birlikte olması açısından anlamlı bir örnektir. Klinik bulguların SDS düşündürdüğü durumda EFL1 geni mutasyonları akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Shwachman-Diamond sendromu, EFL1 varyantı

**(ID-3855) Kuzey Kıbrıs'ta Herediter Kanselerde Saptanan Patojenik Varyantların
Kıbrıs Türk Popülasyonu İçin Alel Frekansları ve Genotipik Dağılımlarının
Hesaplanması**

Sözel Bildiri

Kübra Damla Erol¹, İlkem Özce Özçelik¹, Habiba Abdullahi¹, Ömer Diker², Polat Olgun²,
Mahmut Çerkez Ergören¹

1 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad.

2 Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Onkoloji Kliniği

Kanser her yıl milyonlarca insanın ölümüne neden olan ve tüm dünyayı etkisi altına alan bir halk sağlığı sorunudur. Kanser etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli yer tutmaktadır. Çalışmalar, kanserlerin genetik heterojenitesinin ve kişinin genetik yapısının, standart tedavi seçenekleri arasında yer alan kemoterapi ve radyoterapiye verilen olumsuz yanıtla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yaklaşımla kişinin ilgili hastalığa yönelik doğru tedaviyi, doğru zamanda ve doğru ölçüde alması da amaçlanmaktadır. Ülkelerin yaptığı kanser istatistiklerini içeren çalışmalar kanseri önleme politikalarının geliştirilmesi için yol göstericidir. Retrospektif olarak yaptığımız inceleme ile Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'ndeki herediter kanserlerin mevcut durumunu belirlemeyi amaçladık. Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Genetik Laboratuvarı arşivlerinden yola çıkarak ülkemizde moleküler kanser tanısı için hangi çalışmaların yapıldığını inceledik. Son beş yılda, hastanın yaşını ve cinsiyetini, konulan tanıyı, incelenen örneğin türünü, uygulanan testi, analiz edilen genleri ve sonuç bilgilerini inceledik. Moleküler onkoloji spesifik genleri, moleküler yolakları ve hücre/doku belirteçlerini hedef alan yeni nesil tedavilerin klinik uygulamada yaygınlaşması ile hızla gelişen bir alandır. Bildiğimiz kadarıyla kalıtsal kanser vakalarının yüzde doksan beşi meme kanseri, yüzde ikisi yumurtalık kanseri, yüzde bir prostat kanseri, yüzde bir osteokarsinom ve yüzde bir ailesel adenomatöz polipozdur. Kalıtsal kanserlerin yüzde doksan altısı kadın, yüzde dördü erkektir. İncelenen genlerin %22'sinde mutasyon tespit edildi. Mutasyona uğrayan genlerin yüzde yirmi üçü VUS'ta ve en yaygın mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2 genlerindedir. Diğer izole vakalarda APC, ATM, BRCA1, BRCA2, ESR1, PALB2, TP53 genlerinde mutasyonlar tespit edildi. Kalıtsal kanserlerde incelenen genlerin %22'sinde mutasyon saptandı ve bunlardan en yaygın olanı BRCA1 genindeki c.1444_1447del mutasyonu oldu.

Anahtar Kelimeler: herediter kanser, Kuzey Kıbrıs, BRCA1, BRCA2, moleküler onkoloji

(ID-3862) AML'de Tanılı Hastada FLT3 Geninde 836 ve D835V Mutasyonlarının Birlikteliği

Sözel Bildiri

Mustafa Bakırtaş¹, Figen Atalay², Zerrin Yılmaz Çelik¹, Yunus Kasım Terzi¹

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

2 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji A.b.d

Giriş Akut miyeloid lösemi (AML)'de sitogenetik ve moleküler temelli testler tanı, prognoz ve tedaviyi yönlendirmede önemli rol oynar. AML hastalarının %30'unda FLT3 geninde mutasyon saptanmaktadır. FLT3 geninde en sık gözlenen ITD ve TKD mutasyonları, hematopoetik hücre çoğalması ve farklılaşmasının uyarılmasına neden olmaktadır. FLT3 mutasyonunun saptanması, FLT3 hedefli tedavi protokolü kullanmasına imkan tanır. Metod AML tanısı alan 42 yaşında erkek hastaya, tedavisini yönlendirmek ve hastalığın prognozunu belirlemek için konvansiyonel karyotip analizi; FISH ile inv(16),t(8;21),t(15;17),t(9;22),TP53 delesyonu, MECOM yeniden düzenlenmesi ve MLL(KMT2A) yeniden düzenlenmesi analizi; fragman analizi ile FLT3 geni ITD ve TKD mutasyon analizi; Sanger dizi analizi ile NPM1,CEPBA ve FLT3(fragman analizinde saptanan mutasyonları doğrulamak için)mutasyon analizi yapılmıştır. Bulgular Hastanın tedavi öncesinde periferik kandan yapılan kromozom analizi sonucunda kromozom kurulumu 46,XY saptanmıştır. FISH analizi sonucunda MLL bölgesinde %80 ayrılma saptanmıştır. FLT3 genine yönelik yapılan fragman analizinde D835/I836 delesyon yükü %22,D835 SNP mutasyonu yükü %8 olarak saptanmıştır. İki mutasyonun birlikteliğinin literatürde nadir bildirilmesi nedeni ile sanger dizileme yapılarak Δ836 ve D835V mutasyonlarının varlıkları doğrulanmıştır. Hastada FLT-TKD pozitif saptanması üzerine midastaurin içeren remisyon indüksiyon tedavisi başlanmıştır. Hasta tedaviye tam yanıt vermiştir. Tartışma ve Sonuç Hastamızda saptanan Δ836veD835V mutasyonlarının mutasyon yüklerinin farklı olması, aynı hastada farklı klonların bulunduğu yönünde değerlendirilmiştir. D835V mutasyonu, reseptörün aktif formunu stabilize etmektedir. Tip2 inhibitörlere direnç ile ilişkilendirilmiştir. Hasta, bu bulgular ile başlanan midastaurin tedavisine tam yanıt vermiştir. Hasta sonraki dönemde relaps ile başvurmuş ve kemik iliği kullanılarak yeniden değerlendirilmiştir. Ancak bu analiz sonucunda FLT3 mutasyonu tespit edilmemiştir. Bu sonuç, ilk tedavi protokolünde FLT3 mutant klonların elimine edildiğini düşündürmektedir. FLT3 analiz yöntemleri karşılaştırıldığında kendilerine özel avantajları bulunmaktadır. Fragman analizi, hızlı ve kantitatif analiz yapılmasına imkan vermektedir. Bununla birlikte, sanger dizileme ile hedef bölgedeki tüm olası değişikliklerin saptanması mümkündür. Ancak%10'un altındaki klonal değişimlerin saptanması kolay değildir. Bu nedenle kombine yöntemlerin kullanılması hem hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılması hem de tedavinin yönlendirilmesi için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: AML FLT3

(ID-3852) Nadir Görülen İki Sendrom Birlikteliği: Fankoni Anemisi ve Usher Sendromu Tip1

Sözel Bildiri

Pelin Ercoşkun¹, Aysel Kalaycı¹, Deniz Ağırbaşlı¹, Mehmet Seven¹
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Fankoni anemisi ağır kemik iliği yetmezliği, kansere yatkınlık ve çeşitli organ sistemlerinde gelişimsel anomalilerle karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Hastalığın neden olduğu anormal cilt pigmentasyonu, el-kol ve diğer iskelet anormallikleri, genitoüriner anomali, mikrosefali ve mikroftalmi bulguları hastaların büyük çoğunluğunda gözlenmektedir. Klinik ve genetik heterojenite gösteren Fankoni anemisine en sık neden olan gen FANCA'dır. Bu gen DNA onarımı, sitogenetik instabilite, DNA çapraz bağlanma onarımında yer alan fankoni komplemantasyon grubu A proteinlerini kodlamaktadır. Usher sendromu tip1 ise konjenital sensorinöral işitme kaybı, vestibüler disfonksiyon ve adölesan başlangıçlı retinitis pigmentosa ile seyreden otozomal resesif kalıtım paternine sahip bir hastalıktır. Usher sendromu tip1 vakalarının %55-70'inden MYO7A geni sorumludur. Kliniğimize çoklu konjenital anomali ve işitme kaybı nedeniyle refere edilen 4 aylık erkek hastanın anne ve babasında akraba evliliği mevcuttu. Fizik muayenesinde hafif retrognati, proksimal yerleşimli kısa baş parmak, klinodaktili ve hipospadias bulunan hastanın bilateral işitme testinden geçemediği saptandı. Rutin hemogram ve biyokimya testleri normaldi. El baş parmak anomalisi nedeniyle çekilen sağ el grafisinde baş parmak distal falanks agenezisi görüldü. Karyotip analizi 46,XY ve mikroarray sonucu normal olarak değerlendirilen hastanın tüm ekzom dizileme analizinde FANCA geninde homozigot c.3788_3790del varyantı ve MYO7A geninde homozigot c.2094+1G>A varyantı tespit edildi. Saptanan varyantlar ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirildi ve hastanın kliniği ile ilişkili bulundu. Hastanın ailesine genetik danışma verilerek segregasyon analizi planlandı. Çalışmamızda, literatürde daha önce birlikteliği bildirilmemiş 2 nadir otozomal resesif genetik hastalığı bulunan bir olgu sunmaktayız. Toplumumuzda akraba evliliği insidansının yüksek olması, otozomal resesif hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır. Semptomların ve fenotipik bulguların belirgin hale gelmediği olgularda erken tanı amacıyla tüm ekzom dizileme analizi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Fankoni anemisi, Usher sendromu, FANCA, Tüm ekzom dizileme

(ID-3851) Kronik Lenfositik Lösemi’de İmmünglobulin Ağır Zincir Genindeki Delesyonlar, Eşlik Eden İlave Anomaliler ve Prognostik Önemi

Sözel Bildiri

Emin Karaca¹, **Elif Kubar**¹, Haluk Akın¹, Burak Durmaz¹
1 Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

GİRİŞ: Normal B hücre maturasyon sürecinde Ig ağır zincir(IgHV) geni yeniden düzenlenerek her matür B hücrede ve plazma hücresinde eşsiz bir IgHV gen profili oluşturur. Bu süreç B hücrelerinin normal immün fonksiyon gösterebilmesi için hayati önem taşır. IgHV genindeki yeniden düzenlemeler benign ve neoplastik sürecin ayırımında yardımcı olmak için kullanılabilir. Reaktif poliklonal B hücre proliferasyonu benign bir süreçken, predominant B hücre popülasyonunun klonal ekspansiyonu malign bir süreçtir. Kronik lenfositik lösemi (KLL), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında küçük lenfositik lenfoma ile birlikte bir arada olgun “B” hücreli neoplaziler arasında yer alır. Erişkin lösemilerinde en sık karşılaşılan grubu oluşturur. **GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada Ocak 2016- Aralık 2022 arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik ABD’na başvuran KLL hastalarının floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve konvansiyonel karyotip sonuçları retrospektif olarak derlenmiştir. Elde edilen sonuçlar prognostik olarak değerlendirilerek IgHV geni yeniden düzenlenmelerinin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **BULGULAR:** KLL tanılı 84 hastanın 17sinde izole 3’IgHV geni delesyonu, 17sinde bu delesyona ek patoloji; 19 hastada izole 5’IgHV geni delesyonu, 13’ünde bu delesyona ek patoloji; 4 hastada IgHV geni parsiyel delesyon, 14’ünde bu delesyona ek patoloji saptanmıştır. **SONUÇ:** IgHV mutasyonuna sahip KLL hastaları klinik olarak daha benign seyirli ve sürücü mutasyon oluşturma açısından daha düşük sıklığa sahiptir. KLL hasta grubunda genetik değişiklikler %65 oranında görülmekle beraber en sık oranda del(13q) tespit edilmektedir. Bu çalışmada prognoza etkisi açısından IgHV geninin sırayla 3’ ve 5’ ucunda yer alan delesyonların prognoza etkisi ve öneminin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: KLL, IgHV, FISH, Delesyon

(ID-3850) Herediter Meme ve Over Kanseri Tanılı Hastalarda BRCA1/2 Patojenik Varyantlarının İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Aslı Ece Solmaz¹, **Fatma Uğuzdoğan**¹, Asiye Sevde Can¹, Haluk Akın¹
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: BRCA1 ve BRCA2 genleri herediter meme ve over kanseri sendromu vakalarının yaklaşık %15-25'inden sorumludur. Meme ve over kanseri en yaygın kanserlerden olup kanserden ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. BRCA1 ve BRCA2 genleri homolog rekombinasyon yolağında DNA çift zincir kırıklarının tamir edilmesinde rol oynayan tümör supresör genlerdir. Yöntem: Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına son beş yılda başvuran herediter meme ve over kanseri sendromu ön tanısı olan ve BRCA1/2 genlerinde germline mutasyon saptanan hastaların mutasyon spektrumu ve klinik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Tartışma/Sonuç: Son beş yılda Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik polikliniğe herediter meme ve over kanseri sendromu ön tanısı ile başvuran ve BRCA1/2 patojenik varyantları tespit edilen 97 hasta değerlendirildi. Bu hastanın 74'ü (%76) meme kanseri, 23'ü (%24) over kanseriydi. Segregasyon analizleri sırasında ise 29 kişide BRCA1/2 patojenik varyant tespit edildi. 74 meme kanseri hastasının 34'ünde (%46) BRCA1, 40'ında (%54) BRCA2 varyantları saptandı. 74 hastanın 61'inde (%81) unilateral, 13'ünde (%19) bilateral meme kanseri vardı. Meme kanseri olan hastalarda ağırlıklı olarak intraduktal karsinom tespit edildi. 74 meme kanseri hastasından 29'u (%40) aile segregasyonu yaptırırken 43'ü (%60) aile segregasyonu yaptırmadı. Meme kanseri olan hastalarda en çok saptanan mutasyonlar BRCA1 geni c.5266dup (p.Gln1756Profs), BRCA2 geni c.67+1 G>A ve BRCA2 geni c.3751dupC (p.Thr1251Asnfs) oldu. Over kanseri olan hastalarının tamamında ailede kanser öyküsü pozitif bulundu. Over kanseri olan 23 hastadan 10'u (%43) aile segregasyonu yaptırırken 13'ü (%57) aile segregasyonu yaptırmadı. 23 over kanseri hastasının 17'sinde (%73) BRCA1, 6'sında (%27) BRCA2 varyantları saptandı. Over kanseri olan hastalarda histolojik olarak çoğunlukla seröz karsinom tespit edildi. Herediter meme over kanser sendromuna çoğunlukla sebep olan genler BRCA1 ve BRCA2 genleridir. BRCA1/2 mutasyonu taşıyanlarda genel popülasyona göre çok daha artmış kanser riski bulunmaktadır. Bu çalışma ile tek merkezli beş yıllık herediter meme/over kanseri deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Herediter Meme ve Over Kanseri ,BRCA1, BRCA2

(ID-3849) CDH1 Mutasyonu Ile İlişkili Yarık Dudak ve Damağın Eşlik Edebildiği Difüz Mide ve Lobüler Meme Kanserli İki Olgunun Sunumu

Sözel Bildiri

Aslı Ece Solmaz¹, Asiye Sevde Can¹, Fatma Uğuzdoğan¹, Haluk Akın¹
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Diffüz mide ve lobüler meme kanseri sendromu CDH1 genindeki heterozigot germline mutasyon ile oluşan, otozomal dominant geçişli kalıtsal kanser yatkınlık sendromudur. CDH1 geni major transmembran adezyon proteinlerinden biri olan e-kaderin proteinini kodlamaktadır. CDH1 gen mutasyonları herediter diffüz kanser vakalarının yaklaşık yüzde kırkıdan sorumludur. CDH1 genindeki varyantlar aynı zamanda herediter yarık damak- dudakla ilişkilidir. Amaç: Bu çalışma ile nadir bir kalıtsal kanser sendromunun klinik bulgularını sunmayı ve novel mutasyonu ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Vaka: 42 yaşında kadın hasta kendisinde ve ailesinde kanser öyküsü olması nedeniyle 2018 yılında Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümüne başvurdu. Hastaya 2017 yılında yapılan mide biyopsisi sonucunda taşlı yüzük hücreli mide kanseri ve meme tru-cut biyopsi sonucunda lobüler meme kanseri teşhisi konuldu. GATA3 ile yapılan immunohistokimyasal inceleme ile meme ve midede iki ayrı primer tümör olduğu düşünüldü. Hastanın kendisinde konjenital unilateral yarık damak ve dudak, abisinde ise bilateral yarık damak ve dudak öyküsü bulunmaktaydı. Hastanın abisinde elli üç yaşında mide gastrointestinal stromal tümör nedeniyle operasyon öyküsü bulunmaktaydı. Hastanın babasında 57 yaşında meme kanseri nedeniyle vefat öyküsü, amcada ve kuzende mide kanseri öyküsü vardı. Hastaya yapılan herediter kanser paneli testi sonucunda CDH1 geninde heterozigot c.2241_2295+59del varyantı ve PALB2 geninde heterozigot c.470 C>A (p.Ser157Ter) varyantı saptandı. Hastanın abisine yapılan genetik test sonucunda da aynı varyantlar saptandı. Diğer aile üyeleri de segregasyon için teste alındı. Tartışma/Sonuç: Tümör supresör bir gen olan CDH1 genindeki germline patojenik varyantlar yaşam boyunca diffüz tip mide kanseri ve lobüler meme kanseri riskini oldukça artırır. Vakamız diffüz mide ve lobüler meme kanserine yarık damak dudağın eşlik ettiği literatürdeki nadir aile vakalarından biridir.

Anahtar Kelimeler: CDH1,difüz mide kanseri, lobüler meme kanseri,yarık damak-dudak

(ID-3864) Klinik ve Genetik Özellikleriyle Birt-Hogg-Dubé Sendromu: Vaka Serisi

Sözel Bildiri

Esra Hilal Ceylan¹, Esra Arslan Ateş², Zeynep Münteha Başer¹, Ceren Alavanda³, Şenol Demir¹, Esra Dirimtekin¹, Ahmet İlder Güney¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

2 Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

3 Sbü Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD; MIM #135150), benign cilt lezyonları, böbrek tümörü, spontan pnömotoraks riski olan akciğer kistleri ile karakterize, nadir bir kalıtsal kanser yatkınlık sendromudur. BHD prevalansı farklı toplumlarda değişmekle birlikte 1-9:1.000.000 olarak belirtilmektedir. FLCN genindeki heterozigot patojenik varyasyonlar BHD ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmaya tıbbi genetik polikliniğinde klinik özellikleri ve aile öyküsü ile değerlendirilen ve kalıtsal kanser sendromu düşünülen olgular dahil edilmiştir. Genetik test için periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Sophia Custom Solution CHCS_C_V2 kiti kullanılarak kalıtsal kanserlerle ilişkili 60 gen yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edilmiş ve FLCN geninde patojenik varyasyon saptanan dört olgunun klinik ve genetik özellikleriyle sunulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen dört olgunun ikisi kadın ikisi erkekti ve yaşları 43-74 arasında değişmekteydi. Olgulardan biri kolon kanseri, biri meme kanseri, diğeri bilateral renal hücreli kanser ve paratiroid adenomu, bir olgu da fibrofoliküloma nedeniyle yönlendirilmişti. Klinik değerlendirmelerinde 61 ye 74 yaşındaki iki olguda akciğerde kistler ve spontan pnömotoraks öyküsü mevcuttu. İki olguda kolonda polipler mevcuttu. Kolon kanseri ve kolonda polipleri olan 61 yaşındaki olgunun annesinde endometrium kanseri öyküsü vardı. Onun dışında ailede kanser veya benzer klinik özellikleri olan olgu bulunmamaktaydı. Olgularda bir novel (c.1599_1600delG;p.Lys534Alafs*), diğeri üçü de (c.499C>T;p.Gln167*, c.1339dup;p.His447Profs*27, c.1213dup;p.Tyr405Leufs*51) daha önce BHD ile ilişkilendirilmiş dört farklı varyasyon saptandı. BHD geniş fenotipik heterojenite gösteren bir kanser yatkınlık sendromudur. Olguların büyük çoğunluğunda trunkasyon varyasyonları tanımlanmıştır. Bu çalışmada saptanan varyasyonların tamamı proteinin erken sonlanmasına yol açan, trunkasyon varyasyonlarıdır. Akciğer kistleri ve pnömotoraks BHD’de en sık klinik bulgu olarak tanımlanmış olup dördüncü ve beşinci dekatta ortaya çıkmaktadır. Cilt tutulumu ise en sık ikinci klinik bulgu olarak bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda yaşları 43 ve 48 olan iki olguda akciğer tutulumu varlığına dair bir bulgu bulunmazken, cilt tutulumu ise yalnızca bir olguda görülmüştür. Moleküler tanıdan sonra olguların bu açıdan değerlendirilmeleri planlanmıştır. Nadir bir kanser yatkınlık sendromu olan BHD olgularında klinik seyir oldukça değişken olabilmektedir. Moleküler genetik tanı hastanın ve ailenin uygun genetik danışma alması ve klinik yönetimi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışma yeni bir varyasyon ile genotipik yelpazeyi genişletmesinin yanısıra, genotip-fenotip ilişkisi açısından literatüre katkı sağlaması nedeniyle sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Birt-Hogg-Dube sendromu,kalıtsal kanserler,FLCN geni

(ID-3847) MUTYH Geninde Saptanan Varyantların Spektrumu ve Fenotipik Yansımaları

Sözel Bildiri

Ravza Nur Yildirim¹, Elcin Bora¹, Ayfer Ulgenalp¹, Ahmet Okay Caglayan¹
1 Dokuz Eylul Universitesi

GİRİŞ: MUTYH geninin biallelik patojenik/muhtemel patojenik varyantları kendi adıyla bilinen kolorektal polipozis tablosu ile karakterize edilen nadir bir kansere yatkınlık sendromuna neden olmaktadır. Bu sendrom, polip varlığından bağımsız intestinal sistem kaynaklı artmış adenokanser riski açısından hasta yönetiminde önem arz etmektedir. Ancak genin bozukluklarında meydana gelen ekstraintestinal manifestasyonların penetransı ve monoallelilik formlarının net etkisi açısından belirsizlik devam etmektedir. **AMAÇ:** Bu amaçla 2018-2022 tarihleri arasında değerlendirilen toplam 1494 olgudan MUTYH geninde patojenik ya da muhtemel patojenik varyant taşıdığı saptanan 43 hasta ve yakını tespit edildi. Varyantların dağılımı ve olguların klinik bulguları literatür bilgileri ile değerlendirildi. **GEREÇ-YÖNTEM:** Periferik kandan elde edilen genomik DNA, 30 genlik custom-designed, targeted yeni nesil dizileme paneliyle dizilendi. Kalite parametrelerinden geçen varyantlar Seq platformu aracılığıyla farklı veri tabanları kullanılarak analiz edildi. **BULGULAR:** Varyantlar %23 homozigot (n=8), %4,5 bileşik heterozigot (n=2) ve %77 heterozigot (n=33) formda gözlemlendi. Kadın/Erkek oranı 1,9 şeklindeydi. Varyant bazlı değerlendirmede saptanan 10 farklı varyantın dağılımı; %69 missense (n=31), %22 inframe indel (n=10), %7 frameshift (n=3) ve %2 splice bölge değişimi (n=1) şeklinde ve genin büyük oranda 10, 14, 9 ve 13. ekzonlarında sırasıyla %39 (n=18), %23,9 (n=11), %19,5 (n=9) ve %8,6 (n=4) bulunduğu belirlendi. Daha önce literatürde tanımlanmamış ENST00000450313.1:c.1358_1359del varyantı klinik bulgularıyla birlikte değerlendirildi. Malignite tanısı olan olgular; %40 meme kanseri (n=12), %30 kolorektal kanser (n=9), %16 over kanseri (n=5) ve 3 kişide bunları içeren multiple kanser öyküsü şeklinde gözlemlendi. Primer kanser tanı yaşı 27 ile 73 (ort. 43) arasındaydı. Aile taraması sayesinde MUTYH geninde saptanan değişimle kolonoskopiye yönlendirilen yaşları 29 ile 67 (ort. 51) arasında değişen 8 olgunun 3 tanesinde sayısı 1-30 arasında değişen tübüler polipozis saptandı. **SONUÇ:** Biallelik hasar yapıcı varyantların varlığında kolorektal kanser başta olmak üzere malignite yatkınlığı açısından MUTYH genini detaylı değerlendirmek gerekmektedir. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda %1-2 olarak hesaplanan heterozigot MUTYH patojenik varyant sıklığı, seçilmiş kohortumuzda %2.9 olarak belirlendi. Bu çalışmayla monoallelilik MUTYH formlarını da dahil ederek, tümör tipleri ile saptanan değişimleri istatistik olarak değerlendirdik. Ayrıca novel ENST00000450313.1:c.1358_1359del değişimi fenotipiyle birlikte aydınlatıldı. Kanser gibi kompleks hastalıklarda varyant bazlı değerlendirmenin hasta tabanlı önemi yadsınmamakta olup merkezimize başvuran oldukça heterojen kliniği olan bu olguları, genotip ekseninde değerlendirmenin korelasyon çalışmalarına katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: MUTYH, heterozigot, kolorektal kanser, meme kanseri, over kanseri

(ID-3846) Meme Kanseri Gelişiminde Etkili Olabilecek Bir Aday Genin Yeni Nesil Dizileme Yöntemiyle Tespiti

Sözel Bildiri

Etkin Özkan¹, Yusuf Alperen Yaralı¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmey Okay Çağlayan¹
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: GLOBOCAN 2020 verilerine göre ülkemizde kanser vakalarının %10,3'ünü meme kanseri oluşturmaktadır. Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ve ölümlerden ikinci sıklıkla sorumlu kanser türüdür. Tüm kadınların yüzde 8'i hayat boyu meme kanseriyle karşılaşmaktadırlar. Meme kanseri ile ilişkili çok sayıda germline patojenik/muhtemel patojenik gen varyantı tespit edilmiştir. Bu varyantlar iyi bilinen BRCA1-BRCA2 gibi yüksek penetranslı genlerde tespit edilebildiği gibi daha düşük penetranslı genler de tespit edilmiştir. Ancak halen meme kanserine yatkınlığa sebep olan tüm genler tespit edilememiştir ve aday gen arayışı sürmektedir. NQO2 bu genlerden bir tanesidir. Sınırlı sayıda yayında meme kanseriyle ilişkilendirilmiş olup kinonları semikinonlara dönüşmeden iki elektron vererek hidrokionlara indirgeyip ROS üretimine engel olarak özellikle de östrojen ortokinonlarını ortadan kaldırarak oksidatif stresi azaltmayı sağladığı ve p53 proteinini stabilize ettiği bu nedenle de germline mutasyonlarının meme kanseri gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. **AMAÇ:** Bu çalışmamızın amacı NQO2 geninde tespit ettiğimiz novel bir varyantın meme kanseriyle ilişkisini aydınlatmaya katkı sağlayarak nadir tespit edilen bu aday gendeki muhtemel patojenik varyant ile literatüre katkı yapmaktır. **GEREÇ-YÖNTEM:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik polikliniğimizde meme kanseri tanısı almış bir hastamızda gerçekleştirdiğimiz 50 geni içeren prob-yakalama (capture) metoduna göre çalışılan targeted custom-designed yeni nesil dizileme paneline ile saptadığımız NQO2 varyantı değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** Kalıtsal kanser paneliyle saptadığımız muhtemel patojenik, heterozigot, yedinci ekzona yerleşik NQO2: c.695A>C, p.(*232Serext*28) varyantı literatürde ilk kez bildirilmiştir. **SONUÇ:** Annesinde de meme kanseri öyküsü bulunan 59 yaşında müsinoz tipte ER+ / PR+ / HER2- meme kanseri tanılı kadın hastaya uyguladığımız panel sonucunda saptanan novel varyant meme kanseri risk artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmüş olup tedavi seçeneklerine etkisi ve prognostik değeri literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır. **ANAHTAR KELİMELER:** meme kanseri, genotip fenotip korelasyonu, yeni nesil dizileme paneli

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, genotip fenotip korelasyonu, yeni nesil dizileme paneli

(ID-3845) Likit Biyopside EGFR Mutasyonu Saptanan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, 4 Yıllık Ege Tıbbi Genetik Deneyimi

Sözel Bildiri

Burak Aşcıoğlu¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Haydar Soydener Karakuş², Tuncay Gökse², Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) geni, hücre büyümesi ve bölünmesi için önemli bir role sahip olan bir proteindir. Bu genin mutasyonları, kanser gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Özellikle akciğer kanseri olgularının yaklaşık %10-15'inde EGFR geninde mutasyonlar tespit edilmiştir. Gereç ve Yöntem: Akciğer kanseri tanısı alan 235 hastadan 287 adet non-invaziv EGFR mutasyon tarama testi yapılmıştır. Bulgular: Yapılan non-invaziv EGFR mutasyon tarama analizinde 235 hastadan 31'inde 47 adet pozitif test sonucu saptanmıştır. Mutasyonların oranları Ekzon 19 delesyonları %59, L858R nokta mutasyonları %38, en sık görülen tedaviye direnç mutasyonu olan T790M %21, nadir mutasyonlardan olan S768I mutasyonu da 1 hastada görülmüştür. Sonuç: Saptanan mutasyonların tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin kuşağını belirlemede sağladığı büyük fayda, hastaların tedavi sonrası sağkalımı açısından belirgin rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, EGFR, likit biyopsi, tirozin kinaz inhibitörleri

(ID-3865) B Hücreli Lenfomalarda Hippo Sinyal Yolağı Hedefli Yeni Bileşiklerin Araştırılması

Sözel Bildiri

Sezen Güntekin¹, Ayşegül Üner ¹
1 Hacettepe Üniversitesi

Transkripsiyon faktörleri, spesifik DNA dizilerine bağlanan, gen ifadesini düzenleyen ve her seviyede hücre fonksiyonları için kritik öneme sahip proteinlerdir. Gen ifadesinin regülasyonunun bozulması birçok kanser tipiyle ilişkilendirilmiştir. Son 10 yılda birçok transkripsiyon faktörünün kanser hücre proliferasyonunda, invazyonda, epitelyal-mezenkimal geçişte ve kök hücre olma durumunda kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Hippo sinyal yolağı normal koşullarda hücre proliferasyonunda, hücrenin kaderinin belirlenmesinde ve organ boyutunun düzenlenmesinde görev yapmaktadır. Tümör oluşumunda kritik bir öneme sahip olan bu yolağın en önemli proteinlerinden biri olan YAP (Yes-associated protein) proteini ise son dönemde iyi bir ilaç hedefi olarak bildirilmiştir. YAP proteini transkripsiyonel ko-aktivatör olarak görev yapmakta ve TEAD transkripsiyon faktörüne bağlanarak çekirdek veya sitoplazmada olma durumuna göre transkripsiyonu başlatır. YAP'ın aşırı ifadesinin ve hiperaktivasyonunun meme, mesane, karaciğer, over kanseri gibi birçok kanser türü ile ilişkisi gösterilmiştir. YAP'ın hematopoezde önemli bir rolü olduğu bilinmekle beraber, Hippo sinyal yolağının hematolojik malignansilerdeki rolü henüz çok az bilinmektedir. Burkitt lenfoma, B hücreli non-Hodgkin lenfoma grubuna ait MYC geninin translokasyonu ile karakterize agresif bir lenfoma türüdür. Hala net bir tedavi seçeneği bulunmamakta, erişkin hastalarda ise pediatrik klinik deneme sonuçları kullanılmaktadır. Mevcut tedavi seçeneklerine rağmen relaps riski yüksektir. Bu noktada bilinen tedavilere alternatif olabilecek yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Sunulan çalışmada, sanal aktivite taraması yöntemiyle YAP/TEAD ilişkisini inhibe etmesi beklenen 56 bileşik belirlenmiştir. Belirlenen bu bileşikler, B hücreli lenfoma hücre hattında [RAMOS (RA1)] hücre canlılığına etkisi açısından taranmıştır. Tarama sonucunda bir bileşiğin IC50 değeri çok düşük bulunmuştur. Bu bileşiğin RA1 hücrelerinde hücre siklus analizi ve apoptoz deneyleri yapıldığında B hücreli lenfomaların tedavisi için umut verici bir ajan olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hippo sinyal yolağı, YAP proteini, B hücreli lenfoma

(ID-3866) ScRNA Veri Analizi Ile Hematopoetik Yolculuk: Ribozomal Proteinlerin İfadesi

Sözel Bildiri

Beren Karaosmanoğlu¹, Gözde İmren¹, Ekim Taşkiran¹
1 Hacettepe Üniversitesi

Ribozomlar hücrenin protein fabrikası olduğu için tüm hücrel süreçlerde kritik öneme sahiptir. Özellikle ribozom biyogenezinde kritik rol oynayan ribozomal RNA'ların sentezi bu aşamda hücrenin en çok enerji harcadığı mekanizmalardan biridir. Benzer şekilde, ribozomal proteinlerin sitoplazmada sentezlenip, alt üniteleri meydana getirmek üzere yeniden nükleusa geçmesi ve oluşan alt ünitelerin yeniden sitoplazmaya çıkarak olgun ribozomları oluşturması da karmaşık bir hücrel süreçtir. Bu sürecin herhangi bir aşamasında rol oynayan genlerde meydana gelen mutasyonları sonucu ribozomopati grubu adı verilen farklı hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Grubumuzun daha önce yapmış olduğu çalışmalarda, farklı hücre tiplerinin kendilerine özgü ribozomal protein gen ifade profili olduğu ve çeşitli patolojik koşullarda (kanser, ribozomopatiler gibi) bu ifade profilinin değiştiği gösterilmiştir. Söz konusu ifade profillerinin tek bir hücre seviyesinde incelenmesi kritik öneme sahiptir. Tek hücre seviyesinde omik çalışmalar (single-cell omiks) heterojen hücre popülasyonları içerisinde her bir hücreyi ayrı ayrı incelemeyi olanaklı kılan, bu sayede hücrel farklılıkların daha yüksek çözünürlükte ortaya çıkarılmasını sağlayan bir teknolojidir. Bu çalışmada, açık erişimli scRNA-dizileme (single cell RNA-seq) verileri kullanılarak, hematopoetik sistem hücrelerinde ribozomal proteinlerin (RP) gen ifade düzeyleri incelenmiştir. Özellikle eritroid lineage yönünde iken hücrelerin RP ifadesinde artış olduğu, total RP ifadesinin erken-eritroblastlarda en yüksek düzeye çıktığı gösterilmiştir. Sadece ribozomopati ile ilişkilendirilmiş elemanların değil (RPS19, RPL5 gibi), henüz bir nadir hastalıkla ilişkilendirilmemiş RP genlerinin (RPL14 gibi) ifadesinde de eritroid farklılaşmada anlamlı biçimde yükseldiği dikkati çekmiştir. scRNA dizileme gelişim biyolojisi ve farklılaşma süreçlerinde her bir hücrenin mRNA profilini ortaya çıkararak farklı hücre tiplerinin varlığı ve davranışları hakkında fikir vermektedir. Bu çalışmada grubumuz, global transkriptom verilerinden köken alan hipotezini scRNA dizileme verilerini kullanarak test etmiş olup, eritroid farklılaşma ve ribozom biyogenezini özelinde yeni bir bakış açısı geliştirmiştir.

Anahtar Kelimeler: scRNA, ribozomal proteinler, transkriptomik, ribozomopati, hematopoez

**(ID-3841) Importance Of IGHV Mutational Status In Chronic Lymphocytic Leukemia
Prognosis And Response To New Agents**

Sözel Bildiri

Senol Demir¹, Fatma Arıkan Geçgel², Pınar Ata¹, Ceren Alavanda³, Tayfur Toptaş², Tülin Tuğlular², Ahmet Arman¹

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

2 ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad, İstanbul, Türkiye

3 ³Sbü. Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik , Van, Türkiye

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia accounting for 25-30% of all the leukemias. It originates from a mature B cell with either mutated or unmutated immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) transcripts. Better understanding of the molecular basis of CLL and IGHV mutation status allows targeted therapies as an option. We aim to present real-life data emphasizing the clinical features of our patients with immunoglobulin heavy chain variable region unmutated (IGHV -U) status. This multicenter, retrospective study included CLL patients with known IGHV mutational status. Ninety patients with available clinical data out of 114 patients who had IGHV mutation outcomes were included in our study. We evaluated IGHV mutation status by RNA-seq providing high resolution and high dynamic range transcription data. The median age of the patients was 61 years (29-84), and 64.4% were male. Forty-two patients (46.7%) had IGHV-U and 8 patients (8.9%) had both IGHV unmutated disease and 17p deletion. Fifty-one patients (56.7%) were treated during follow-up. Thirty-six percent of the patients received chemoimmunotherapy consisting of fludarabine, cyclophosphamide plus rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR); 10% received chlorambucil in combination with anti-CD20 antibodies or monotherapy; and 31% received Bruton's tyrosine kinase inhibitor or B-cell lymphoma-2 (BCL-2) inhibitor with anti CD20 antibodies. In the treatment group, 76.2 % IGHV unmutated disease, and 62.5% of these patients were treated with novel agents. Median follow-up time was 30.5 months (1-48). Median overall survival was 95.9% at 36 months in the cohort. Three-years overall survival for IGHV-M and IGHV-U was approximately 92.3 % and 100 %, respectively. The real-life data we have obtained in this study suggested that novel agents targeting B-cell receptor (BCR) pathway kinases or BCL-2 inhibitors can overcome the poor prognosis associated with unmutated IGHV status. Therefore, the determination of the condition of IGHV mutation in CLL patients; is important to predict the prognosis of the disease and to determine the treatment protocol.

Anahtar Kelimeler: Chronic Lymphocytic Leukemia, immunoglobulin heavy chain variable region gene (IgHV), BCL-2 inhibitors,

(ID-3840) Klinik Önemi Bilinmeyen CHEK2 Geni Varyantlarının In Silico Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Yağmur Küçümen¹, Mehdi Koşaca², Ali Gülen¹, İrem Yılmazbilek², Ayfer Ülgenalp¹,
Ezgi Karaca², Ahmet Okay Çağlayan¹
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi
2 Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp Ve Genom Enstitüsü

GİRİŞ: CHEK2 geni 22. kromozomun uzun kolunda yer alan bir serin-treonin kinaz olan CHK2 proteinini kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. CHK2, DNA hasarına yanıt olarak DNA onarımı, hücre döngüsü durması veya apoptoz ile ilgilidir. Germline heterozigot patojenik/muhtemel patojenik CHEK2 varyantı taşıyıcıları meme ve diğer kanserleri geliştirme riski altındadır. CHEK2 genine ait trunkasyon varyantlarının patojenik etkisi iyi bilinmekle birlikte klinik önemi bilinmeyen varyantların yorumlanması klinisyenleri zor durumda bırakmaktadır. **AMAÇ:** Bu çalışmamızda amaçlarımız kanser tanılı hastalarda uygulanan 30 genlik custom design targeted yeni nesil dizileme panelinin sonucunda saptanan CHEK2 varyantlarının dağılımını analiz etmek, genotip fenotip korelasyonlarını değerlendirmek, klinik önemi bilinmeyen varyantların patojenisitesinin in silico olarak değerlendirilerek patojenisite tayininin yapılmasını sağlamaktır. **GEREÇ-YÖNTEM:** Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik polikliniklerine 2018–2022 yılları arasında kanser tanısı ile başvuran ve yeni dizileme paneli sonucunda CHEK2 geninde varyant saptanan 103 hasta (18 erkek 85 kadın) çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda bulunan çeşitli patojenisite sınıflamasına dahil varyantlardan klinik önemi bilinmeyen varyantlar saptanmış ve bu varyantlar pr dynamut, PremPS, SDM, I-Mutant Suite, DUET, mCSM yapı-temelli mutasyon etkisi belirleme in silico araçları kullanılarak incelenmiştir. **BULGULAR:** 104 CHEK2 varyantı saptandığı 103 hastanın çoğunluğunu meme kanseri tanılı 64 hasta (%62) oluşturmaktadır. Saptanan varyantların 8 tanesi (%7,6) patojenik, 44 tanesi (%42,3) muhtemel patojenik, 52 tanesi (%50) klinik önemi bilinmeyen olarak raporlanmıştır. Tüm bu varyantların protein yapısına etkisi, 6 farklı yapı analizi odaklı in silico araç dahilinde araştırılmıştır. Bu araçların tamamınca protein stabilizasyonu bozulduğu gösterilen 10 adet varyant saptanmıştır. 10 varyantın 6'sı daha önce klinik önemi bilinmeyen olarak raporlanmıştır. Bu varyantlar şu şekilde sıralanmıştır; NM_001005735.2, ekzon 5 c.671G>A (p.Arg224His, rs121908701), NM_001005735.2 ekzon 5 c.667C>T (R223C, rs77130927), NM_001005735.2 ekzon 4 c.551A>C (K184T, rs786203192), NM_001005735.2 novel ekzon 12 c.1373T>G (V458G), NM_001005735.2 ekzon 5 c.609A>G (p.Ile203Met, rs575910805), NM_001005735.2 ekzon 10 c.1069G>A (V357M,rs778573074) **SONUÇ:** Yeni nesil dizileme panellerinin sık kullanımı ile germline CHEK2 varyantlarının hızla artan keşfi, varyantların yorumlanması ve artmış kanser riski ile ilişkisinin belirlenmesi sorunlarını ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada, CHEK2 varyantlarının dağılımını analiz etmek, genotip fenotip korelasyonlarını değerlendirmenin yanısıra klinik önemi bilinmeyen varyantların protein yapısı üzerinde hasar yaratabilecek etkilerini in silico araçlar kullanarak tayin edilmesini sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: CHEK2; germline varyant; kalıtsal kanser; meme kanseri, in silico protein yapı tahmin araçları

(ID-3839) Likit Biyopsi Uygulanmış Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu Tanılı Olgularda Test Edilen EGFR Mutasyonlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Merve Berfin Aktan¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

GİRİŞ: GLOBOCAN 2020 verilerine göre ülkemizde kanser vakalarının %17,6'sını akciğer kanseri oluşturmaktadır. Akciğer kanseri, dünya çapında ve ülkemizde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. Tanı konmuş vakaların %85'ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri(KHDAK) en yaygın alt tipidir. KHDAK hastalarının önemli bir kısmında onkogenез sürecini yönlendiren belirli genlerde değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişikliklerden biri olan Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz domaini duyarlılaştırıcı mutasyonları, KHDAK olan hastaların yaklaşık %10-30'unda saptanabilmektedir. EGFR duyarlılaştırıcı mutasyonlarına sahip KHDAK'lı hastalar, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedaviye yanıt verebilir. Bununla birlikte EGFR TKI'lerine ilk yanıtı rağmen, tüm hastalar ortalama 12-16 ay sonra direnç geliştirmektedir. Likit biyopsi, EGFR mutasyonuna sahip birinci ve ikinci basamak tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda T790M ve C797S gibi direnç mutasyonlarını erkenden belirlemede büyük önem taşır. **AMAÇ:** Merkezimizde likit biyopsi ile test edilen EGFR hedef gen mutasyonlarının sıklıklarının literatürle karşılaştırılması, TKI ile tedaviye yanıtların ortaya konması ve nadir EGFR mutasyonlarına sahip hastaların klinik özelliklerinin incelenmesidir. **GEREÇ-YÖNTEM:** Dokuz Eylül Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde 2019-2022 yılları arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan 175 hastaya ait plazmadan elde edilen cfDNA örneğinden, "Real-Time PCR" (Cobas) yöntemi ile EGFR geninin ekzon 18, ekzon 19 delesyonları, ekzon 20 S768I, T790M, Ex20Ins ve ekzon 21 bölgelerine ait 42 mutasyon incelenmiştir. **BULGULAR:** 175 hastanın %15'inde EGFR geninde mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonların %92'si "klasik" EGFR mutasyonları olarak adlandırılan ex19del(%57) ve L858R(%35)'di.%8'ini ise daha nadir mutasyonlar olan ex20ins ve L861Q oluşturuyordu. Hastaların %40,7'sinde yaygın ilaç direnç mutasyonu olan T790M saptanmıştır. **SONUÇ:** Tespit edilen EGFR hedef gen mutasyonlarının; sıklıkları ve TKI ile tedaviye yanıtları literatürle karşılaştırılmış ve nadir EGFR mutasyonlarına sahip hastaların klinik özellikleri incelenmiştir. Kanser hücrelerinin gen profilini ortaya çıkarabilen likit biyopsi; doku biyopsisine göre daha az invaziv olması ve daha sık tekrarlanabilmesi ile takip ve tedaviyi yönlendirmede ön plana çıkmaktadır. Ancak, unutulmamalıdır ki likit biyopsi ile taranan hedefli EGFR mutasyonları, KHDAK'de tespit edilen tüm tirozin kinaz alanındaki somatik mutasyonların %91 ila %98'inden sorumludur. Tümöre özgül dizi değişikliklerini taşıyan dolaşımdaki tümör DNA'sı, genellikle toplam dolaşımdaki DNA'nın değişken ve küçük bir kısmını temsil eder; likit biyopsi ile mutasyonun tespit edilememesi EGFR ilişkili bir mutasyon olmadığını dışlamaz.

Anahtar Kelimeler: Likit biyopsi, EGFR, real-time PCR, küçük hücreli dışı akciğer kanseri

(ID-3838) Olaparib Tedavisi İlişkili Myelodisplastik Sendrom ve Eritroblastik Löseminin Sitogenetik Yansıması

Sözel Bildiri

Zeynep Nur Çakır¹, Burak Tokaç¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Jinekolojik kanserler arasında over kanseri en ölümcül kanserdir ve kanser vakalarının %18'i germline BRCA1 ve BRCA2 varyantları ile ilişkilendirilmiştir. Poly ADP riboz polimeraz (PARB) inhibitörleri BRCA1/2 mutasyonlu platin ve paklitaksel temelli tedaviler sonrası rekürrens over kanseri tedavisinde denenmiş ve hem BRCA1/2 pozitif hem de negatif hastalarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır. PARP inhibitörleri, nadir de olsa myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML) gelişimine neden olarak ölümcül yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir. PARB inhibitörlerinin MDS yapma riski AML'den daha yüksek bulunmuştur. MDS'yle en çok ilişkilendirilen PARB inhibitörü Olaparib'dir. Gereç ve Yöntem: 62 yaşındaki olgumuz 2017 yılında ailede çok sayıda kanser öyküsü olması nedeniyle Ege Tıbbi Genetik polikliniğine başvurmuş ve olguda BRCA2:Het. c.1759delA (p.T587QfsX27) varyantı saptanmıştır. Olguya varyant tespitinden 2 yıl sonra varyantla uyumlu seröz over kanseri tanısı konulmuş ve tedavi için 6 kür neoadjuvan ve 3 kür adjuvan kemoterapi tedavisi verilmiştir. Bulgular: Tedavi sürecinde hastada pansitopeni gelişmiş, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon biyopsisine ek tetkiklerle MDS zemininde gelişen eritroblastik lösemi tanısı konmuştur. Tanıyla beraber yapılan karyotip analizinde kompleks karyotip tespit edilmiştir. Doğrulama için hastaya FISH analizi de yapılarak 17p13'te %66, 20q12'de %12, 7q31'de %60, 5q31-5q33'te %75 delesyon bulunmuş ve karyotip analizi doğrulanmıştır. Sonuç: Olaparib sonrası gelişen MDS zemininde eritroblastik lösemi vakalarının sitogenetik yansıması bakımından literatür kısıtlı olup bu vakayı kompleks karyotip içermesi nedeniyle literatüre katkı sağlamak için sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: BRCA2, Kompleks Karyotip, Olaparib, Over Kanseri, Eritroblastik Lösemi, MDS, Sitogenetik

(ID-3837) Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniğinde Tanı Almış Glial Tümörlerin Mutasyon Analizi

Sözel Bildiri

Sırma Karamercan¹, Servet Güreşçi², Harun Demirci³, **Seda Şahin**¹, Selma Çakmakcı¹, Meriç Cihan Kaymak⁴, Arzu Yazal Erdem¹, Derya Özyörük¹, Neriman Sarı¹, İnci Ergürhan İlhan¹

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Patoloji

3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Beyin ve Omurga Cerrahisi

4 Yüksek İhtisas Üniversitesi, Memorial Hastanesi, Çocuk Onkoloji

Amaç Santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağında en sık görülen tümördür. Çoğunlukla glial tümörler olarak karşımıza çıkar. Erişkin santral sinir sistemi tümörlerinden farklı olarak düşük dereceli, heterojen ve yavaş büyürler. Tanı anında %5-10 vakada yayılım gösterebilir. Yüksek dereceli glial (YDG) tümörler bazen hemisferik ama sıklıkla orta hatta yerleşim gösterir. Dünya Sağlık Örgütü 2021 yılında santral sinir sistemi tümörlerini moleküler yapılarına göre yeniden sınıfladı. Düşük dereceli glial tümörlerde BRAF V600E mutasyonu, YDG’de H3K27M ve alternatif mutasyonları tanımlandı. Mikrosatellit insitabilite (MSI) pediatrik YDG’larda tanımlanmıştır. Yeni tanımlanan bu mutasyonlar hem prognoz hakkında bilgi verir hem de yeni hedef tedavi seçenekleri sağlar. Kliniğimizde Haziran 2019- Ocak 2023 arasında glial tümör tanısı almış hastaların klinik ve genetik özellikleri, tedavinin sağ kalım ve olaysız sağ kalım üzerine etkilerini değerlendirdik. Materyal-Metot: Çalışmaya çocuk onkoloji kliniğinde glial tümör tanısı olan 59 hasta dahil edildi. Analizleri SPSS 20.0 programı ile gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin sap-tanması için ki-kare testi, Kruskal-Wallis testi, Kaplan-Meier, Cox testleri kullanıldı. Bulgular: Hastaların %61’i erkek, yaş ortalaması 9,6±4,9 yıldır. Tümör evresi %61 oranında düşük dereceli glial (DDG), geri kalanı YDG tümördü. Tümör yerleşimi en fazla orta hattaydı (%37.3). Hastalarda DDG’de BRAFV600E çalışılırken, YDG’da üç hastada mikrosatellit insitabilite (MSI) bakıldı. Otuz hastanın BRAFV600E sonucunda 6 tanesi pozitif olarak saptandı. Pozitif vaka sayısı az olduğundan progresyon ve genel sağ kalım üzerinde anlamlı sonuç tespit edilemedi. Diğer taraftan MSI çalışılan üç YDG’da 2 vaka pozitif. Sayının az olması nedeniyle genetik sonuçların sağ kalım üzerine etkisi bulunamadı. Çalışmamızda tüm progresyonsuz geçen süre (PFS) ortanca değeri 6 (0-121) ay; genel sağ kalım ortanca değeri 9 (0-131) olarak saptandı. Tümör derecelerine göre progresyonsuz ve genel sağ kalım oranları sırasıyla DDG için 9,5 ay (0-121); 11 ay (0-133), YDG için 2 ay (0-23); 4 ay (0-23) olarak hesaplandı. Sonuç İki yıllık takipte başvuran hastaların genetik profiline bakıldığında DDG için BRAFV600e mutasyonu, YDG için MSI sınırlı vakada pozitif. Yüksek dereceli gliomların DDG hastalara göre sağ kalımları daha düşüktü. Genetik profilin sağ kalım üzerine etkisi pozitif vaka sayısının az olması nedeniyle belirlenemedi.

Anahtar Kelimeler: glial tümör, BRAFV600E, beyin tümörü

(ID-3836) Hematolojik Kanserlerde Cinsiyet Kromozom Anomalileri

Sözel Bildiri

R.dilhan Kuru¹, Şükriye Yılmaz¹, Tuğrul Elverdi², Deniz Özmen², Ayşe Çırakoğlu¹, Ayşe Salihoğlu², Yelda Tarkan Argüden¹, Ayhan Deviren¹

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

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

Cinsiyet kromozomlarının sayı ve yapı anomalileri hematolojik kanserlerde diğer kromozom düzensizlikleriyle birlikte rapor edilmektedir. Bu anomaliler daha çok X (Loss of X; LOX), veya Y kromozomunun (Loss of Y; LOY) kaybı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Cinsiyet kromozomlarının kaybı, özellikle LOY sağlıklı kişilerde görülür ve ileri yaşlarda artan, nispeten yaygın bir bozukluktur. Araştırmalar, 80 yaşın üzerindeki erkekleri etkilediğini göstermiştir. Aynı şekilde, kadınlarda da LOX insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Buna karşılık, yüksek LOY oranının kanser hücre klonu göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, çeşitli miyeloid ve lenfoid kanserlere sahip hastalarda LOX veya LOY saptanması, anormal klonal karyotip göstergesi olabileceğini düşündürmekle birlikte, prognoz için biyobelirteç olarak kabul edilmesi için daha çok veri toplanmasına ihtiyaç vardır. X kromozomundaki yapısal düzensizlikler de, bazı hematolojik kanserleri olan hastalarda bildirilmiştir. Bu çalışmada farklı hematolojik kanser tanıları almış olguların konvensiyonel sitogenetik sonuçlarının cinsiyet kromozom düzensizlikleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 51 Kronik Myeloid Lösemi, 29 Akut Myeloid Lösemi, 13 Akut Lenfoblastik Lösemi, 92 Myelodisplastik Sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar, 21 Multipl Myelom, 18 Lenfoma ve 19 diğer hematolojik kanser tanıları toplam 225 olgu dahil edilmiştir. Ortanca yaşı 61 (18-91) olan, 98 kadın, 127 erkek olgunun kemik iliği ya da perifer kanı hücre kültüründen elde edilen sitogenetik sonuçlar değerlendirilmiştir. Takipli olan bazı olguların birden fazla örnekleri incelenmiş olduğu için toplamda 277 örnek değerlendirmeye alınmıştır. 156 örnekte LOY, 68 örnekte LOX saptanmıştır. Olguların bazılarında aynı cinsiyet kromozom düzensizliklerinin tekrarladığı gözlenmiştir. Cinsiyet kromozomlarının sayı ve yapı düzensizlikleri 63 örnekte basit ve/veya kompleks anomalilere ilave olarak saptanmıştır. Tek anomali olarak 68 örnekte LOY, 10 örnekte LOX ve 10 örnekte de +Y tespit edilmiştir. X/Y kromozomlarının sayı düzensizliklerinin yanı sıra yapısal düzensizlikleri de gözlenmiştir. Bu anomaliler 7 örnekte Y, 23 örnekte X kromozomuna ait delesyon ya da yeniden düzenlenmeler olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: LOY, LOX, X kromozom anomalileri, Y kromozom anomalileri, Kronik Myeloid Lösemi, Akut Myeloid Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Myelodisplastik Sendrom, Kronik Myeloproliferatif Hastalık, Multipl Myel

**(ID-3868) Nadir Bir Makrotrombositopeni Nedeni Olan Sitosterolemi Tanılı İki Olgu:
ABCG8 Geninde Yeni Varyasyon**

Sözel Bildiri

Gizem Nur İzgi¹, Sinem Fırtına¹, Esra Arslan Ateş¹

1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Sitosterolemi vücutta ve kanda bitki sterollerin birikmesi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Hastalarda artmış sterol seviyelerine bağlı olarak hiperkolesterolemi, ateroskleroz, ksantomlar, makrotrombositopeni, hemolitik anemi, splenomegali, artrit, artralji, siroz gibi bulgu ve semptomlar görülmektedir. Bu hastalık ABCG5 ve ABCG8 genlerindeki biallelik fonksiyon kaybı varyasyonlarından kaynaklanmaktadır. ABCG5 ve ABCG8 fonksiyon bozukluğu bağırsaktan sterol emiliminin artmasına ve safra yollarından sterol atılımının azalmasına yol açarak hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının oluşmasına sebep olmaktadır. Sitosterolemi asemptomatik bireylerden erken kardiyak ölüme yol açan şiddetli hiperkolesterolemisi olan bireylere kadar değişken fenotipik heterojenite gösterebilmektedir. Hastalığın kardinal bulgusu olmayan hemolitik anemi, makrotrombositopeni, splenomegali ve anormal kanamalar gibi hematolojik belirtiler bazen tek bulgu olabilmektedir. Bu çalışmada makrotrombositopeni ile kliniğimize başvuran ve genetik analiz sonucunda sitosterolemi tanısı alan iki olgu sunulmaktadır. İlk olgu 18 yaşında, tarafımıza kalıtsal trombositopeni açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen kadın hastadır. Olgunun 20 günlükken hirschsprung hastalığı sebebi ile operasyon öyküsü bulunmaktadır. Operasyon sonrası trombositopenisi fark edilip periferik yayma ile izleme alınmış ancak trombositopeniyi açıklayacak bir neden bulunmamıştır. Fizik muayenesinde sırtta ve omuz bölgesinde akne skar izleri, hirsütizm gözlemlenmiştir. Antropometrik değerlendirmesinde boy: 153cm(4p), Vücut ağırlığı: 50kg(8p) baş çevresi: 53cm(50p) olarak belirlenmiştir. İkincisi tarafımıza büyüme geriliği ve makrotrombositopeni nedeniyle yönlendirilen 11 yaşında erkek olgudur. Hastanın büyüme hormonu tedavisi esnasında vücudunda oluşan kızarıklıklar nedeniyle yapılan tetkiklerinde makrotrombositopeni saptanmıştır. Fizik muayenesinde antropometrik ölçümleri boy: 132cm(3p), Vücut ağırlığı: 25kg(1p) baş çevresi: 54cm(50p) dir ve ek bulgu bulunmamıştır. Her iki olguda periferik kandan kalıtsal trombositopeni ile ilişkili 129 gen yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edilmiştir. Olgularda ABCG8 (NM_022437.3) geninde sırasıyla daha önce sitosterolemi ile ilişkili olduğu bilinen c.1752G>A (Trp584Ter) ve novel c.1459T>G(p.Tyr487Asp) varyasyonları homozigot olarak saptanmıştır. ABCG8 geninde saptanan c.1459T>G(p.Tyr487Asp) varyasyon popülasyon veri tabanlarında ve kendi veri tabanımızda bulunmayan nadir bir varyanttır. Bu varyasyonun in silico veri tabanlarında patojenik olabileceği öngörülmektedir. İki olguda moleküler tanı sonrası değerlendirilen lipid profilinde hiperkolesterolemi ve LDL yüksekliği saptanmıştır. Ayrıca hastaların plant sterol seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu iki vaka nadir bir lipid profil bozukluğu olan sitosteroleminin, makrotrombositopeninin altta yatan nedeni olabileceğini göstermekte ve moleküler tanının belirlenmesinin hastaların yönetimindeki önemini vurgulamaktadır. Ayrıca saptanan bu yeni varyasyon ile çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ABCG8, Makrotrombositopeni,

(ID-3833) Herediter Kanser Paneli ile Analiz Edilen 267 Kolorektal Kanserli Olgunun Retrospektif Tek Merkez Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Zeki Sakallı¹, Alper Baysal¹, Aslı Ece Solmaz¹, Haluk Akın¹
1 Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ Kolorektal kanserler kolon ve/veya rektumda genellikle adenomatöz polip zemininden gelişen, yaşla birlikte insidansı artan gastrointestinal sistemin en sık kanseridir. Kolorektal kanserler hem çevresel faktörlere hem de genetik risk faktörlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. 2022 yılı Amerikan Kanser verilerine göre her iki cinsiyette en yaygın görülen 3. Kanser olmakla birlikte en sık ölümlle sonuçlanan 2. kanser türüdür. Kolon kanserlerinin günümüzde %70'i sporadik, %20'si ailesel ve %10'u herediter sendromlarla ilişkilendirilmiştir. En yaygın kalıtsal sendromlar ise Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli ve Lynch Sendromudur. Kolon kanserlerine yol açan temel olarak 3 ana yolak mevcuttur. Kromozomal instabilite yolağı, Mismatch Repair yolağı(MMR) ve Hipermetilasyon yolağı. Kromozomal instabilite, herediter kolorektal kanserlerin %85'inde görülen en yaygın genetik yolaktır. Familial Adenomatöz Polipozis Sendromlarının oluşumu, kromozomal instabilite yolağına örnektir. Mismatch Repair yolağı ise MLH1, MLH3, MSH2,MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 genlerini içermektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar sonucu genom içinde zamanla hatalar birikir ve bu hatalar daha sonra tekrarlayarak Lynch Sendromunun ayırt edici özelliği olan yüksek düzeyde mikrosatellite instabilitesine neden olur. Bu derlemenin amacı Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na 2015-2023 yılları arasında kolorektal kanser tanısıyla ile başvuran 267 hastanın herediter kolon kanseri paneli sonuçlarıyla incelenmesidir. **GEREÇ-YÖNTEM** Kolorektal kanser tanısı almış veya daha önceden kolorektal kanser sebebiyle tedavi görmüş 267 olgudan hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile herediter kanser paneli çalışıldı. Temmuz 2015- Mart 2023 arasında kliniğimize başvuran hastaların klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular Panel sonuçlarına göre 32 hastada(%12) APC mutasyonu, 21 hastada(%7.9) MLH1, 21 hastada(%7.9) MSH2, 1 hastada(%0.4) MSH3, 9 hastada(%3.4) MSH6, 8 hastada(%3) PMS2, 16 hastada(%6) ATM, 11 hastada(%4.1) CHEK2, 19 hastada(%7.1) MUTYH, 3 hastada(%1.1) STK11, 2 hastada(%0.7) PMS1 mutasyonları bulunmuştur. 97 hastada ise kolorektal kanser sendromlarıyla ilişkili olabilecek varyant bulunamamıştır. Sonuç Bu hastaların kolorektal kanser paneline alınmasındaki amaç; günümüzdeki güncel sürveyans ve ekstrakolonik kanserlerin önleme stratejilerine dahil etmek, bulunan mutasyonlar sonucu ailesel kolon kanseri sendromlarını ortaya çıkarmak ve bu sendromlar hakkında genetik danışma vermektir. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim dalına kolorektal kanser tanısı ile başvuran bireylerin genetik testlerin sonuçları değerlendirilerek ilgili genlerde saptanan mutasyonların dağılımı ve mutasyon spektrumları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: herediter kolorektal kanser sendromları, familial adenomatöz polipozis koli ,lynch sendromu,mismatch repair, retrospektif

(ID-3880) MLH1 Ekzon 14'te Homozigot Bir Delesyon: Literatürde Yeni Bir Varyant ve Çok Ender Bir Vaka

Sözel Bildiri

Fahrettin Duymuş¹, Müşerref Başdemirci¹

¹ Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik

Konstitüsyonel yanlış eşleşme tamir defekti sendromu (CMMRDS); son derece nadir görülen otozomal resesif kalıtım paternine sahip, kötü prognozlu ve zorlu bir durumdur. Hatalı eşleşme tamir (MMR) genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinden birinde homozigot veya bileşik heterozigot germ hattı mutasyonlarının bir sonucu olarak ortaya çıkan CMMRDS'de en sık görülen kanserler kolorektal, beyin ve hematolojik (lösemi veya lenfoma) kanserlerdir. CMMRDS'li bireylerin aksine Lynch sendromunda ise heterozigot mutant bir MMR geni sorumlu olup otozomal dominant geçiş vardır. Hastamız 19 yaşında anne babası amca çocuğu olan bir ailenin 3. çocuğuydu. Hastanın, kabızlık ve karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu acil serviste yapılan muayenesinde batında ele gelen kitle saptanmış olup yapılan incelemeler sonucunda rektum adenokarsinomu tanısı almıştır. Aile öyküsünde 2 kardeşinde (15 yaş ve 4 yaş) beyin kanseri öyküsü, amcasında ve dedesinde mide ca öyküsü olması nedeniyle Tıbbi genetiği konsulte edilmiş ve hastadan ailesel kanser paneli çalışılması planlanmıştır. Yapılan genetik analiz sonucunda MLH1 (NM_000249.4) geni; c.1578_1583del (p.Asn527_His528del) inframe delesyonu homozigot olarak saptanmıştır. Bu genomik değişiklik daha önce tanımlanmamış ve hastalıkla ilişkisi bildirilmemiştir. ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) (2015) varyant sınıflama kriterlerine göre (PM1, PM2, PM4) bu varyant 'muhtemel patojenik' olarak değerlendirilmiştir. Hasta CMMRDS olarak değerlendirilip ilgili branşlarca tedavisine başlanılmıştır. Anne ve babasına yönelik ise Lynch sendromu açısından tarama önerilmiştir. Ek olarak Soy ağacındaki risk altındaki tüm bireylerin taranması gerekliliği anlatılmıştır. Sonuç olarak, bu sunum ile MLH1 genindeki daha önce hiç bildirilmemiş yeni bir varyant literatüre kazandırılmasının yanında; nadir görülen, fatal seyirli, erken teşhisin ve aile taramasının kritik önemde olduğu CMMRDS farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konstitüsyonel yanlış eşleşme tamir defekti sendromu, Yanlış eşleşme tamiri , MLH1

(ID-3882) Li Fraumeni Sendromu ve Transfüzyon İlişkili Mikrokimerizm

Sözel Bildiri

Ekin Güran¹, Taha Bahsi¹

1 Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Li-Fraumeni sendromu (LFS), patojenik TP53 germline varyantlarının neden olduğu bir sendromdur. LFS'nin hepatosellüler karsinom, osteojenik sarkoma, rabdomyosarkoma, kolorektal, akciğer, mesane, meme ca, baş boyun, santral sinir sistemi maligniteleri, lösemi ve lenfoma ile ilişkisi bildirilmiştir. Eritrosit suspansiyonu (ES) transfüzyonunun komplikasyonlarından biri de transfüzyon ilişkili mikrokimerizmdir (TA-MC). Bu çalışmada allojenik ES transfüzyonunun bir Li Fraumeni ailesinde sebep olduğu TP53 geni dizi analizi farklılıklarına dikkat çekmeyi planladık. Materyal ve metod: LFS öyküsü olan aileye mensup dört hastadan yapılan 10. ekzon dizi analizleri değerlendirildi ve mutasyonlar arasındaki farkların sebebi araştırıldı. Bulgular: 44 yaşında kadın hastanın bilinen ek hastalığı yoktur. Ailesinde TP53 heterozigot mutasyon öyküsü vardır. Ablasında ve kız kardeşinde meme ca, halalarında mide ve meme ca, dedelerine larinks ve kolon ca öyküsü vardır. Hasta peritoneal leiomyomatozis nedeniyle opere edilmiştir. Hastanın diğer birinci derece akrabalarında TP53 geni dizi analizleri TP53 (NM_000546.5):c.1010G>A p.Arg337His değişimi heterozigot olarak tespit edilmiştir. Fakat hastada aynı varyant, postoperatif erken dönemde çalışılmış ve %24 allel fraksiyonunda tespit edilmiştir. Hastanın operasyon ve ES transfüzyonundan iki ay sonra yapılan gen dizi analizinde ise TP53 (NM_000546.5):c.1010G>A p.Arg337His değişimi heterozigot olarak raporlanmıştır. Tartışma: Hastanın kliniği LFS ile uyumlu olduğu ve ailesinde heterozigot mutasyon olduğu halde hastanın %24 oranında heterozigot mutasyona sahip olması ilgi çekicidir. Hastanın tıbbi öyküsüne bakıldığında genetik analizden bir hafta önce peritoneal leiomyomatozis nedeniyle opere olduğu ve operasyon sırasında hastaya ES replasmanı yapıldığı görülmüştür. Hasta ve ailesinin klinik öyküsü incelendiğinde mikrokimerizme sebep olabilecek en belirgin sebep olarak ES transfüzyonu, yani TA-MC göze çarpmaktadır. Hastanın hikayesinde mikrokimerizmi açıklayacak başka bir sebep (gebelik, nakil vb.) bulunmamaktadır. Ayrıca, operasyondan iki ay sonra yapılan gen dizi analizinde TP53 heterozigot mutasyon olarak raporlanmıştır. Bu nedenle TP53 gen dizi analizindeki farklılığın sebebi perioperatif dönemde yapılan ES transfüzyonu olarak yorumlanmıştır. Sonuç: Hastamızda kliniği LFS ile uyumlu olmasına rağmen ES transfüzyonu sonrası TP53 gen dizi analizi %24 oranında heterozigot değişim olarak raporlanmış ve bu sonuç ES transfüzyonuna bağlanmıştır. Kan transfüzyonunun bir doku nakli olduğunu ve gereksiz yapılan nakillerin genotipten başlayarak tüm metabolizmayı etkilediğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Postoperatif dönem genetik testleri etkilediğinden mozaizm kararı vermeden önce hastanın yakın dönem major cerrahi öyküsünü sorgulamak önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Li-Fraumeni sendromu, TP53 mutasyonu, transfüzyon ilişkili mikrokimerizm, transfüzyon komplikasyonları

(ID-3806) Konjenital Nötropeni Tanısında Farklı Moleküler Genetik Yöntemlerin Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Mert Pekerbaş¹, Nihal Karadaş², Deniz Yılmaz Karapınar², Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹
1 Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

Konjenital nötropeni nadir görülen, nötrofil sayısındaki düşüklük, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ve lösemi gelişiminde risk artışı ile karakterize genetik heterojenite gösteren bir hastalıktır. Aynı klinik fenotipe sebep olan çok sayıda genetik değişiklik tanımlanmıştır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım modelleri görülebilmektedir. Günümüzde konjenital nötropeni ile ilişkilendirilen yirmiden fazla gen mevcuttur. Avrupa ve Kuzey Amerika'da en çok ELANE geninde mutasyon saptanırken, akraba evliliğin yaygın olduğu toplumlarda Avrupa ülkelerinde HAX1 ve G6PC3 mutasyonları yaygındır. İzole olguların yanında, bazı genetik sendromların bir parçası olarak da nötropeni görülebilmektedir. Çalışmamızda; 2020-2021 yıllarında HAX1, ELANE ve G6PC3 genleri açısından NGS ile değerlendirilen 264 hastanın (Birinci grup) ve 2022'den günümüze klinik ekzom analizi ile değerlendirilen 118 hastanın (ikinci grup) sonuçları analiz edilmiştir. Birinci grupta hastaların 11'inde (%4,1) kliniği açıklayan mutasyonlar saptanırken, ikinci grupta hastanın 4'ünde (%3,4) HAX1, ELANE ve G6PC3 genlerinde mutasyon saptanırken, 6 hastada (%5,1) ise klasik konjenital nötropeni genleri dışında nötropeni ile seyreden farklı sendromlara ait genlerde kliniği açıklayan mutasyonlar tespit edilmiştir ve bu hastalarda genotip/fenotip korelasyonu yapılmıştır. Bu bulgular, konjenital nötropeni ön tanısı olan hastalarda sık görülen mutasyonlar dışında, nötropeni eşlik eden nadir genetik sendromların da tespitine olanak sağlayan klinik ekzomun tanı başarısına katkısını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital, Nötropeni, Genetik, Moleküler

(ID-3780) DNA Tamir Bozukluklarında Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi

Sözel Bildiri

Tuna Eren Esen¹, Ahmet Cevdet Ceylan¹
1 Ankara Şehir Hastanesi

DNA'mız, birçok endojen ve ekzojen faktör maruziyeti sonucunda hasar görebilmektedir. Bu hasarlanmalar neticesinde genomik yapıda değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler DNA'nın replikasyon mekanizmasını bozarak düzgün çalışmasını engellemektedir. Birçok DNA tamir mekanizması ile bu sorunun üstesinden gelinmeye çalışılır. Bu tamir mekanizmalarından biri de DNA Yanlış Eşleşme Tamiri, (DNA Mismatch Repair) (MMR)'dir. İlk olarak E.coli'de tanımlanmış olan MutS, MutH ve MutL proteinleri bu mekanizmada önemli rol oynar. Bu proteinlerin insan homologlarında meydana gelen mutasyonlar sonucunda bu tamir mekanizmasında işleyiş bozukluğu meydana gelir ve genomik stabiliteyi etkileyerek bazı kanserlere neden olan hipermutabilite (mutasyona yatkınlık) durumuna yani Mikrosatellit instabilitesine (MSİ) yol açar. MSİ'nin varlığı, MMR'nin normal şekilde çalışmadığına dair fenotipik kanıtı temsil eder. İnsanda, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2 genleri ve bunların kodladığı proteinler DNA Yanlış Eşleşme Tamiri (MMR) sürecinde rol alır. Bu genlerde veya EPCAM geninde meydana gelen mutasyonlar DNA replikasyon onarımını engeller. Anormal hücre bölünmeye devam ettikçe, biriken hatalar kontrolsüz hücre büyümesine ve başta kanser olmak üzere nörodejeneratif ve immünolojik bozukluklara neden olabilmektedir. Bu genlerdeki monoallelik patojen varyantlar sonucunda meydana gelen malignitelerden biri de Lynch sendromu - Kalıtsal Nonpolipoz Kolorektal Kanser (HNPCC) – 'dur . Lynch sendromu başta kolorektal kanser olmak üzere endometriyum, over, mide, ince bağırsak, idrar yolu, safra yolu, beyin (genellikle glioblastoma), deri, pankreas ve prostat kanserinin artmış riskiyle karakterizedir. Otozomal dominant kalıtılır. AŞH olarak primer olarak kolon/çekum/endometrium CA tanısı olan 137 hastaya MLH1, MSH2, PMS2, EPCAM, PMS1, MLH3 genlerini içeren panel yeni nesil dizileme ile bakılmıştır. Bu hastaların 15 tanesinde patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. 13 varyant daha önce veritabanlarında (Clinvar, HGMD) tanılı olup iki hastada ise MLH1 ve MSH2 genlerinde literatürde daha önce bildirilmemiş olan "frameshift" mutasyon saptanmıştır. MMR tamir genlerinde meydana gelen mutasyonların moleküler genetik tanı yöntemleri ile saptanması tanı, tedavi ve riskli aile bireylerinin taranması, profilaktik cerrahi zamanlanmasında kritik bir yere sahiptir. AŞH olarak saptadığımız bu varyantlarla birlikte daha önce literatürde bildirilmeyen iki varyantın sunulması ve ileriki dönemlerde veritabanlarına bildirilmesiyle bu malignite de literatür katkısı sağlanması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: DNA Tamir Bozuklukları, Lynch Sendromu, Kolorektal Kanser

(ID-3781) Akut Lösemi Ön Tanılı Hastalarda Kemik İliği ve Periferik Kan Örneklerinden Çalışılan FLT3 Mutasyon Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Umut Can Tekbaş¹, Mehmet Sinan Dal², Ahmet Kürşad Güneş³, Taha Bahsi¹, Haktan Bağış Erdem¹

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye

2 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

GİRİŞ FLT3 (FMS benzeri tirozin kinaz 3) gen mutasyonları AML vakalarının yaklaşık %30'unda görülmektedir. Kötü prognozla ilişkilendirilen Internal tandem duplikasyon (FLT3-ITD) varyantı bütün FLT3 mutasyonları arasında en sık görülen varyant olup AML vakalarının yaklaşık yüzde 25'inde görülmektedir. İkinci en sık varyant olan Tirozin Kinaz Domain (FLT3-TKD) varyantı ise AML hastalarının yaklaşık %5-10'unda görülür ve prognoza etkisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Mutasyonun AML vakalarında sık görülüyor olması, prognoz üzerindeki etkisi ve hedefe yönelik tedaviler göz önünde bulundurulduğunda varyantın tespiti için kullanılan yöntemler daha fazla önem kazanmaktadır. **GEREÇ VE YÖNTEM** Haziran 2018 ve Mart 2023 tarihleri arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Etlik Şehir Hastanesi'ne akut lösemi ön tanısı ile başvuran 729 hastanın Konvansiyonel PCR/Jel elektroforez ve Fragman analizi yöntemleri ile elde edilen FLT3 gen dizi analizi sonuçları değerlendirilmiştir. **BULGULAR** 385'i kemik iliği, 72'si periferik kan örneğinden olmak üzere toplam 457/729 hasta konvansiyonel PCR/Jel elektroforez yöntemi ile değerlendirildi. Kemik iliği örneklerinde 41'i FLT3-ITD (%10,65), 20'si FLT3-TKD (%5,19) varyantı olmak üzere toplam 61 (%15,84) hastada mutasyon tespit edildi. Buna karşın periferik kan örneklerinde ise 7'si FLT3-ITD (%9,72), 2'si FLT3-TKD (%2,78) varyantı olmak üzere toplam 9 (%12,5) hastada mutasyon tespit edildi. 224'ü kemik iliği, 48'i periferik kan örneğinden olmak üzere toplam 272/729 hasta fragman analizi yöntemi ile değerlendirildi. Kemik iliği örneklerinde 13'ü FLT3-ITD (%5,8), 10'u FLT3-TKD (%4,46) varyantı olmak üzere toplam 23 (%10,27) hastada, periferik kan örneklerinde ise 2'si FLT3-ITD (%4,17), 1'i FLT3-TKD (%2,08) varyantı olmak üzere toplam 3 (%6,25) hastada mutasyon tespit edildi. **SONUÇ VE TARTIŞMA** Değerlendirilen olgularda, kullanılan yöntemden bağımsız olarak, hem FLT3-ITD hem de FLT3-TKD varyantlarının pozitif bulunma oranı kemik iliği örneklerinde, periferik kan örneklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Konvansiyonel PCR/Jel elektroforez yöntemiyle saptanan toplam pozitiflik oranı (%15,32) fragman analizi yöntemiyle saptanan toplam pozitiflik oranından (%9,56) daha yüksek bulunmuş olsa da hastaların kesin olmayan ön tanı ile tarafımıza yönlendirilmiş olmasının, tamamen rastlantısal olarak pozitiflik oranını düşürmüş olabileceği ayrıca fragman analizi yönteminin erişilebilirliğindeki artışın da buna katkı yapmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Myeloid panel çalışmalarının artışı ve FLT3 mutant hastalarda, eşlik eden diğer driver mutasyonların tespitiyle klinik heterojenitenin altında yatan moleküler sebeplerin daha net anlaşılacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AML, FLT3, fragman analizi, jel elektroforez, kemik iliği

(ID-3782) Bir Birt-Hogg-Dubé Olgusu Örneğiyle Yapay Zekâ Temelli Bilgisayar Tahmin Algoritmalarının Önemi

Sözel Bildiri

Ezgi Çevik¹, İrem Bilgetekin², Taha Bahsi¹, Haktan Bağış Erdem¹

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 Ankara Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Giriş: Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD); en sık baş-boyunda yerleşen multiple benign deri tümörleri, artmış renal hücreli kanser (RCC) riski ve sıklıkla pnömotoraksa yol açan pulmoner kistlerle karakterize otozomal dominant bir genodermatozdur. Hastalığa 17. kromozomun p kolunda lokalize bir tümör supresör gen olan folikülin geninde (FLCN) meydana gelen germline mutasyonlar neden olmaktadır. Olgu Sunumu: 59 yaşında kadın hasta; 2021 yılında adrenokortikal karsinoma tanısı, 2022 yılında da bazal hücreli kanser tanısı alması üzerine kliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinde pnömotoraks öyküsü olmayan hastanın ailesinde multipl kanser öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede yüz ve boyunda çok sayıda papül izlenen hastada BHD düşünüldü ve yeni nesil dizi analizi ile hereditör kanser paneli çalışıldı. Hastada FLCN geninin 6. ekzonunda (NM_144606) daha önce veri tabanlarında tanımlanmayan heterozigot c.480C>A p.(Asp160Glu) varyantı saptandı ve ACMG kriterlerine göre VUS olarak değerlendirildi. Hasta, genetik danışma verilerek olası maligniteler açısından taramaya alındı. Tartışma: Hastalık ilişkili genlerdeki varyantlarının patojenitesinin ölçülmesi, kanserde başta olmak üzere klinik kararlar üzerinde kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla, hem novel hem de büyük çoğunluğu oluşturan önemi bilinmeyen varyantların daha iyi yorumlanmasında, yapay zekâ (AI) temelli yeni genetik tolerans ölçüm yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu hastadaki gibi strong VUS varyantlarda yeni nesil AI-temelli bilgisayar tahmin algoritmaları varyantın patojenik tarafa kaydırılmasında PP3 kriterine ek kanıt oluşturabilir. Bu bağlamda VUS varyantların, yeni nesil AI-temelli bilgisayar tahmin algoritmaları kullanılarak yeniden değerlendirilmesi faydalı olabilir. Nadir görülen bir sendrom olması, novel bir mutasyon saptanması ve yapay zekâ temelli bilgisayar tahmin algoritmalarının öneminin vurgulanmasında örnek oluşturması sebepleriyle bu olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Birt-Hogg-Dubé, FLCN, Yapay zekâ, Bilgisayar tahmin algoritmaları

(ID-3783) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda EGFR T790M Mutasyonu Analizlerinin Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Esmâ Ertürkmen¹, Ömür Berna Çakmak Öksüzöğlü¹, Nuri Karadurmuş², Umut Demirci³,
Haktan Bağış Erdem¹, Taha Bahsi¹
1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi
2 Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
3 Memorial Ankara Hastanesi

Giriş: Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanserlerden biri olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenlerindedir. Akciğer kanserlerinin önemli çoğunluğunu Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Bu hastalarda en sık saptanan onkojenik mutasyonlardan biri olan EGFR mutasyonuna yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanılmaya başlanmasının ileri evre KHDAK tedavi yönetiminde önemli bir etkisi olmuştur. EGFR-TKI'lere karşı kazanılmış dirençten sorumlu en önemli mekanizma, EGFR geni 20. ekzonda gelişen ikincil T790M mutasyonudur. Likit biyopsi ile “cell free tumor DNA” (ctDNA) analizi, bu kanser hastalarının devamlı izleminde sağlamış olduğu birçok avantaj ile ön plana çıkmaktadır. Bu bildiriye, farklı merkezlerden kliniğimize yönlendirilen KHDAK hastalarından likit biyopsi yöntemiyle çalışılmış EGFR T790M mutasyon analizi sonuçları değerlendirilmiştir. Yöntem ve Bulgular: Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Etlik Şehir Hastanesine başvuran KHDAK tanısına sahip 73 hastadan EGFR T790M mutasyonu, periferik kandan elde edilen ctDNA'da droplet-based digital PCR (ddPCR) yöntemi ile çalışılmıştır. Farklı merkezlerden tarafımıza yönlendirilen 73 hastadan 47'si RECIST kriterleri ve birinci kuşak EGFR-TKI dirençleri değerlendirilerek tıbbi genetik polikliniğinde seçilmiştir. Yapılan analiz için Biorad QX100 ddPCR sistemi kullanılmıştır. Analizi yapılan 73 hasta örneğinden 12'sinde (%16) EGFR T790M mutasyonu pozitifliği saptanmıştır. Poliklinik değerlendirilmesiyle seçilen 47 hastadaki pozitiflik oranı ise %21'dir. Tartışma ve Sonuç: Kazanılmış tedavi direncinden sorumlu en önemli mutasyonlardan biri olan EGFR T790M varyantının tespiti, farmasötik ajanlara duyarlılığın ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde rol oynar ve bu hastaların prognozu açısından önemli bir yere sahiptir. ddPCR yöntemiyle T790M mutasyonu tespit oranı literatürde %17-60 aralığında değişmektedir. Tarafımızca yapılan analizlerde ise bu oranın %16-21 aralığında değişkenlik göstermesi, hasta seçiliminin de pozitiflik oranı üzerinde önemli rol oynadığının bir göstergesidir. Likit biyopsi ile ctDNA analizi; minimal invaziv oluşu ve tümoral heterojenite durumunda etkinliği ile KHDAK hastalarının devamlı izleminde kullanılmaya elverişlidir. Çalışmamızda kullandığımız ddPCR yöntemi ise maliyet etkin, hızlı, hot-spot mutasyonların tespitinde etkili oluşu ile ctDNA analizinde tercih edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, EGFR, T790M, Likit biyopsi, ddPCR

(ID-3788) İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde İmmünoterapi: Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Cihan Erol¹, Mehmet Ali Nahit Şendur¹

1 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Akciğer kanseri, dünyadaki tüm kanserlerin neredeyse %12'sini oluşturken, 2022'de kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. İmmünoterapi, programlanmış ölüm-1 (PD-1) veya ligandını (PD-L1) inhibe ederek tümör hücrelerinin kaçışını engeller. İmmünoterapi ile ikinci basamak tedavide kemoterapiye kıyasla daha iyi bir genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) sağlanmıştır. Bu çalışma ile merkezimizdeki metastatik KHDAK hastalarında ikinci basamakta immünoterapi tedavisi alan hastaların özellikleri incelenmiştir. Materyal ve metod: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik KHDAK'lı hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik, demografik ve Tedavi özellikleri kaydedildi. Birincil sonlanım noktaları, OS ve PFS idi. Bulgular: İlk basamak sonrası immünoterapi alan 39 hastanın analizinde 36 hasta (%92.3) erkek olup, ortalama yaş 60'tır. Hastaların %38.5'i adenokarsinom, %48.7'si yassı hücreli kanser ve %12.8'i sınıflandırılmayan histolojiye sahiptir. Hastaların %61.5'ü (n=24) nivolumab ile tedavi edilmiş, %38.5 hasta (n=15) ise atezolizumab ile tedavi edilmiştir. Ortanca 6.8 aylık takipte, tüm grupta tahmini ortanca genel sağkalıma (OS) ulaşamamıştır, 24 aylık tahmini OS ise %69.7'dir. Tahmini ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) ise 23.8 (%95 CI, 0 - 60) ay saptanmıştır. Tahmini OS ve PFS'ye nivolumab grubunda ulaşamazken atezolizumab grubunda tahmini OS 25 ay (% 95CI, 0 - 52.6), PFS 23.8 ay (%95 CI, 0 - 50.6) olarak saptanmıştır (OS ve PFS için sırası ile p=0.476, p=0.95). Yanıtları belirlenebilen 29 hastanın 5'inde (%17) kısmi yanıt, 15'inde (%52) stabil hastalık, 9'unda (%31) progresif hastalık gözlenmiştir. Hastaların %20.6'sında (n=6) psödoprogresyon saptanırken hiç bir hastada hiperprogresyon saptanmamıştır. Hastaların %13'ünde herhangi bir dereceden en az bir yan etki görülürken, %5'inde grade 3-4 yan etki bildirilmiştir. Sonuç: Çalışmamızda ortanca sağkalıma ulaşamazken PFS 23.8 ay olarak saptanmıştır. Sağkalım, köşe taşı faz 3 çalışmalar olan CheckMate 017'de 9,2 ay, CheckMate 057'de 12,2 ay, OAK'ta 13,8 ay ve Keynote 010'da 14,9 ay olarak bildirilmiştir. Gerçek yaşam verilerinde ise 10 ay civarı sağkalım sonuçları raporlanmıştır. Bu farkın en önemli nedenleri arasında hasta sayısının ve takip süresinin düşük olması yer almaktadır. Yanıt oranları ise literatürle uyumludur. Çalışmamızda gerçek yaşam verileri ile uyumlu şekilde immünoterapi ajanları arasında da fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, immünoterapi, nivolumab, atezolizumab, ikinci basamak.

(ID-3789) GSTM3 Geninin Prostat Kanserindeki Rolü

Sözel Bildiri

Didem Seven¹, Ömer Faruk Bayrak¹

1 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş: Prostat kanseri erkeklerde görülen en yaygın kanser olup, dünyada her yıl yaklaşık 1,6 milyon yeni olgu tanı almaktadır. Prostat kanseri vakalarının %20'sini yüksek evreli hastalar oluşturmakta ve tümör heterojenitesinin varlığı uygulanan tedavileri güçleştirmektedir. Bu sebeple prostat kanserinin moleküler mekanizmalarının ve genetiğinin aydınlatılması, yeni tedavi seçeneklerinin sunulması açısından önem arz etmektedir. GSTM3 (Glutasyon S transferaz Mu 3), ksenobiyotik detoksifiye edici faz II enzimleri ailesine ait bir gen dir. Kanserojen detoksifikasyonu ve eksojen elektrofilik maddelerin metabolizması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. GSTM3'ün çeşitli tümör hücrelerinde farklı polimorfizmlere sahip olduğu ve tümör oluşumunu, invazyonu ve migrasyonu, ilaç direncini ve oksidatif stresi düzenlediği bildirilmiştir. GSTM3 geninde gerçekleşen polimorfizmlerin çoğu, çeşitli kanserlere yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada GSTM3 geninin prostat kanseri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Materyal Metot: GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) veritabanı aracılığı ile sağlıklı prostat hücresi ve prostat kanseri hücrelerinin transkriptom verileri analiz edilerek, prostat kanserinde rol oynayan, en etkili gen ve yolaklar tespit edildi. Bu genlerden GSTM3 gen ifadesi GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) veritabanı aracılığı ile prostat kanserli hastalarda ve sağlıklı prostat dokularında kıyaslandı. GSTM3 ifadesinin sağkalım üzerine etkisi incelendi. Prostat kanseri hastalarından elde edilen dokularda, DU-145, PC3 kanser hücre hatlarında ve PNT1A sağlıklı prostat hücrelerinde GSTM3 ifadesi RT PCR ile değerlendirildi. GSTM3 ifadesi PC3 hücrelerinde siRNA ile susturularak ve 48 saat sonrasında reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesindeki fonksiyonel etkileri gözlemlendi. Sonuçlar: Prostat kanserli hücre hatları ile sağlıklı hücrelerin yer aldığı veri setinde yapılan GSEA analizi sonucunda en çok artış gösteren ilk üç gen içerisinde RPS28, GSTM3,RPH3AL geni ile karşılaşıldı. Bunlardan GSTM3 geni kanserle ilişkili potansiyeli nedeniyle prostat kanserinde araştırılmak üzere detaylı incelemeye alındı. GEPIA analizi sonucu elde edilen veriler ise bu durumun aksine, GSTM3 geninin prostat kanseri dokularında sağlıklı dokuya oranla tümörde azaldığını gösterdi. Sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde ise sağkalımın GSTM3 ifadesi ile ters orantılı olduğu gözlemlendi. RT PCR sonuçlarımız, DU145 ve PC3 prostat kanserli hücre hatlarında ve prostat kanserli dokularda GSTM3 ifadesinin arttığını doğruladı. GSTM3 ifadesi susturulan PC3 hücrelerinde ROS seviyelerinde azalma olduğu görüldü. Tartışma: Prostat kanserinin tedavisi için hedeflenebilir biyobelirteçlerin tespit edilmesi önemlidir. Fonksiyonel etkileri göz önüne bulundurulduğunda, GSTM3 geni prostat kanseri tedavisi için bir hedef olma potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, GSTM3, gen susturma.

(ID-3791) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Somatik Multigen Panel Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Ali Çiçekli¹, Büşra Göksel Tulgar¹, Deniz Esin¹, Zeynal Sütürk¹, Fikret Kanat¹, Orhan Önder Eren¹, Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülün Çora¹
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ Akciğer kanserleri dünyadaki kanser ölümlerinin erkeklerde 1., kadınlarda 2. en sık ölüm sebebidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm yeni tanı akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Buna ilaveten hedefli tedavi yaklaşımı, KHDAK tanılı hastalarda sağkalımı artırdığı rapor edilmiştir. Hedefli tedavinin NCCN kılavuzlarına göre önemli bir ayağı tümör mutasyon yükü (TMB) dür. Bu çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na, Tıbbi Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları bölümünden hedefe yönelik tedavi için öncelikli olarak EGFR veya BRAF bakılması amacıyla ve kanseri paneli istemleriyle yönlendirilen KHDAK tanılı hastaların doku örneklerinden, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle OncoPlus Panel analizi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilerek tespit edilen varyantları inceledik. Saptanan varyantları literatür ile karşılaştırdık ve somatik kanser panellerinin faydalarını sunmayı amaçladık. **YÖNTEM** 12.10.2021 ile 23.09.2022 tarihleri arasında 54 KHDAK tanılı hastanın doku örneklerinden NadPrep DNA Library Preparation Modüle Kiti-Nanodigmbio (for MGI) ile 500'den fazla genin bakıldığı OncoPlus Research Panel çalışılmış olup analizler online Genomize SEQ analiz versiyonu 19.4.9 ve Ensembl anotasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Varyantlar Tier sistemine göre raporlanmıştır. **BULGU** 54 KHDAK hastasının 42'si (%77,8) erkek, 12'si (%22,2) kadındı. Genel yaş ortalaması 66,53(44-81), erkek yaş ortalaması 67,24(50-81), kadın yaş ortalaması 64,08(44-77) idi. 50 hasta öncelikli olarak EGFR, 3 hasta öncelikli olarak EGFR ve BRAF, 1 hasta kanser paneli çalışılması için yönlendirildi. 54 hastanın 52'sinde (%96,2) tümör mutasyon yükü yüksek saptandı, 1'inde (%1,9) orta seviyede saptandı, 1'inde (%1,9) saptanmadı. 54 hastanın 33'ünde (%61,2) raporlanabilir aralıktaki Tier1 ve Tier2 varyantlar saptandı, 16 hastada (%29,5) Tier3 ve Tier4 varyantlar saptandı, 5 hastada (%9,3) hiçbir varyant saptanmadı. Tier1 ve Tier2 varyant saptanan 20 hastada (%37) ERBB2, 8 hastada (%14,8) EGFR, 3 hastada (%5,6) ALK, 1 hastada (%1,9) BRAF, 1 hastada (%1,9) MET genlerine ait varyantlar saptandı. Merkezimizde saptadığımız varyantlar ile literatürde bildirilen veriler karşılaştırıldı. **SONUÇ** NGS yöntemiyle bakılan kanser panelleri ile aynı anda ve kısa sürede birçok hedef mutasyona bakılabilmekte ve tümör mutasyon yükü hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Bu sayede daha çok hastanın hedefli tedaviden fayda görebilmesinde, tedavi seçimi ve prognoz açısından zaman kaybetmeden hastanın klinik yönetiminde önemli rol alacağı aşikârdır. Ayrıca saptanan gen ve varyantlara yönelik tedavi araştırmaları hakkında araştırmacılara yol gösterebilecektir.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, somatik, kanser paneli,

(ID-3792) Pansitopeni İle Prezente Olan ve SPTA1 Geninde Nadir Görülen Homozigot Varyant Saptanan Olgu

Sözel Bildiri

Zeynal Sütkurt¹, Büşra Göksel Tulgar¹, Ali Çiçekli¹, Rafiye Çiftçiler¹, Serhan Sayın¹, Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülün Çora¹
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli herediter eritrosit hücre zarı bozukluklarında değişen işlevin yapısal temeline ilişkin moleküler düzeyde ayrıntılı çalışmaların geliştirilmesini sağlamıştır. Bu eritrosit hücre zarı bozukluklarından herediter sferositoz (HS), herediter eliptositoz (HE) ve herediter ovalositoz (HO) vakalarının büyük çoğunluğunun moleküler temeli tam olarak tanımlanmışken, kalıtsal stomatositozun moleküler temelini tanımlanmasında çok az ilerleme kaydedilebilmiştir. HS, HE ve Herediter Piropoikilositoz (HPP), eritrosit hücre iskeleti proteinleri, ankirin, bant 3, α -spektrin kodlayan ANK1, SLC4A1, SPTA1, SPTB ve EPB4 genlerindeki varyantlardan kaynaklanır. Yapılan çalışmalarda, etkilenen bireylerin dörtte üçünden fazlasında aşikâr dalak büyüklüğünün saptandığı gözlenmiştir. Bu vakada splenomegali ve pansitopeni ile takipli 27 yaşında hasta, depo hastalıkları ve eritrosit membran hastalıklarının değerlendirilmesi açısından Tıbbi Genetik bölümüne konsülte edildi. Bu hastaya yapılan değerlendirme sonrası NGS yöntemi ile yapılan klinik ekzom sekans analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda SPTA1 geninde c.5076_5077delinsTC homozigot varyant saptanmış olup güncel literatürde VUS (variant unknown/uncertain significance) yani önemi bilinmeyen bir varyant olarak bildirilmiştir. Saptanan bu varyant, hastanın kliniğini açıklayabileceğinden, literatüre katkı amaçlı herediter eritrosit membran bozukluğu olan vakamızı sunmayı amaçladık. Yirmi yedi yaşındaki kadın hastanın 2017'deki ateş şikâyeti sonrası hastane başvurusunda pansitopenisinin olduğu fark edilmiş. Splenomegali ve pansitopeni nedeniyle gastroenteroloji ve hematoloji polikliniğinde takip edilmiş. Hastaya splenomegali ve pansitopeni etiyolojisi ile kemik iliği biyopsisi yapıldı; eritroid seri elemanlarında artış izlendi, genetik incelemelerinde konvansiyonel karyotip 46,XX tespit edildi. Olguya yapılan immunohistokimyasal çalışmada; 'hipersellüler kemik iliği aspirasyonu' olarak değerlendirilmiş. Laboratuvar bulgularında pansitopenisi olan hastanın, el parmakları ve ağız çene yapısında konjenital malformasyonlar mevcuttu. Hastanın kardiyolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Hastaya yapılan klinik ekzom sekans analizinde ön tanı olarak düşünülen Diamond-Blackfan Anemisi için varyant tespit edilemedi. Fakat SPTA-1 geninde c.5076_5077delinsTC homozigot varyantı tespit edildi. Tespit edilen varyanttan dolayı hastanın hematolojik bulguları olabileceği düşünüldü. A-spektrin fonksiyonunu etkileyen SPTA1'deki varyantlar genellikle eritrosit kırılgenliğini artırır ve hemolize neden olur. Literatürde SPTA1 genindeki varyantların kliniğinde, Eliptositoz-2, Herediter Sferositoz tip3 ve Herediter Piropoikilositoz bildirilmiştir. Bu çalışmada yeni nesil dizileme ile SPTA1 geninde c.5076_5077delinsTC homozigot varyantı saptanan vakayı sunduk. Bu hastalarda herediter eritrosit membran bozukluğu görülebilmektedir. Ayrıca splenomegali eşlik edebilmektedir. Bu çalışma, moleküler mekanizmaların önemini göstermektedir ve kalıtsal eritrosit membran bozukluklarında tanı ve genetik danışmanlık için yeni nesil dizileme yöntemlerinin de önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: SPTA1, HEREDİTER MEMBRAN BOZUKLUKLARI, NGS

(ID-3793) Hermansky Pudlak Sendromu Tanılı İki Hasta:HPS1 Geninde Aynı Noktada İki Farklı Mutasyon
Sözel Bildiri

Burak Aktaş¹, Büşra Göksel Tulgar¹, Deniz Esin¹, Talha Laçın¹, Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioglu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülün Çora¹

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hermansky-Pudlak sendromu(HPS) temelde okülokutanöz albinizm ve kanama diyatezi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalıktır.Hastalığın klinik tablosu değişkendir ve bu nedenle hastalar çok farklı yakınmalarla başvurabilirler.Oküler bulgular arasında iris ve retina pigment epitelinde kayıp,görme keskinliğinde azalma,foveal hipoplazi ve nistagmus yer alır.Saç rengi beyazdan kahverengiye değişir ve diğer aile bireylerinden bir ton daha açık renktedir.Kanama diyatezi;burun ,diş eti ve GİS kanaması veya diş çekimi,sünnet gibi operasyonlardan sonra uzamış kanama ile sonuçlanabilir.Ayrıca pulmoner fibrozis,granülomatöz kolit veya immün yetmezlik de hastalığın diğer klinik bulguları arasındadır.HPS'nin dünya çapında tahmini prevalansı 1.000.000 kişide 1-9 dur.HPS tanısı,elektron mikroskopunda trombosit delta granüllerinin(yoğun cisimler) yokluğu ile birlikte, okülokutanöz albinizmin klinik bulguları ile konur.Genetik olarak AP3B1,HPS1,HPS3,HPS4,HPS5,HPS6 genlerinin sekans analizi ve bu genlerden daha nadir saptanan AP3D1,BLOC1S3,BLOC1S5,BLOC1S6, DTNBP1 genlerinde patojenik varyantların tanımlanması,klinik özellikler yeterli değilse tanıyı doğrular ve aile taraması için olanak sağlar.Bu HPS genleri,melanozomlar,trombosit yoğun cisimler, lamellar cisimler ve sitotoksik T lenfositlerin litik granüllerinin sentezi için gerekli olan lizozomla ilişkili organel komplekslerinin biyogenezini oluşturan proteinleri kodlar.Bu proteinlerdeki kusurlar,HPS'li tüm hastalarda gözlenen hipopigmentasyon ve trombosit depolama eksikliklerine neden olur.HPS alt tiplerinin tanımlanması prognoz,klinik yönetim ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için klinik olarak değerlidir.Ayrıca hastalığın patogenezinin anlaşılması ve tedavi seçenekleri için de önem arz etmektedir.Bu çalışmada HPS tanısı alan iki hasta sunulacaktır.Olgu1: Göz hastalıklarından tarafımıza okülokutanöz albinizm ön tanısıyla yönlendirilen hastanın göz rengi mavimsi gri renkteydi.Göz muayenesinde iris pigment epitelinde azalma saptandı.Anne-babası aynı köyden olan hastanın pedigrisi incelendiğinde üst kuşak akrabalarında benzer öyküye sahip bireylerin olduğu görüldü.Hastaya etyolojiye yönelik genetik analiz yapıldı.HPS1(ENST00000325103.6) geninde c.972del(Frameshift Variant)(M325Wfs*6) homozigot olarak saptandı.Saptanan varyant in siliko tahmin programlarında Patojenik olarak sınıflandırılmaktadır.Hastanın anne ve babasının da aynı varyantı heterozigot olarak taşıdığı belirlendi.Olgu2:Okülokutanöz albinizm ön tanısıyla tarafımıza göz hastalıklarından yönlendirilen hastanın tek taraflı kırmızı refle pozitif,strabismus,fotofobi,horizontal nistagmus,vücudunda travmaya bağlı kolay morarma bulguları vardı.Hastaya yapılan genetik analizde HPS1(ENST00000325103.6) geninde c.972dup(Frameshift Variant)(M325Hfs*128) homozigot olarak saptandı.Saptanan varyant in siliko tahmin programlarında Patojenik olarak sınıflandırılmaktadır.Hastanın anne ve babasına segregasyon taraması planlandı.İki olgumuzda HPS1 geninde tanımladığımız varyantlar literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalarda nadir olarak bildirilmiştir.Bu bildiride HPS1(ENST00000325103.6) geninde aynı bölgede oluşum mekanizması birbirinden farklı iki mutasyonu tanımlamayı amaçladık.Patojenik varyant saptadığımız olguların genotip-fenotip ilişkisinin aydınlatılması;hastalığın takibi,komplikasyonların önlenmesi ve tedavi seçenekleri açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: HPS1, NGS, KANAMA

(ID-3795) B Hücreli Lenfomalarda Sitogenetik Analizlerin Terapotik ve Prognostik Sürece Katkısı: 2 Vaka Sunumu

Sözel Bildiri

Said Furkan Yıldırım¹, Büşranur Çavdarlı¹, Vehap Topçu¹
1 Ankara Şehir Hastanesi

B hücreli lenfomalar, 5 tip Hodgkin lenfoma alt tipinden ve non-Hodgkin lenfoma altında sınıflandırılan çeşitli matür ve immatür B hücreli lenfoma tiplerinden oluşur. Yaş, cinsiyet, evre, çeşitli laboratuvar parametreleri ve klinik manifestasyonların yanında, sitogenetik ve moleküler anomaliler her iki alt tip için de tanısal,prognostik ve terapötik öneme sahiptir. Hodgkin lenfomalarda görülen genetik anomaliler en sık NF-kappaB veya JAK/STAT sinyal yollarının üyelerini etkiler. NFKBIA, NFKBIE , TNFAIP3, SOCS1'de inaktive edici mutasyonlar; REL ve JAK2'nin amplifikasyonları ve nadir BCL3 translokasyonları Hodgkin lenfomada önde gelen genomik anomalilerdir. Non-hodgkin lenfomalarda ise tanıya özgü rekürren resiprokal translokasyonların baskınlığı ön plandadır. Foliküler lenfoma ile ilişkili t(14;18) translokasyonu, Burkitt lenfoma ile ilişkilendirilen t(8;14) translokasyonu ve Mantle hücreli lenfoma ile ilişkilendirilen t(11;14) translokasyonu bu grubun iyi bilinen örnekleridir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ise non-Hodgkin Lenfoma grubunun en sık görülen alt tipidir ve t(3,14), t(3,22) ve t(2,3) translokasyonları gibi anomalilerle ilişkilendirilmiştir. Ankara Şehir hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğine Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma ve Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma ön tanısı ile yönlendirilen 2 hasta, kemik iliğinden yapılan kromozom analizi ile değerlendirilmiştir. Hastalarımızda sırasıyla t(1;14) ve t(2;3) translokasyonları saptanmıştır. Marjinal Zon B Hücreli Lenfomalar, klinik olarak ılımlı, kronik inflamasyon ve çeşitli enfeksiyonlar sonucunda gelişebilen bir non-Hodgkin lenfomadır. Köken aldığı bölge dışına yayılma eğilimi göstermeyen bu lenfomalar, sonradan kazanılan çeşitli mutasyonlar ya da rekürren translokasyonlar ile agresif davranış gösterebilirler. En sık görülen translokasyon t(11;18) iken; BCL10 overekspresyonuna sebep olan ve t(11;18)'in aksine H.pylori eradikasyonuna nispeten iyi yanıt veren ve hastamızda saptanan t(1;14) translokasyonu çok nadir görülen bir anomalidir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'da ise en sık saptanan sitogenetik anomali olan BCL6 genini içeren 3q27 translokasyonları, özellikle Ritüksimab içeren kemoterapi rejimlerinde kötü prognostik faktörlerden birisi olarak bilinmektedir. Böylece kliniğimize başvuran iki hastaya kemik iliğinden yapılan kromozom analizinde saptanan anomalilerle, değerlendirilme sürecine terapötik ve prognostik katkıda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: non-hodgkin lenfoma, sitogenetik, translokasyon, prognoz, terapötik

(ID-3797) 2018-2022 Yılları Arasında AML Tanısı Almış Hastaların Genetik Test ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Doğu Karadeniz Bölgesi Sonuçları

Sözel Bildiri

Kübra Adanur Sağlam¹, Merve Kestane², Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹, Nergiz Erkut², Özlen Balta², Mehmet Sönmez²

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

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

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid öncül hücrelerin klonal proliferasyonundan kaynaklanan daha çok ileri yaşta görülen hematolojik bir malignitedir. Sitogenetik değişiklikler ve yaş; remisyon oranı, nüksetme ve sağkalımı tahmin etmek için en önemli prognostik faktörlerdendir. AML hastalarının yaklaşık yarısında tanı anında sitogenetik değişiklikler saptanabilmektedir. Ocak 2018 ve aralık 2022 tarihleri arasında AML tanısı almış, laboratuvarımıza genetik testler için örneği gelen hastalar belirlendi. Hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayrıldı. 60 yaş altı yeni tanı AML hastalarının kemik iliği kromozom analizi sonuçları, eş zamanlı olarak yapılmış t(8,21), t(15,17), 5q delesyon, 7q delesyon, MLL(KMT2A) breakapart, monozomi/trizomi 8, inversiyon 16'nın incelenmiş olduğu interfaz FISH analizi sonuçları ve NMP1, c-KIT, CEBPA, FLT3 genlerinin dizi analizi yöntemi ile hedefli olarak değerlendirildiği test sonuçları ve aldıkları tedaviler incelendi. Kemik iliği örnekleri laboratuvarımızda değerlendirilmiş yeni tanı AML hastalarının ortalama tanı yaşı 58,01±16,98 ve medyan 60 yıldır (n=205). Hastaların 123'ü erkek (%60) ve 82'si kadındır (%40). Çalışmaya dahil edilen 18-59 yaş arası yeni tanı AML (n=102) hastalarının 53'ünün FISH analizinde pozitiflik (%52), 44'ünde negatiflik (%43) saptanmış ve 5'indeyse analiz edilecek yeterli sayı ve kalitede hücre elde edilememiştir (%5). Pozitif FISH sonucu olan hastaların dağılımı şöyledir; t(15,17) (19/53) (5'inde ek sitogenetik anomali(ESA) var), inversiyon 16 (7/53), (1'inde ESA), t(8,21)(6/53), 5q delesyonu (4/53) (3'ünde ESA), MLL(KMT2A) yeniden düzenleme (1/53)(ESA) ve delesyon (2/53)(1'inde ESA), monozomi 7 (2/53), 17p delesyonu (2/53)(1'inde ESA), t(9,22)(2/53) tespit edildi. 26/102 hastada hem FISH ve hem kromozom analizinde sitogenetik değişiklik saptanmadı ancak 13'ünde moleküler testlerde pozitiflik vardı. Moleküler testler 82/102 hastaya yapılmış ve 18 hastada NPM1 geninde varyasyon (%22), 6 hastada FLT3-ITD pozitifliği (%7), 2 hastada hem NPM1 hem FLT3-ITD pozitifliği ve 7 hastada CEBPA geninde (%8) varyasyon saptanmıştır. Hastalardan 9'u tanı sonrasında takipten ayrılmıştır (9/102). Geriye kalan hastalardan (22/93)'üne allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. Çalışmamızda ocak 2018-aralık 2022 tarihleri arasında AML tanısı almış 18-59 yaş arası hastaların kemik iliği örneklerinden çalışılan sitogenetik, moleküler sitogenetik, moleküler genetik sonuçlarının ve aldıkları tedavilerinin retrospektif olarak incelendiği verilerimizi paylaştık. Literatürde AML için median tanı yaşı 67 yıldır, bizim çalışmamızda 60 yıl olarak saptadık. Sitogenetik testlerdeki pozitiflik oranımız literatürle benzer olarak vakaların yaklaşık yarısında saptanmıştır.

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

(ID-3799) Primer İntraoküler Malignitelerin Genetik Profillemesine Yönelik Aköz Hümörden Hücre Dışı DNA İzolasyonu

Sözel Bildiri

Dilsu Dicle Erkan*¹, Özge Merve Algedik*², İrem Koç², Naz Güleray Lafcı¹, Hayyam Kıratlı², Mehmet Alikışıfoğlu¹

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

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Primer intraoküler malignitelerde dokuya özgü doğru planlanmış moleküler tetkik; tanı, prognoz ve tedavi sürecine rehberlik etmek için oldukça önemlidir. Direkt biyopsinin tümör ekimi (seeding) riski nedeniyle kontrendike oluşu, bu malignitelerde farklı yöntemler ile erken ve yüksek oranda doğru tanı koymanın gerekliliğini öne çıkarmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda, aköz hümörden (AH) elde edilen hücre dışı nükleik asitlere dayalı genetik testler, sağkalımın öngörülmesi ve tedavi kararı açısından intraoküler malignitelerde uygulanmaya başlanmıştır. “Proof of concept” niteliğindeki bu çalışmada merkezimizin gelişmekte olan bu alandaki deneyimi sunulmaktadır. Bu kapsamda, primer intraoküler malignite tanılı olgularda intravitreal kemoterapi uygulaması veya enükleasyon sırasında alınan AH örneğinden hücre dışı serbest DNA(cfDNA), “QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit” kullanılarak izole edilmiştir. Elde edilen cfDNA’dan, retinoblastom tanılı olguda RB1 ve üveal melanom ile izlenen olguda BAP1 genleri amplifiye edilmiş ve Sanger yöntemi ile dizilenmiştir. Böylece; AH’dan başarılı bir şekilde hücre dışı nükleik asit izolasyonu gerçekleştirildiği de valide edilmiş bulunmaktadır. Standart kit protokolünden farklı olarak izolasyon verimini arttırmaya yönelik, örnek alındıktan sonra en fazla 1 saat içinde izolasyona başlanmış ve her ne kadar AH sıvısında hücre saptanmamış olsa da 2 aşamalı santrifüj aşaması eklenerek hücre kontaminasyonu olmadığından emin olunmuştur. Son aşamada ise iki aşamalı elüsyon yapılarak ortalama 2.99E3 ng/mL konsantrasyonda cfDNA elde edilmiş, güncel metodoloji başarıyla laboratuvarımızda uygulanmaya başlanmıştır. Hücre dışı DNA, nükleozom etrafına sarılı ve histonlar arası linker bölgeyi içeren yaklaşık 200 bç boyutunda çift zincirli bir moleküldür. Bu çalışmanın başlangıcında, 2000-3000 bç aralığında amplikon boyu hedefleyen primerler kullanılarak kütüphane hazırlığı denenmiş ancak sonuç elde edilememiştir. Sonrasında cfDNA biyolojisi göz önüne alınarak kısa amplikonlara uygun primer seçimi ile dizileme gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle hücre dışı nükleik asit çalışmalarında primer çiftlerinin uygun amplikon boyutları hedeflenerek tasarlanması ve oldukça instabil olan cfDNA materyalinin bu çalışmada olduğu gibi bekletilmeden çalışılması oldukça önem arz etmektedir. Çalışmamızın bir sonraki basamağında, hasta kohortumuzu genişleterek germline mutasyon saptanan intraoküler malignite tanılı hastalarda “second hit” somatik genetik değişiklikleri göstermeyi planlamaktayız. Sonuç olarak AH, başta retinoblastoma ve üveal melanoma olmak üzere intraoküler malignitelerin moleküler tanısı ve izleminde göreceli noninvaziv değerli bir örnek kaynağı olarak değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım, hastalığın daha erken saptanmasını ve hastalar için hedefe yönelik tedavi seçeneklerini sağlama potansiyeline sahiptir. *Eş katkılı yazar

Anahtar Kelimeler: hücre dışı nükleik asit (cfDNA) intraoküler malignite (RB, ÜM) aköz hümör

(ID-3803) RAG1 Genindeki Birleşik Heterozigot Mutasyonlara Bağlı Granülomlarla Seyreden Geç Başlangıçlı Kombine Immün Yetmezlik

Sözel Bildiri

Deniz Esin¹, Fahrettin Duymuş², Büşra Göksel Tulgar¹, Burak Aktaş¹, Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülin Çora¹
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Konya Şehir Hastanesi

Şiddetli kombine immün yetmezlik hastalığı (SCID), RAG1 veya RAG2 geninin her iki alelindeki null bir varyantın neden olduğu heterojen bir immün yetmezlik hastalık grubunu içerir. RAG1 veya RAG2'nin her iki alelinin null varyantları, T ve B hücrelerinin olmadığı klasik SCID fenotipine neden olur. Hipomorfik missense mutasyonlar rezidüel RAG aktivitesine izin veren RAG1 veya RAG2, Omenn sendromunda ortaya çıkar. Rekombinasyonu aktive eden gen 1 (RAG1) proteini, V (değişken)-D (çeşitlilik)-J (birleştirme) rekombinasyon işlemi için esastır. RAG kompleksi, RAG aktivitesi olmadan gelişemeyen öncü T ve B hücrelerinde aktiftir. RAG1'deki varyantların, birkaç tip bağışıklık bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. RAG1 varyantlarının yönlendirdiği tipik klinik özellikler, kalıcı enfeksiyonlar, şiddetli lenfopeni ve azalmış immünoglobulin seviyelerini içerir. RAG aktivitesini azaltan ve sınırlı sayıda T ve B hücresinin olgunlaşmasına izin veren RAG1 varyantları saptığımız granülomlarla seyreden hücrel ve humoral primer immün yetmezlik hastasını sunuyoruz. 31 yaşında kadın hasta açıklanamayan anemi, trombositopeni, multiple lenfadenopati ve hipogamaglobulinemi bulgularıyla tarafımıza yönlendirildi. Hasta ilk otoimmün hemolitik anemi(OİHA) atağını 8 yaşında geçirmişti.20 yaşında immün trombositik purpura ön tanısıyla splenektomi operasyonu geçirmişti. Multipl lenfadenopatisi olması sebebiyle lenfoma şüphesiyle lenf nodu biyopsisi yapılmış, lenf nodu biyopsisi reaktif lenf nodu olarak raporlanmıştı. OİHA hemoliz atağı ile tedavi görürken menenjit geçirme öyküsü mevcuttu. Sonrasında nöbet öyküsü olmuş ve çekilen beyin MRG'ında kitle saptanan hasta opere olmuş ve patolojisi granüloamatöz inflamasyon olarak raporlanmıştı. Yapılan immünolojik tetkikler hipogamaglobulinemi göstermişti.2 yıl önce yaygın değişken immün yetmezlik ön tanısı almış ve intravenöz immünglobulin tedavisi almaktaydı. Hastanın bu süreçte eş zamanlı tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olmuş ve granülomlar saptanmıştı. Hasta son 1 yılda sarkoidoz, lenfoma ve çeşitli maligniteler açısından araştırılmıştı. Hastaya yapılan tüm ekzom (WES) dizileme analizi sonucunda RAG1 geninde c.1792G>A ve c.650 C>A missense varyantları saptandı. Bu varyantlar VUS (önemi bilinmeyen varyant) olarak sınıflandırılmış ve bildiğimiz kadarıyla c.1792G>A varyantı daha önce literatürde bildirilmemiştir. Burada sunduğumuz RAG1 eksikliği formunun geç başlangıçlı ve atipik klinik tablosu, uygunsuz kemoterapi veya immüsupresyon kullanımına yol açabilir. RAG eksikliği, kombine humoral ve hücrel immün yetmezlik kanıtı ve başka türlü açıklanamayan granüloamatöz lezyonları olan geç başlangıçlı ileri yaş hastalarda dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: RAG1, immün yetmezlik

(ID-3805) Fanconi Aplastik Anemili 5 Olgu: FANCA, ERCC4, RFWD3 Genlerinde 3 Novel/Nadir Varyant

Sözel Bildiri

Derya Hazal Özbakır¹, Elif Saraç¹, Ezgi Susam¹, Sinem Kocagil¹, Sabri Aynacı¹, Birgül Kirel², Oğuz Çilingir¹

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş:Fanconi aplastik anemili bireylerde boy kısalığı, anormal cilt pigmentasyonu, iskelet malformasyonları, mikrosefali, oftalmik anomaliler, genitoüriner sistem anomalileri, endokrinolojik bulgular görülebilir. Pansitopeni ile birlikte ilerleyen kemik iliği yetmezliği genellikle ilk dekatta kendini gösterir. AML insidansı 50 yaşına kadar %13'tür. Baş-boyun, deri, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem gibi solid tümörler bu kişilerde daha yaygındır. Nadiren kulak, gastrointestinal ve santral sinir sistemi anomalileri; konjenital kalp defektleri gözlenebilir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X-linked kalıtım paternlerine sahiptir. Bildiride, merkezimize başvuran Fanconi aplastik anemisi ön tanısı ile takip ettiğimiz 5 olguda otozomal resesif kalıtım paternli FANCA, ERCC4 ve RFWD3 genlerinde saptadığımız 3 novel ve nadir varyant sunulmaktadır. Gereç/Yöntem:Periferik kan örneklerinden DEB testi ve Tüm Ekzom Sekans(WES) analizi çalışılmıştır. Bulgular:Olgul sitopeni, duodenum ve özofagus atrezisi, renal agenezi, immün yetmezlik, nöromotor gelişim geriliği ile takipliydi. Fizik muayenede mikrosefali, hiperpigmentasyon, hipoplastik başparmak gözlendi. İkiz kız kardeşinin 2 aylıkken trunkus arteriozus nedenli postop ex, ebeveynlerin 1,5 derece kuzen olduğu öğrenildi. DEB testi pozitif olup CES'te homozigot FANCA:c.2056del(p.Ala686LeufsTer38) varyantı saptandı. Olgu2 pansitopeni, frontotemporal kitle ve büyüme geriliğiyle takipliydi. Fizik muayenede ekstremitelerde ekimoz, fasyal dismorfizm, asimetrik alt ekstremitte gözlendi. Hastamızın kız kardeşi olan Olgu3'ün hipergonadotropik hipogonadizm, hipotiroidisi olup muayenesinde büyüme geriliği, sırtta hiperpigmente leke, preaksiyel polidaktili operasyon skarı gözlendi. Ailede kolon ve meme kanseri öyküsü mevcuttu. DEB testleri pozitif gelen Olgu2 ve 3'te WES'te ERCC4 geninde bileşik heterozigot c.689T>C(p.Leu230Pro) ve c.2404T>C(p.Trp802Arg) varyantları saptanmıştır. Olgu4'te özofagus atrezisi, fasyal dismorfizm, hiperpigmente ve mongoloid cilt lezyonları bulunmaktaydı. Ebeveynlerin 1. derece kuzen olduğu öğrenildi. DEB testi pozitif olup CES'te homozigot FANCA:c.2056del(p.Ala686LeufsTer38) varyantı saptandı. Olgu5'te kriporşidizm, anal atrezi, hidrosefali, nöbet, dil gelişiminde gerilik, bisitopeni bulunmaktaydı. Fizik muayenede büyüme geriliği, fasyal dismorfizm, mikroti, bifid uvula, alt ve üst ekstremitte anomalileri, hipoplazik skrotum, mikropenis gözlendi. Ebeveynlerin 1. derece kuzen olduğu öğrenildi. WES'te homozigot RFWD3:c.1501C>T(p.Arg501Cys) varyantı saptandı. Sonuç:Olgularda saptanan varyantlar ACMG kriterlerine göre değerlendirilerek FANCA:c.2056del ve ERCC4:c.2404T>C değişimleri "Olası Patojenik"; RFWD3:c.1501C>T değişimi "Klinik Önemi Bilinmeyen" olarak sınıflandırılmaktadır. FANCA ve ERCC4 genlerindeki değişimler dbSNP, HGMD ve ClinVar veritabanlarında tanımlı olmayan novel varyantlardır. RFWD3 genindeki varyant rs748795600 numarası ile kayıtlı olup hastanın fenotipiyle uyumu ve diğer Fanconi ilişkili genlerde anlamlı değişim saptanmaması nedeniyle hastalıkla ilişkili olabilecek nadir bir varyant olarak bildirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fanconi aplastik anemisi, FANCA, ERCC4, RFWD, novel

(ID-3524) Akciğer Kanserinde EGFR Mutasyonu Çalışmasında Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Aydın Demiray¹, Samet Türel¹, Hakan Akça¹, Kadri Karaer¹, Taner Durak¹
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Akciğer kanserinde EGFR mutasyonu çalışmasında tek merkez deneyimi Akciğer kanseri yaygınlıkta üçüncü kanserli nedeni ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Tanı anı doku biyopsisinden EGFR mutasyonu taraması yapılabilmektedir ve birinci basamak TKI almaktadır. Bu durumda hastalar ortalama 10-15 ay sürede progresse olmaktadır. Progresyon sonrası rebiyopsi yerine günümüzde likit biyopsi uygulamaları yaygınlaşmıştır. Bizde çalışmamızda likit biyopsi yöntemi ile EGFR mutasyonu taraması gerçekleştirdik. DNA izolasyonu pureNA Cell Free (Enterogen) kiti ile gerçekleştirilmiştir. EGFR mutasyon analizi ctDNA EGFR mutaston kiti (enterogen) ile gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı PCR ile analiz edilmiştir. Bu kitlerin seçim nedeni izolasyon protokolünde manyetik toplar ile spesifik tümör DNA'sının seçilmesidir. Toplam 115 hasta analiz edilmiştir. Bu hastaların 59 kadın, 56 erkektir. Hastaların ortalama yaşları 64'tür. Hastaların 97 evre 4, 9'u evre 3B, 7'si evre 3A, biri evre 2A ve biri evre 1'dir. Hastaların 49 (%42,6)'u tanı anı EGFR mutasyonuna sahiptir. Bizim analiz ettiğimiz hastaların 38 (%33)'si T790M mutasyonuna sahiptir. Tanı anı EGFR mutasyonlu hastaların progresyon sonrası 27(%55)'si T790M mutasyonuna sahiptir. T790M mutasyonlu 49 hastanın 15'i ek diğer EGFR mutasyonlarına da sahiptir (del 19, L858R, C797S, G719X, InsGGT/CAC (ekson 20)). 115 hastanın 21'i diğer EGFR mutasyonlarına sahip olup T790M mutasyonu saptanmamıştır. Progresyonsuz sağkalım incelendiğinde T790M mutasyonlu hastalar ortalama 14±1.2 ay, diğerleri 4±2,2 ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. EGFR mutant hastalar TKI altında %50 oranında T790M mutasyonu ile progresse olmaktadır. Aynı zamanda üçüncü nesil TKI tedavisi progresyon süresi bakımından diğer tedavi seçeneklerinden daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların tanı ve tedavileri 2021 yılından itibaren başladığı için halen devam etmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada ayrıca kullandığımız DNA izolasyon kiti manyetik toplara dayalı tümör spesifik bir kit olduğunu gösterilmiştir. Aynı hasta grubunda 10 hasta ile yapılan yeni nesil dizileme çalışmasında EGFR mutasyonu saptanmamasına rağmen bu çalışmada saptanmış ve tedavi de olumlu sonuç alınmıştır. Ayrıca 5 hasta da gerçek zamanlı PCR sonuçlarında ct döngüleri 35 ve üzerinde pozitif olması şüpheli pozitif olarak değerlendirilmiş olup 10-30 gün arasında numune tekrarında anlamlı pozitif olarak analiz edilen hastaların tedavisinde koreleasyonlu devam etmektedir. Bu yöntem yeni nesil dizilemeye göre daha kısa zamanlı sonuç ve ekonomik. Rutin hizmet için seçilebilecek efektif bir yöntem olduğu öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Likit Biyopsi, EGFR, TKI

(ID-3807) TP53 Gen Varyantlarının Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisinde Prognoz ve Survi Üzerindeki Etkisi

Sözel Bildiri

- Sinem Fırtına**¹, Yücel Erbilgin², Özden Hatırnaz Ng³, Serap Karaman⁴, Zeynep Karakaş⁴, Tülin Tiraje Celkan⁵, Sema Aylan Gelen⁶, Yıldız Yıldırım⁷, Uğur Özbek⁸, Müge Sayitoğlu²
- 1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 2 İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
- 3 Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 4 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 5 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 6 Kocaeli Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye
- 7 Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
- 8 Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının genomik profilinin belirlenmesi tanı, alt grup tanımlama, risk değerlendirmesi ve/veya hedefe yönelik tedavi seçenekleri için önemlidir. Son çalışmalar, tümör baskılayıcı protein 53 (TP53) gen varyantlarının, akut lösemide nadir görülmesine rağmen (%2-10), klonal hematopoezdeki önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, 79 çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastasının tanı örneği (44 B-ALL ve 35 T-ALL) ve 15 hastanın tanı-nüks anı örnekleri (B-ALL, n=9 ve T-ALL, n=6) olmak üzere toplam 94 ALL hastasında TP53 gen varyantları (hotspot bölgesi, ekzon 4-11) yeni nesil amplikon dizileme yöntemi ile dizilenmiş, bulunan varyantların klinik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada, toplamda 17 (%18) hastada dokuz farklı (E298*, R283C, R273H, L252F, C229F, I195T, E286G, c.955_956insC ve c.920-1G>C) TP53 geni varyantı tanımlanmıştır. c.(920-1g>c) ve c.(955_956insC) varyantları ilk defa bu çalışma ile bildirilmiştir. TP53 varyantlarının T-ALL'de (%37) B-ALL hastalarına (%9) göre daha yaygın olduğu görülmüştür. Tanı-nüks çiftlerindeki varyantlar karşılaştırıldığında ise nüks anında bazı TP53 patojenik varyantların belirlediği veya kaybolduğu gözlemlenmiştir. Survi analizlerinde patojenik TP53 varyantları, kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (p=0.001). TP53 varyantlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve çocukluk çağı akut lösemi hastalarında kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bulunmuştur. Yeni nesil dizileme yaklaşımlarıyla düşük frekanslı varyantların tanımlanması, ALL'nin klonal dinamikleri ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: TP53, Yeni Nesil Amplikon Dizileme, B-ALL, T-ALL

(ID-3810) Kordomalarda PD-L1/PDGFR-A Hedefli Kimerik Antijen Reseptörü Taşıyan Doğal Katil Hücre Terapisi

Sözel Bildiri

Didem Tecimel¹, Gizem İnetiş Yengin¹, Nur Ekimci Gürçan¹, Utku Özbey¹, Esra Aydemir², Ayşegül Kuşkuçcu³, Uğur Türe³, Ömer Faruk Bayrak³

1 Yeditepe Üniversitesi

2 Biruni Üniversitesi

3 Yeditepe Üniversitesi & Yeditepe Üniversite Hastanesi

Nadir görülen bir neoplazma olan kordoma, çoğunlukla aksiyel iskelette görülen ve notokort kalıntılarından kökenlendiği düşünülen bir kemik tümörüdür. Kemoterapiye olan yüksek direnci, nüks potansiyeli ve metastaz kapasitesi tedavisini güçleştirmektedir. Güncel olarak kordoma tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı kemoterapötikler mevcut değildir. Geleneksel tedavi seçenekleri arasında ise en blok rezeksiyon veya radyasyon tedavisi bulunur. Ek olarak, reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibitörleri de yaygın olarak tavsiye edilmektedir. İmmünoterapide çığır açan kimerik antijen reseptör (CAR) taşıyan sitotoksik hücrelerin yaygınlığı gittikçe artmakta ve yeni gelişmelerle birlikte kanser tedavisinde umut vaat edici başarılar göstermektedir. Çalışmamızda, kordoma tedavisi için PD-L1 ve PDGFR- α hedefleyen kombinatoriyal CAR yapısı tasarlanmıştır. Böylelikle, iki farklı CAR yapısı tek hücre yüzeyinde sentezlenecek ve “or-gate” prensibi ile çalışacaktır. Hücre yüzeyinde bulunan CAR yapılarından bir tanesinde immunoreseptör tirozin temelli aktivasyon motifi içeren CD3 ζ alt birimi bulunurken diğer CAR yapısında ise yardımcı uyarıcı alt birimler bulunmaktadır. Kullanılan bu tasarım, sitotoksik yanıtın yalnızca iki hedefin de CAR-NK tarafından tanındığı durumda başlatılmasını garanti altına almaktadır. Aynı zamanda, tasarlanan PD-L1/PDGFR- α CAR yapısı kordoma hücreleri için hedefleme özgülüğünü arttırırken sağlıklı çevre dokuda oluşabilecek yan etkileri de minimize edebilecektir. PD-L1/PDGFR- α CAR-NK hücrelerinin verimli bir şekilde üretilebilmesi için optimizasyon çalışmaları da yapılmıştır. CAR yapısının tasarımı, vektör büyüklüğü, kullanılan transfeksiyon/transdüksiyon methodları ve paketleme plazmitleri gibi faktörlerin CAR-NK hücre üretiminde önemli olduğu öne sürülmüştür. Bulgularımız, lentiviral transdüksiyonun en iyi RetroNectin aracılığıyla gerçekleştirildiğini ve IL-12 ön koşullamasının uygulanan tüm metodlarda verimi anlamlı bir şekilde arttırdığını öne koymuştur. Viral olmayan bir yöntem olarak ise Nucleofactor sistemi ile aktarılan sleeping beauty transpozon sisteminin de CAR çalışmaları için uygulanabilirliği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: CAR-NK, Kanser İmmünoterapisi, Kordoma

(ID-3811) Patojenik CHEK2 Varyantlarında Atipik Kanser Prezantasyonları

Sözel Bildiri

Ömer Çağrı Akçin¹, Naz Güleray Lafcı¹, Ceren Damla Durmaz¹

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

CHEK2, çift zincirli DNA hasarının tamirinde görevli CHK2 proteinini kodlayan tümör supresör bir genidir. CHEK2 geninin germline patojenik varyantları kolon, meme, prostat, renal ve tiroid gibi birçok farklı kansere yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, Tıbbi Genetik polikliniğimize başvuran ve herediter kanser panelinde CHEK2(NM_007194.4) geninde patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit ettiğimiz, atipik prezentasyon gösteren üç vakanın klinik ve moleküler özelliklerini sunmaktayız. İlk olgu, çok nadir bir tümör olan “Female adnexial tumors of probable Wolffian origin” (FATWO) tanısı ile takipli 52 yaşında kadın hasta idi. Aile öyküsünde hastanın ablasında da meme kanseri olması nedeni ile herediter kanser paneli yapıldı ve CHEK2 geninde heterozigot c.479T>C;p.Ile160Thr değişikliği saptandı. Bu varyantın in-silico tahmin programlarına göre hasar verici olarak öngörülmesi ve hastanın meme kanseri tanılı ablasında da segregasyon olması nedeniyle varyant klinikten sorumlu, muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı. Literatürde daha önce CHEK2 patojenik varyantı ile ilişkilendirilen tek bir FATWO olgusu mevcut olup, hastamız literatürdeki ikinci olgudur. 17 yaşında erkek olan ikinci olguda ise; duodenumda ve kolonda yaygın, ileri derece displazi gösteren polipler mevcuttu ve CHEK2 geninde novel, homozigot c.792+1G>T varyantı saptandı. Literatürde CHEK2 varyantları ile kolorektal kanserlere yatkınlık ilişkisi ortaya koyulmuş olmakla birlikte, polipozis ile ilişkisi hakkında sadece vaka bazında bildirimler mevcuttur. Üçüncü olgu ise 19 yaşında kadın hasta olup, borderline müsinöz tipte over kanseri ile takip edilmekteydi. Oldukça erken bir yaşta tanı alan olgunun herediter kanser paneli sonucunda CHEK2 geninde c.1427C>T;p.Thr476Met değişikliği tespit edildi. Literatürde daha önce bildirilmiş bu varyant, CHK2 proteininin kinaz domaininde yer almaktadır ve yapılan çalışmalar bu varyantın azalmış kinaz aktivitesine yol açtığını göstermiştir. Güncel literatürde CHEK2 geninin germline patojenik varyantlarının meme ve kolon kanseri ile ilişkisi net olarak bilinmekle beraber, birçok farklı kanser tipinde de CHEK2 patojenik varyantları bildirilmiş ancak net etkileri ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada, CHEK2 patojenik varyantı ile bildirilmiş literatürdeki ikinci FATWO olgusunu; homozigot, novel CHEK2 varyantı taşıyan bir polipozis olgusunu ve bildiğimiz kadarıyla daha önce literatürde CHEK2 varyantları ile hiç ilişkilendirilmemiş müsinöz over kanseri tanılı bir olguyu bildirerek literatüre klinik ve genetik çeşitlilik açısından katkı sağlamaktayız. Özellikle nadir tümörlerde CHEK2 varyantlarının bildirimlerinin artması, bu kanserler için de takip ve prevansiyon seçeneklerinin belirlenmesine olanak tanıyacaktır.

Anahtar Kelimeler: CHEK2, FATWO, Polipozis, Müsinöz Over Kanseri, Kalıtsal Kanser Sendromları

(ID-3812) Amplifiye IGH-CCND1 Füzyonuna Sahip Blastoid Tip Mantle Cell Lenfoma: Benzersiz Vaka

Sözel Bildiri

Emine Göktaş¹, **Sümeyye Kaya**¹, Hacı Hasan Esen², Atakan Tekinalp³

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

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Mantle hücreli lenfoma(MCL), lenf nodlarını, ekstra nodal bölgeleri, kan hücrelerini etkileyebilen ve değişken klinik gösteren matür B hücreli Non-Hodgkin lenfomalardan (NHL) biridir. Erişkin NHL'lerin yaklaşık %7'sini oluşturur ve erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir. MCL, tipik olarak BCL2, CD5 ve nükleer Siklin D1 eksprese eden küçük-orta boyutlu lenfoid hücrelerden oluşur. Morfolojik olarak klasik tip, pleomorfik tip ve blastoid tip olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. Vakaların çoğu, t(11;14) IGH-CCND1 kromozomal translokasyonuna sahiptir; ancak CCDN1(11q13)/IGH(14q32.3) füzyon amplifikasyonu literatürde iki kez MCL, iki kez plazma hücreli lösemi ve bir kez de anaplastik multiple miyelom vakasında gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu vaka, literatürdeki amplifiye IGH-CCND1 füzyon gene sahip ilk blastoid tip MCL vakasıdır. Olgu: 72 yaşında erkek hasta, hematüri nedeniyle başvurduğu Üroloji polikliniğinde yapılan tetkikler sonucunda mesane papiller ürotelyal karsinomu tanısı almıştır. Bu sırada çekilen Batın Bilgisayarlı Tomografisinde, terminal ileum lokalizasyonunda duvar kalınlaşmaları ve mezenterik lenfadenopatilerin saptanması sonucu o bölgeden biyopsi alınmıştır. Biyopsi sonucu, immunhistokimyasal değerlendirmeler neticesinde Mantle hücreli lenfoma blastoid varyantı ile uyumlu olarak bulunmuş ve KI67 indeksi ise %80 olarak saptanmıştır. Bisitopenisi olan ve Pozitron Emisyon Tomografisinde kemik iliği(Kİ) tutulumu gösterilen, Ann-Arbor evreleme sistemine göre evre IV olan hasta, Kİ aspirasyonu yapılarak Tıbbi Genetik Anabilim Dalımıza yönlendirilmiştir. Kİ aspirat örneğinden Floresan insitu hibridizasyon(FISH) yöntemiyle interfaz nükleuslarında CCDN1(11q13)/IGH(14q32.3) translokasyonu değerlendirildi ve %75 oranında 3'den fazla sarı sinyal izlenen amplifiye olmuş füzyon saptandı. Konvansiyonel sitogenetik analiz sonucu 47,XY, +mar[2]/ 46, XY[5] olarak saptandı. Ki67 indeksi %80 olan yüksek proliferasyonlu olgumuza MYC(8q24) breakapart probu, ATM(11q22.3) ve TP53(17p13.1) delesyon probu ile ilave FISH analizi yapıldı. MYC geninde amplifikasyon ya da yeniden düzenlenme gözlenmezken, TP53 gen bölgesinde %23 heterozigot delesyon ve ATM geninde %100 homozigot delesyon tespit edildi. R-CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) kemoterapisi başlanması planlanan hasta ritüksimab tedavisinin 2. gününde tümör lizis sendromu nedeniyle ex oldu. Sonuç: Mantle hücreli lenfoma vakalarında kromozomal t(11;14)(q13;q32.3) iyi bilinmesine rağmen, CCDN1/IGH(14q32.3) füzyon amplifikasyonu oldukça nadirdir ve kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Vakamız bu amplifikasyona sahip üçüncü MCL vakası iken; blastoid varyant alt tipindeki ilk vakadır ve agresif seyretmiştir. CCDN1/IGH(14q32.3) füzyon anormalliklerin rapor edilmesi, bu değişimlerin prognostik önemini kavramak için değerlidir ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mantle cell Lenfoma, IGH/CCDN1, füzyon, amplifikasyon, floresan insitu hibridizasyon

(ID-3813) Myeloid Seri Kökenli Hematolojik Malignitelerde Konvansiyonel Sitogenetik ve Floresan In Situ Hibridizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi: 1004 Vakanın Retrospektif Analizi

Sözel Bildiri

Hülya Tarım¹, Ayşe Gül Zamani¹, Emine Göktaş¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

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

Giriş Lösemiler, kemik iliğinden kaynaklanan hücrelerin neoplazmidir ve hematolojik malignitelerin bir alt sınıfını oluşturur. Akut Myeloid Lösemi (AML), kemik iliğinde myeloid progenitör hücrelerin predominansı kazanması ve normal hematopoezin kaybının eşlik etmesi ile karakterizedir. Myelodisplastik Sendrom (MDS), hematopoetik hücrelerde displazi bulguları, sitopeni, inefektif hematopoezin gözleendiği ve AML dönüşüm riskinde artış ile karakterli klonal bir kök hücre bozukluğudur. Myeloproliferatif Neoplaziler (MPN) ise, myeloeritroid hücrelerin kontrolsüz proliferasyonuna bağlı olarak hemostaz ve tromboz anomalileri ile seyir gösteren ve akut lösemiye ilerleme riski barındıran klonal hastalık grubudur. AML, MDS ve MPN'yi de kapsayan hematolojik malignitelerde, konvansiyonel sitogenetik ve I-FISH(İnterfaz Floresan In Situ Hibridizasyon) panel analizleri; teşhis, evreleme, prognoz, tedavi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. Burada, merkezimizde analizlerini gerçekleştirdiğimiz hasta sonuçlarını sunuyoruz. Gereç ve Yöntem Çalışmamıza, 2018-2023 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarına yönlendirilen myelositer hematolojik malignite tanılı 1004 hasta dahil edildi ve tekrarlayan başvurular çalışma dışında bırakıldı. Bu hastalardan elde edilen kemik iliği aspirasyonu örneklerinden; 5q31.2 (EGR1), 17p13 (TP53), 7q, 20q delesyon problemleri, CBFβ/MYH11, PML/RARA, RUNX1/RUNX1T1 füzyon ve MLL breakapart problemlerini kapsayan AML-MDS FISH paneli ve karyotip analizleri gerçekleştirildi. Bulgular Kliniğimizde analizleri yapılan 1004 hastanın 261'i AML, 246'sı MDS ve 245'i MPN tanılıydı. 252 hasta ise, morfolojik ve immünofenotipik olarak sınıflandırılmamış hematolojik maligniteye sahipti. 753 hastanın kemik iliği örneğinden yapılan FISH analizleri normal saptanmakla birlikte; 251 hastanın kemik iliği örneği FISH analiz sonuçlarında bir veya daha fazla sayıda anomali mevcuttu. FISH analizi normal tespit edilen örneklerin %81,5'inde, yapılan karyotip analizi normalken; %8,7'sinde ise anormal karyotip analiz sonuçları elde edildi. Bu örneklerin %9,9'unda; kültürde hücre proliferasyonu olmaması, numune yetersizliği gibi nedenlerle sitogenetik analiz yapılamadı. FISH analizinde bir veya daha fazla anomali bulunan örneklerin yaklaşık %57,4'ünde, yapılan karyotip analizinde anomali tespit edilirken; %33,5'inde karyotip analizi normal olarak değerlendirildi. Yine bu örneklerin %9,1'inde bahsi geçen sebeplerle sitogenetik analiz gerçekleştirilemedi. Sonuç Konvansiyonel sitogenetik analize ek olarak yapılan I-FISH analizleri, hedefe yönelik olması ve mitotik olmayan hücrelerdeki anomalileri de tespit edebilmesi nedeniyle hala popülaritesini koruyan bir modalitedir. Çalışmamızla, AML, MDS ve MPN tanılı hastalarda eş zamanlı karyotip ve FISH analizlerinin gerçekleştirilmesinin önemini; iki yöntemin de birbirlerine kıyasla üstünlüklerini gözler önüne sererek vurgulamayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Myelodisplastik Sendrom, Myeloproliferatif Neoplazi, FISH, Karyotip

(ID-3815) Gardiyan Uyuduğunda: Farklı Neoplazilerde TP53 Varyantlarına Eşlik Eden Değişimler

Sözel Bildiri

Ahmet Burak Arslan¹, Mahmut Selman Yıldırım¹, Ayşe Gül Zamani¹, Emine Göktaş¹,
Makbule Nihan Somuncu¹

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: TP53 muhtelif hücrel streslere yanıt olarak hedef birçok geni düzenlemek suretiyle hücre döngü arresti, apoptoz, DNA tamiri ve metabolik değişimler yaratabilen, bugüne değin araştırılan bütün neoplazi türleriyle ilişkisi gösterilmiş bir transkripsiyon faktörü olan “Transformasyon İlişkili Protein 53”ü kodlar. Bu çalışmada, en az 1 somatik TP53 varyantı saptanan farklı neoplazi türlerinde eşlik eden diğer değişimlerin nitelik ve istatistikleri irdelenerek, bu neoplazilerdeki kompleks genetik yapı doğasının daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod:** Çalışmada, 2021 ila 2023 yılları arasında NEUMTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda, neoplazi dokusundan alınan örnekte somatik değişimleri analiz edilen 479 hasta içerisinden, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan ve en az 1 adet kategori 3 ve üzeri TP53 varyantı saptanan 172 hasta, varyant koordinat dağılımı, neoplazi tipi, eşlik eden gen değişimleri ve bunların kategorileri açısından değerlendirilerek tartışılmıştır. **Sonuçlar:** En sık varyant saptanan pozisyon R273 (n=17), domain ise DNA bağlayıcı domain idi (n=107, 63%), 52 varyant hiçbir fonksiyonel domain içerisinde değildi (31%). TP53 varyantları en sık kolon adenoca (n=63) ’da saptanmıştı. En sık saptanan varyant kategorisi 2, (n=119, 69%) en sık varyant tipi missense (n=125, 73) olarak izlendi. TP53 ile birlikte en sık görülen varyant kolon CA’da APC (n=46), küçük hücre dışı akciğer CA’da KRAS (n=17), meme CA’da PIK3CA genlerinde yer aldı. TP53 yolağındaki diğer genlerin TP53 ile birlikteliği incelendiğinde 9 hastada CDKN2A varyantının (5%), 7 hastada ATM varyantının (4%) eşlik ettiği görüldü. **Tartışma:** GDC verileri ile karşılaştırıldığında en sık saptanan varyant Türk popülasyonunda değişkenlik göstermiştir (GDC: R175, çalışma grubu: R273). Varyantların en sık saptandığı domain literatür verileri ile paralel olarak DNA bağlayıcı domain olmuştur, diğer yandan transaktivasyon domainlerinde hiç varyant saptanmaması dikkate değerdir. Buna ek olarak, tespit edilen 52 varyantın (31%) hiçbir fonksiyonel domain içinde olmayışı, genotip fenotip korelasyonu yapılırken akılda tutulması gereken önemli bir veridir. Kolon CA’da en sık eşlik eden gen beklendiği üzere APC ve KRAS olmuştur, fakat KRAS varyantlarının küçük hücre dışı Akciğer CA’da da en sık eşlik eden değişimler oluşu dikkate değerdir. Tp53 yolağındaki diğer genlerin, TP53 değişimlerine diğer yolaklardaki genlere oranla çok daha az eşlik ettiğinin görülmesi de literature katkı sağlayıcı niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: TP53, somatik, eşlik eden genler

(ID-3816) Bölümümüzde Çalışılan Kanser Olgularında APC Geni ve Ona Eşlik Eden Diğer Somatik Varyantların Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Rahime Demir¹, Mahmut Selman Yıldırım¹, Emine Göktaş¹, Makbule Nihan Somuncu¹,
Ayşe Gül Zamani¹

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

GİRİŞ: Kanser; hücrelerin kontrolsüz şekilde bölünerek, yayılmasıyla ortaya çıkabilen geniş bir hastalık grubudur. Somatik mutasyon ise, DNA onarım mekanizmalarındaki hataların bir sonucu olarak, hücresel düzeyde meydana gelen, germ hattını içermeyen ve kalıtsal olmayan değişimdir. Adenomatöz polipozis koli (APC), β -Catenin/Wnt sinyal yolunda yer alan bir tümör baskılayıcı proteini kodlayan genidir. Bu gendeki fonksiyon kayıplarının birçok kanser türü ile ilişkili olduğu literatürde geniş yer tutmaktadır. **GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya, 2021-2023 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran 72 hasta dahil edildi. Bu hastalardan elde edilen parafinli tümör doku örnekleri, yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak 56 kanser geni içeren somatik panel testi (Pillar ONCO/RevealTMMulti-Cancer Panel; Miniseq Sequencing System, illumina) ile analizleri yapıldı. Somatik varyantlar uluslararası kategori standartlarına göre sınıflandırıldı. **BULGULAR:** Olguların yaşları 17-87 arasında ve yaş ortalaması 62 ± 2 idi. Vakaların %72,2'si erkek %27,7 'si kadın hastalardan oluşmaktaydı. Vakaların %50'si (39) kolon adenokarsinomu, %34'ü (24) rektum adenokarsinomu, %6'sı (4) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, %4'ü (3) akciğer adenokarsinomu, %1'i (1) hepatoselüler karsinom, %1'i (1) primer peritoneal karsinom tanısı almıştı. Bunun yanında hastalarda karaciğer, akciğer, lenf nodu, rektum, omentum, over, vajen, plevra, pankreas başı metastazı mevcuttu. Analizler sonucunda hastaların APC geni için %18'inde Kategori 1 , %68'inde Kategori 2, %14'ünde Kategori 3 varyant saptandı. APC varyantı bulunan hastalarımızda saptanan somatik genlere ait diğer varyantlar; %40 (48) TP53, %23 (28) KRAS, %8 (10) PIK3CA ,%5 (6) SMAD4, %5 (6) FBXW7, %2 (2) ERBB2, %2 (2) PTEN, %2 (2) NRAS, %2 (2) CDKN2A, %2 (2) FGFR1, %2 (2) RB1, %2 (2) RET ,%1 (1) GNAS, %1 (1) PDGFRA, %1 (1) NTRK3, %1 (1) KDR, %1 (1) BRAF, %1 (1) DDR2, %1 (1) ERBB4, %1 (1) FGFR3, %1 (1) CTNNB1 idi. İncelenen genler arasında, APC ile birlikte en sık TP53'ün mutasyona uğradığı bulundu. Bu bulgunun, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi. Tüm varyantların APC geni ile birlikteliği literatür eşliğinde analiz edildi. **SONUÇ:** Tümör dokularından somatik varyantların saptanması belirlenen tümör varyantlarına dayalı olarak hasta teşhisini, prognozu ve tedaviyi iyileştirme konusunda büyük bir potansiyele sahiptir. Çalışmamız APC varyantı ve beraberinde bulunan diğer varyantların karsinogenezin farklı aşamalarındaki ortak patojenik etkilerini yansıtması ile literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: APC, TP53, KRAS, Somatik varyant, Kategori, Yeni nesil dizileme

(ID-3818) FLCN Geninde Patojenik Varyant Saptanan Birt-Hogg-Dube Sendromu Tanılı 6 Olgu

Sözel Bildiri

Pelin Özyavuz Çubuk¹, Ezgi Gökpınar İli¹

1 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, Başakşehir, İstanbul

Tümör süpresör bir gen olan FLCN (MIM:607273) heterozigot germ hücre mutasyonları sonucu otozomal dominant kalıtılan Birt-Hogg-Dube sendromu (BHDS) klinik bulguları gözlenmektedir. BHDS karakteristik bulguları arasında; pulmoner kistler, spontan pnömotoraks, ciltte fibrofollikülomalar ve renal tümörler yer almaktadır. Genellikle 4. ve 5. dekadda ortaya çıkan pulmoner kistler hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Renal tümörlerin ortalama görülme yaşı 48 olup en önemli mortalite nedenidir. Burada FLCN geninde patojenik varyant saptanan 6 olgunun sunulması amaçlanmıştır. Dördü erkek ikisi kadın olan olguların ortalama tanı yaşı 49.3 yıldır. Aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan iki olguda aynı patojenik varyant, c.1098G>A, saptanmıştır. Olgularımızda belirlenen mutasyonların 5'i çerçeve kaymasına yol açan değişimler iken, yalnızca Olgu 3'de ekzon-intron bileşke bölgesinde değişim saptanmıştır. Tüm olgularda pulmoner kistler mevcut iken olgu 5'de pulmoner kiste rastlanmamış, interstisyel akciğer hastalığı bulguları gözlenmiştir. Bugüne kadar FLCN geninde 200'den fazla hastalığa yol açabilen varyant bildirilmiş olup, bu varyantların çoğu anlamsız veya çerçeve kayması ile proteinin erken sonlanmasına yol açan değişimlerdir. Bildirilen hastalarda en sık saptanan değişim 11. ekzonda yer alan c.1285delC ve c.1285dupC değişimleridir. BHDS ile ilgili net bir genotip-fenotip korelasyonu yapılamamıştır. Sadece ekzon 9 ve 12'de patojenik varyant saptanan hastalarda pnömotoraks, c.1285dupC saptanan hastalarda ise kolorektal kanser sıklığının fazla olduğu bildirilmiştir. Kistik akciğer hastalıklarının üç ana nedeninden biri olan BHDS, dikkate alınması gereken önemli bir tanıdır. BHDS'den şüphelenildiğinde, tanıyı doğrulamak ve uygun takibi uygulamak için multidisipliner bir yaklaşıma, özellikle renal kanserlerin erken teşhisi için periyodik renal görüntülemeye ihtiyaç vardır. İndeks bir hastada BHDS tanımlandığında, otozomal dominant kalıtılan bu hastalığın takip ve tedavisinde aile üyelerinin tanısız incelemesi önemli bir adımdır.

Anahtar Kelimeler: FLCN, Birt-Hogg-Dube sendromu

(ID-3820) Xeroderma Pigmentosum Tip C' De Mide Kanseri

Sözel Bildiri

Büşra Eser Cavdar¹, Müşerref Başdemirci¹
1 Konya Şehir Hastanesi

Xeroderma pigmentosum (XP), ultraviyole (UV) radyasyon maruziyetine yanıt olarak DNA hasarına bağlı, fotosensitivite ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. XP hastalarında melanom dışı deri kanserlerine yakalanma riski 10.000 kat, malign melanoma yakalanma riskinde ise 2.000 kat artış vardır. Klasik XP hastalarında, nükleotit eksizyon onarım yolunun proteinlerini kodlayan genlerde (XPA, ERCC3/XPB, XPC, ERCC2/XPD, DDB2/XPE, ERCC4/XPF ve ERCC5/XPG) biallelik germline patojenik varyantlar görülmektedir. Genel popülasyonda tahmini XP prevalansı 1:1.000.000'dir. 28 yaş kadın hasta onkoloji kliniğinden mide kanseri ve cilt lekeleri eşlik etmesi üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastanın 18 yaşından beri tekrarlayan yüz bölgesinde (alın, yanak, burun, inferoorbital bölge) bazoskuamöz karsinom nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Tekrarlayan biyopsilerden dolayı yüzünde skar gelişmişti. Ayrıca yüzünde ve vücudunda lekeler ve aktinik keratozlar mevcuttu. Hastaya 28 yaşında gastrektomi yapıldı ve difüz infiltratif tip adenokarsinom teşhisi konuldu. Hastada eşlik eden tip 1 diyabet ve hipertansiyon tanıları vardı. Ebeveynleri 1.derece kuzenlerdi (hala-dayı çocukları). Hastanın bir erkek kardeşinin 17 yaşında osteosarkom tanısı aldığı öğrenildi ve bir kız kardeşi sağlıklıydı. Hastadan tüm ekzom dizileme analizi çalışıldı. Hastanın XPC geninde intron 3' te homozigot c.413-9T>A mutasyonu tespit edildi. Bu varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. Hastada ayrıca SDHD geninde heterozigot c.401delT (p.Leu134Ter) mutasyonu tespit edildi. Bu değişim daha önce bildirilmemiştir ve ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak tanımlanmıştır. Mitokondriyal kompleks II alt birimlerinden birini kodlayan bir nükleer gen olan SDHD, kalıtsal paragangliomalar ve feokromositomalar için bir tümör baskılayıcı görevi görür. SDHD gen mutasyonlarının, mitokondriyal solunum zinciri fonksiyonlarını etkileyebileceği ve farklı bir tümör baskılayıcı tipi olarak kolorektal ve mide kanserlerinde rol oynayabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca SDHD geni germline mutasyonları gastrointestinal stromal tümörler ile de ilişkilendirilmiştir. Nadiren cilt kanseri dışında mide, meme, mesane, kolorektal, akciğer, endometrium, beyin, baş ve boyun, prostat ve melanom dışı cilt kanserleri gibi çeşitli malignite türleri de xeroderma pigmentosumda görülebilmektedir. Hastamızda genç yaşta mide kanseri gelişmesi muhtemel xeroderma pigmentosum tanısı ile ilgili olmakla beraber, ekzom analizi sonucunda saptanan SDHD gen mutasyonu da katkı sağlamış olabilir. Xeroderma pigmentosum nadir prevalansa sahiptir ve mide kanseri ile birlikteliği çok az sayıda vakada tanımlanmıştır. Xeroderma pigmentosumlu hastaların internal organ kanserleri açısından takibe alınmaları, erken tanı ve tedavi seçeneklerinden faydalanabilmeleri açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Xeroderma Pigmentosum, XPC, Mide Kanseri, SDHD geni

(ID-3822) Nadir Translokasyonlar Saptanan AML Olgu Sunumu

Sözel Bildiri

Sevgi Işık¹, Hava Üsküdar Teke², Beyhan Durak Aras¹

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Genetik Ad.

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Hematoloji Bd.

Akut myeloid lösemi (AML) farklılaşmamış myelodi prekürsör hücrelerin klonal gelişimi ile karakterize, sınıflandırılmasında genetik anomalilerin yer aldığı bir hastalıktır. Sınıflandırmada ayrı bir grup olan MECOM yeniden düzenlenmesinin pozitif olduğu AML olgularında prognozun kötü seyredeceği ön görülmektedir. Biz burada AML tanılı bir olgunun kemik iliği örneğinden yapılan konvensiyonel sitogenetik (KS) çalışma sonucu tespit edilen nadir translokasyonları klinik verileri eşliğinde incelemeyi hedefledik. Olgu Erkek, 46 yaşında olgu 06.2021'de Hematoloji AD.da AML tanısı almıştır. Kemik iliği biyopsisinden tanı anında yapılan KS analizi sonucu karyotip 46,XY,t(2;3)(q?;q26),t(12;17)(q24;q?11.2-21)[9]/46,XY,der(2)t(2;3)(q?;q26),der(3)t(2;3)t(3;21)(p21;q22),der(21)t(2;3)t(3;21)(p21;q22)[7] şeklinde raporlanmıştır. Yapılan FISH çalışmaları sonucunda 3. kromozomda kırık bölgesinin MECOM olduğu saptanmıştır. NPM1 ve FLT3 mutasyonları negatif saptanmıştır. 07.2021'de konsolidasyon tedavisine başlamadan yapılan KS analizinde ise karyotip 46,XY,t(2;3)(q?;q26)[2]/ t(2;3)(q?;q26),t(12;17)(q?:q?)[3]/46,XY şeklinde raporlanmıştır. Daha sonra nüks olan vakada 12.2021'de yapılan karyotip analizinde ise 46,XY,t(2;3)(q?;q26)[3]/46,XY,s1,t(12;17)(q?:q?)[7]/46,XYsd11,der(4)(q?),del(5)(q31)[6]/46,XY[3] saptandı ve ek anomalilerin geliştiği gözlemlendi. Ocak 2022'de yapılan analizlerinde ise 46,XY,t(2;3)(q?;q26),der(4)(q?),del(5)(q31),t(12;17)(q24;q?11.2-21)[21]/46,XY, idem,+mar[2] karyotip saptandı. Kemik iliği transplantasyonu planlanan vaka, şubat 2023'de pnömöni sebebiyle ex oldu. Tartışma Dünya sağlık örgütünün 2016'daki AML sınıflandırmasında, MECOM yeniden düzenlenmesinin dahil olduğu t(3;3)/inv(3) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bizim raporladığımız t(2;3) ise bu sınıflandırmaya göre, klinikte orta prognostik bir marker olarak kabul edilmiştir. Ancak hastanın öyküsüne baktığımızda kromozomal anomalilerin devam ettiği ve klonal gelişim gösterdiği gözlenmektedir. WHO'nun 5.baskısında ise AML sınıflandırması güncellenmiş ve MECOM yeniden düzenlenmeleri saptanan AML ayrı bir sınıf olarak tanımlanmıştır ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bizim olgumuzunda klinik seyri bu güncellenmenin gerekliliğini destekler niteliktedir. t(2;3)(q?;q26) açısından literatür verilerine baktığımızda, daha önce AML-NOS tanılı bir vakada saptanmış olup, klinik bulguları hakkında verilere ulaşılamamıştır. t(12;17)(q24; q?11.2-21) literatürde 6 vakada raporlanmıştır ancak sadece 1 olgu AML tanısına sahiptir. Meme ca geçmişi olan vaka AML tanısı aldıktan 5 ay sonra ex olmuştur. Daha önce 12q24 yeniden düzenlenmelerinin MPN hasta grubunda kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Vakamızda saptanan bir diğer kromozomal anomali ise t(3;21)(p21;q22)'tür ve literatürde şimdiye kadar 4 vakada raporlanmıştır. 3p21 anomalilerinin sekonder myelodisplastik neoplazma (MDS) ve AML ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm bu veriler doğrultusunda nadir kromozomal anomalilerin saptandığı vakaların literatüre kazandırılmasının gerektiği ve böylelikle AML risk sınıflandırılmasının geliştirilmesine katkıda bulunabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: AML, MECOM, Sitogenetik

**(ID-3826) Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'na Başvuru Yapan
Kanser Hastalarının Somatik Dokuda Yeni Nesil Dizileme Analiz Sonuçlarının
Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**

Sözel Bildiri

Cağlar Arısoy¹, Haluk Akın¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Kanser her yaştan, cinsiyetten, ırktan insanı etkileyebilecek bir küresel sağlık problemidir. Kanser, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre en sık ölüme sebebiyet veren ikinci nedendir ve 2018 yılına ait verilere göre 9,6 milyon insanın ölümünden sorumludur. 2020 yılına gelindiğinde ise her yıl 18 milyon insan kanser tanısı almakta ve ilerleyen zamanlarda kanserin ölüme en sık sebebiyet veren etmen olacağı öngörülmektedir. En sık görülen kanser türleri sırası ile akciğer, meme, kolorektal, prostat ve mide kanseridir. Somatik mutasyonlar kanserin başlangıcı, progresyonu ve tedaviye yanıtında hayati bir rol oynamaktadır. Bu mutasyonların analizi ile; kanserde yürütücü mutasyonlarının tespit edilmesi, kanser alt-tiplerinin belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin sağlanabilmesi için önemli klinik veriler elde edilebilmektedir. Bölümümüzde Next-Generation-Sequencing (NGS) teknolojisini kullanan AVENIO Tümör Dokusu Genişletilmiş Kiti ile hastalardan alınan doku örneklerinde single nükleotid değişikliklerini, küçük insersiyon-delesyonları, füzyonları ve olası kopya sayısı değişikliklerini tespit etmeye yönelik hedeflenmiş sekanslama yöntemiyle toplamda 77 adet somatik mutasyon analiz çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra elde edilen veriler değerlendirilerek klinik önemi olan varyantlar raporlanmıştır. Bölümümüzde 92 akciğer kanseri, 59 meme kanseri, 8 kolorektal kanser, 13 bilinmeyen kökenli kanser tanısı ile başvuran gruba da içeren toplam 201 hastanın somatik mutasyon analizleri yapıldı. En sık görülen değişiklikler TP53(51 örnek), EGFR(36 örnek), MET(28 örnek), KRAS(19 örnek) genlerinde meydana gelirken, 92 hastada herhangi bir genetik sonuç tespit edilemedi. Bu veriler istatistiksel açıdan önemli olması ve Türkiye'de yapılan çalışmalara yol göstermesi için burada sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: kanser, somatik mutasyon, kişiselleşmiş tıp

**(ID-3827) Somatik UBA1 Varyantlarıyla Karakterize Bir Myelodisplastik Sendrom
Yatkınlığı: Vexas Sendromu**

Sözel Bildiri

Burak Tahir Yazar¹, Ertuğrul Çağrı Bölek², Ceren Damla Durmaz¹, Deniz Aral Özbek³,
Mustafa Ekici², Levent Kılıç², Ömer Karadağ², Ayşegül Üner⁴, Yahya Büyükaşık⁵, Şule
Apraş Bilgen², Sedat Kiraz², Umut Kalyoncu², İhsan Ertenli²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

5 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

VEXAS sendromu, “Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic” kelimelerinin akronim kısaltmasıyla isimlendirilmiş ve yeni tanımlanmış oldukça nadir bir sendromdur. Sonradan kazanılan somatik genetik değişikliklerle karakterize VEXAS sendromunun ortalama tanı yaşı 40-80 arasındadır ve sadece erkekleri etkilemektedir. Bu sendrom relapsing polikondrit, vaskülit, artrit, tekrarlayan ateş, gibi romatolojik bulgular; pulmoner ve nötrofilik dermatit ve kütanöz vaskülit ile seyreden dermatolojik belirtiler; kemik iliğinde her üç serinin de etkilenebildiği, miyeloid ve eritroid öncü hücrelerle dejeneratif vakuolizasyon ve displazi ile seyreden hematolojik tutulumlarla prezante olmaktadır. X kromozomu üzerinde yer alan UBA1 geninin özellikle kodon 41 somatik mutasyonları bu fenotipten sorumlu olmakla birlikte, p.Ser56Pro ve bir splice bölgesi mutasyonu olan c.118-1G-C varyantı da literatürde VEXAS sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, üniversitemiz Romatoloji Bölümü’nde takip edilen ve Tıbbi Genetik Bölümümüzce değerlendirilen VEXAS sendromu ile uyumlu 11 hastanın klinik ve genetik sonuçları sunulmaktadır. Hastaların ortalama yaşları 59,5 (7 hasta ≥ 60 yaş) olup hastaların tamamı erkektir. Hastaların çoğunda (n=8) relapsing polikondrit ve (n=6) MDS kliniği mevcuttur. Olguların tama yakınında ateş, halsizlik, kilo kaybı ve akut faz yanıtı eşlik etmektedir. İki hasta izlemde exitus olmuş olup, bir hastanın tedavisinde allojeneik kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Tüm olgularda UBA1(NM_003334.3) geninin 3. ekzonu Sanger dizileme ile incelenmiştir ve 4 vakada VEXAS Sendromuyla ilişkili olan patojenik varyantlar saptanmıştır. Bu varyantların 3’ü UBA1 geninin VEXAS sendromu açısından hotspot’u olan 41. kodon mutasyonu iken (iki hastada p.Met41Val, bir hastada p.Met41Thr), bir hastada literatürde daha nadir bildirilen p.Ser56Pro mutasyonu tespit edilmiştir. 2020 yılında literatürde ilk kez tanımlanmış olan VEXAS Sendromu’nun sıklığı henüz bilinmemektedir. Klinik olarak birçok romatolojik hastalık ile karışabilen VEXAS sendromu, MDS yatkınlığı açısından ilgi çekicidir. Hastalığın standart bir tedavisi olmayıp, özellikle hematolojik seyir açısından p.Met41Val mutasyonu kötü prognozludur, literatürle uyumlu olarak kohortumuzda da p.Met41Val saptanan olgumuz takiplerinde exitus olmuştur. Literatürde klinik olarak VEXAS ile uyumlu hastaların azımsanamayacak bir kısmında UBA1 mutasyonu saptanamamıştır. Bizim kohortumuzda da 7 hastada herhangi bir değişiklik saptanmaması somatik değişikliğin varyant alel frekansının Sanger yöntemi ile tespit edilecek düzeyde olmaması ile ilgili olabileceği gibi, örneklerin hastaların hematolojik alevlenmesi sırasında alınmaması ile de ilişkili olabilir. Bu nedenle bu hastaların Tıbbi Genetik bölümlerince takip edilmesini ve uygun görüldüğü takdirde genetik incelemelerinin tekrarlanmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: somatik mutasyon, VEXAS, MDS, UBA1, relapsing polikondrit

(ID-3828) Gliomalarda Genetik Diagnostik Belirteçlerin Önemi: Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Gülçin Günden¹, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹, Sevilhan Artan¹
1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş ve amaç: Gliomalar, merkezi sinir sisteminin en yaygın primer intrinsik tümörleri olarak bilinmekte olup; klinik ve biyolojik olarak heterojenite göstermektedir. Erişkin diffüz gliomalar, izositrat dehidrogenaz (IDH)-mutant astrositom, IDH-mutant ve kodellp/19q oligodendroglioma ve IDH-wt glioblastom olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda erişkin diffüz glioma ön tanısına sahip olguların 1p/19q kodelesyon (kodellp/19q) analiz sonuçlarını immunohistopatolojik bulgular ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık. Materyal-Metot: Anabilim Dalımıza 2014-2023 yılları arasında gelen 129 erişkin diffüz glioma ön tanılı hastanın FFPE kesitlerinde kodellp/19q varlığını tespit etmek için FISH yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla; FFPE doku kesitlerine Vysis LSI 1p36/1q25 ve LSI 19q13/19p13 FISH Probe Dual Colar Kit ve ZytoLight® Glioma 1p/19q Probe Set (SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe ve SPEC 19q13/19p13) uygulanmıştır. Sonuç: Çalışmamızda 129 erişkin diffüz glioma ön tanılı hastanın 48'ini kadın ve 81'ini erkek hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın yaş ortalaması 53'tür. Çalışmamızda, kodellp/19q analizi için yapılan FISH çalışmaları 120/129 hastada (başarı oranı=%93.02) değerlendirilebilmiştir. Değerlendirilebilen vakaların 84/120'inde (%70) kodellp/19q gözlenmiştir. İmmünohistokimya (IHK) ile değerlendirilen 111/129 vakanın IDH1/2 verilerine ulaşılmıştır. Bu vakaların 83/111'sinin (%74.77) IDH1/2 açısından pozitif olduğu gözlenmiştir. IDH1/2 pozitif saptanan vakaların 57/83'sinin (%68.67) kodellp/19q; 7/83'sinde ATRX kaybı olduğu saptanmıştır. Tartışma: Erişkin tip diffüz gliomaların gelişmesi ve progresyonunda IDH1/2 genlerinin mutasyonlarının driver etkisi olduğu bilinmektedir. IDH1/2 mutasyonları gliomajenezi indükledikten sonra, kodellp/19q eklenmesi oligodendrogliomanın gelişmesine neden olmaktadır. Kodellp/19q, kromozom 1 ve 19'un dengesiz tüm kol translokasyonu sonucunda oluşmaktadır. Kodellp/19q hedefleyen FISH çalışmaları sonucunda IDH1/2 mutasyonu pozitif saptanan olguların 57/83'sinde 1p/19q kodelesyon saptanmasıyla, 57 olgu oligodendroglioma tanısı almıştır. Literatürde, oligodendroglioma vakalarında nadir olarak wt-IDH1/2 ve kodellp/19q görülebileceği; FISH yöntemi ile tespit edilen kodellp/19q yanlış pozitiflik gösterebileceği bildirilmiştir. Ayrıca IHK ile IDH1/2 genlerinde mutasyon saptanmaması durumunda ilgili genlerin tüm mutasyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda, 21 hastada wt-IDH1/2 ve kodellp/19q gözlenmiştir. ATRX kaybının diffüz glioma gelişmesinde moleküler kanıt olarak kabul edilmekte ve kodellp/19q'ya eşlik etmemektedir. Bizim olgu grubumuzda ise kodellp/19q hastalarının ~%97'sinde ATRX kaybının olmaması literatürü desteklemektedir. Çalışmamızın sonucunda glioma vakalarında klinik, patolojik ve genetik markerların birlikte değerlendirilmesinin önemi bir kez daha gözlenmiştir. WHO 2021'e göre glioma sınıflandırmasında yer alan 1p/19q kodelesyonunun oligodendroglioma tanısının netleşmesindeki önemi sebebiyle bu çalışmaların rutin testler arasında mutlak yapılması ve hızla sonuç elde edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kodellp/19q, IDH1/2, erişkin diffüz glioma, oligodendroglioma

(ID-3778) Kompleks Karyotip Saptanan Aml Hastalarında FISH ve Moleküler Yöntemlerin Prognostik Tahminde Yeri

Sözel Bildiri

Ayşe Pelin Tuna¹, Zerrin Yılmaz Çelik¹

1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: AML'de çok sayıda karyotip anormalileri keşfedilmiş ve prognostik özellikleri belirlenmiştir. Kompleks karyotipler AML hastalarının %10-12 kadarında saptanmaktadır. Kılavuzlara göre kompleks ve monozomal karyotip kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Kompleks ve monozomal karyotiplerin saptanabilmesi konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle mümkündür. Bu yöntemin kısıtlılıkları nedeniyle, moleküler sitogenetik, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve fragment analizi gibi yöntemlerle desteklenmesi kılavuzlar tarafından önerilmektedir. AML hastalarında prognozun öngörülmesi ve tedavi seçimi, kromozomal yeniden düzenlenmeler ve sayısal anomalilerin belirlenmesini gerektirmektedir. Amaç: Bu çalışmada kompleks veya monozomal karyotip saptanan hastalarda retrospektif olarak moleküler sitogenetik, RT-PCR ve fragment analizi ile prognostik sınıflamanın doğru bir şekilde yapılabileceğinin tartışılması amaçlanmıştır. Yöntem: Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalına AML tanısı ile 2014-2022 yılları arasında başvuran 470 hastadan kompleks veya monozomal karyotip saptanan 8 hastanın; moleküler sitogenetik, RT-PCR ile p210, p190 BCR-ABL1 füzyon transkripti ve fragment analizi ile FLT3 mutasyon analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: Kompleks ve monozomal karyotip saptanan 8 hastada FISH ile çalışılan AML panelleri sonucunda 3 hastada kompleks karyotip tahmini yapılabilmektedir. Tüm hastalarda fragment analizi yöntemi ile çalışılan kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş FLT3-ITD mutasyonu negatif saptanmıştır. Tüm hastalarda RT-PCR yöntemi ile çalışılan p210, p190 BCR füzyon transkripti negatif saptanmıştır. Hastalarımızdan 2 tanesi 20 gün içerisinde kaybedilmiştir. Tartışma ve Sonuç: Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada kompleks ve monozomal karyotipe sahip hastalarda diğer yöntemlerle prognoz açısından sınıflandırma yapılamamıştır. Kötü prognostik sitogenetik bulgular ve TP-53 mutasyonu ile ilişkili AML konvansiyonel indüksiyon terapileri ile olumlu sonuç vermemektedir. Bu nedenle hastalığın tanı, takip ve tedavisinde konvansiyonel sitogenetik yöntemlerin kullanımı önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: AML, kompleks karyotip, FISH, prognoz

(ID-3520) BRCA Negatif Meme Kanserlerinde Saptanan Patojenik ve Olası Patojenik Gen Mutasyonlarının Spektrumu Ve Patolojik Karakteristik Özelliklerinin Belirlenmesi

Sözel Bildiri

Bilgesu Ak¹, Aslı Ece Solmaz¹, Gürdeniz Serin¹, Osman Zekioğlu¹, Ceren Utku¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Hastanesi

Meme kanseri dünyada en sık görülen kanser olup %10'luk bir kısmının kalıtsal kansere yatkınlık genlerindeki mutasyonların sebep olduğu bilinmektedir. Bu %10'luk kısmın en büyük dilimine tümör süpresör genler olan BRCA1 ve BRCA2 genleri sebep olsa da azımsanmayacak bir kısmını da hücredeki çeşitli yolaklarda önemli rollere sahip olan farklı genler oluşturmaktadır. Bu genlerin sebep olduğu kanserler konusunda henüz literatürde fazla bir çalışma ve yayın olmamakla birlikte, tümör karakteristiklerinin tedaviye ve prognoza nasıl bir etkisi olacağı aydınlatılmamış bir alan olarak kalmaya devam etmektedir. Biz bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine Eylül 2021-Aralık 2022 yılları arasında başvuran hastaları analiz ederek BRCA negatif olup meme kanseriyle ilişkili olabileceği literatürde bildirilmiş olan genleri inceledik. Bu genlerde saptanan varyantlar arasında patojenik ve olası patojenik bir mutasyona sahip olan hastaları ve varyantlarını belirledik. Literatürde kanser patofizyolojisinde rol aldığı bildirilen APC, ATM, PALB2, CHEK2, BRIP1, CDKN2A, ERCC2, ERCC5, FANCA, GALNT12, MLH1, MUTYH, NBN, NTHL1, POLE, POLH genlerinde mutasyon saptanan hastaların patolojik karakteristiklerini derledik ve bu genlerin karsinogenezde aldığı rol ile bunun kanser progresyonunu nasıl etkilediğini anlamamıza yardımcı olacak moleküler mekanizmalara bir ışık tutmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, brca negatif, patolojik korelasyon, patojenik mutasyon

(ID-3526) Likit Biyopsi ile Yeni Nesil Dizileme Analiz Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Ege Tıbbi Genetik Deneyimi

Sözel Bildiri

Özge Güngör¹, Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹, Ayça Aykut¹
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ve Hastanesi

Kanser dünya çapında halk sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Doku biyopsisi, kanser tespiti, evrelemesi ve prognozu için altın standarttır ancak bazı durumlarda özellikle geç evre akciğer kanseri gibi metastatik hastalıklarda tümör dokusunun elde edilmesi zor olabilir. Bu durum, doku biyopsisine alternatif yeni bir yöntemin geliştirilmesine neden olmuştur. Kanser hastalarının kanında tespit edilen dolaşımdaki serbest DNA (cfDNA)'nın bir kısmı tümör hücrelerine aittir ve dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) olarak adlandırılmıştır. ctDNA dizisindeki tümöre özgü mutasyonlar, yeni bir kanser biyobelirteç türü olarak işlev görmektedir. Son yıllarda, yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin hızlı gelişimi, iyileştirilmiş doğrulukla dizileme maliyetinin azalması, ctDNA'nın NGS yöntemi ile sekanslanıp tümörün moleküler alt tipinin tespitini sağlamıştır. Likit biyopsi diye adlandırılan bu yöntem doku biyopsisi ile karşılaştırıldığında daha uygulanabilir, daha az invaziv ve tümör heterojenitesini değerlendirmek için daha kapsamlı bir testtir. Likit biyopsi, kanser teşhis ve tedavisinin tüm aşamalarına uygulanarak, hastalık gelişiminin invazif olmayan ve gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak tanımıştır. Son yapılan çalışmalarda, hastanın tümörüne özgü akıllı ilaçların tedavide daha etkili olduğu ve daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Hastaya özgü biyobelirteçlerin tespitinin kolaylaşması akıllı ilaçların kullanımını arttırmış ülkemizde de Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından ödeme kapsamına alınmıştır. Burada sunulan veriler, Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü'ne 2021 ve 2023 tarihleri arasında başvuran 211 kanser hastasının likit biyopsi sonuçlarıdır. Başvuran hastalar akciğer kanseri başta olmak üzere meme, beyin, vajina, tiroid, over, larinks, kolorektal, mesane, periton, mide, andiferansiye, liposarkom, leiomyosarkom kanserine sahiptirler. Likit biyopsi için AVENIO ctDNA Genişletilmiş kit kullanılmıştır. Bu kitle Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın belirlediği biyobelirteçleri de içeren 77 gendeki tek nükleotid değişiklikleri (SNV), bazı genlerde ise SNV ile birlikte kopya sayısı değişiklikleri (CNV), füzyonlar, insersiyon ve delesyonlar tespit edilebilmektedir. Burada, Ege Üniversitesi Hastanesi'nde çalışılan likit biyopsi sonuçları ile bir derleme yapıp literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: kanser, likit biyopsi, ctDNA,

(ID-3528) Kronik Myeloproliferatif Hastalarda JAK2 Ekzon 12 ve JAK2 V617F Mutasyon Analizi

Sözel Bildiri

Savaş Barış¹, Cüneyd Yavaş²

1 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

2 Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yapmış olduğu sınıflamaya göre, KMPH başlığı altında toplanan grubun içinde polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibroz (PMF) ve kronik miyeloid lösemi (KML) yer almakta olup, ayrıca BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar olarak da isimlendirilirler (Vardiman et al., 2009). KMPH'ların patogenezinde JAK2 geninin 617. pozisyonunda valin ile fenilalaninin yer değiştirmesi sonucu oluşan JAK2 V617F mutasyonu sonucu ortaya çıkan artan tirozin kinaz aktivitesi rol oynamaktadır (Kralovics et al., 2005). Bunun yanı sıra, V617F mutasyonu saptanmayan hastalarda 12. ekzonun taranması önerilmektedir (Schnittger et al., 2009). Janus kinaz 2 (JAK2) geni 25 ekzondan oluşur ve 9. kromozomun kısa kolu (9p24.1) üzerinde yer alır. JAK2 geni, sitokin reseptör (JAK/STAT, STAT5, STAT3, MAP kinaz yolları ve PI3K/Akt) sinyalizasyonunda görev alan bir tirozin kinaz proteini olan JAK2 proteinini kodlamaktadır. JAK2 geni, GM-CSF, G-CSF, IL-3, Tpo ve Epo reseptörleri (TpoR, EpoR) tarafından intrasellüler sinyallerin iletiminde önemli rol oynamaktadır (Levine et al., 2005). Bu çalışmada, 531 hastanın V617F ve JAK2 gen mutasyonlarının tanımlanması için klasik Sanger dizileme yöntemi ve real-time PCR tekniği kullanılmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların 385 (%72,5) erkek, 146 (%27,5) kadındır. Hastaların genel yaş ortalamaları 48,6 yıl olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 34,5 iken erkek hastaların yaş ortalaması ise 51 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 84'ünde (%15,8) JAK2 V617F mutasyonu saptanmış iken hiç birinde JAK2 ekzon 12 mutasyonu saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Janus kinaz 2, V617F, polistemia vera, esansiyel trombositoz

(ID-3534) Ailesel Kanserlerde Klinik Önemi Bilinmeyen Varyantlar: Analiz ve Değerlendirme

Sözel Bildiri

Mert Polat¹, Feride İffet Şahin¹, Zerrin Yılmaz Çelik¹, Yunus Kasım Terzi¹
1 Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Kanserler, hücre bölünmesi kontrol noktalarını bozan germline ve somatik mutasyonların ve diğer genetik değişikliklerin birikmesi sonucu anormal hücre proliferasyonu sonucunda oluşmaktadır. Bu kapsamda kanser gelişimini ile ilişkisi olan değişimleri saptamak için kullanılan genetik tanı yöntemleri de değişkenlik göstermektedir. Bu yöntemler içinde Yeni Nesil Dizileme (NGS) birçok geni aynı anda inceleme imkânı sağlaması nedeni ile giderek yaygınlaşmaktadır. Bununla birlikte analiz sonucunda saptanan klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyantlar patolojinin oluşumu ve gelişimi ile ilgili yorum yapma yeteneğini kısıtlamaktadır. Bu çalışma ile ailesel kanser ön tanısı ile başvuran hastalarda gerçekleştirilen panel testleri sonucunda saptadığımız VUS varyantların değerlendirme süreçleri tartışılmaktadır. Yöntem: 2021-2022 yılları arası Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik ABD'ye başvuran kanser tanısı alan ya da ailesel kanser öyküsü olan 30 hastaya SOPHiA GENETICS® kapsamlı herediter kanser paneli (59 gen) uygulandı. Hastalarda saptanan VUS sonuçları retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Bulgular: Kliniğimize başvuran 30 adet kanser tanılı ya da ailesinde kanser hikâyesi olan hastanın 23'ü meme, 3'ü kolon, 1'i over, 1'i endometrium, 1'i ise mesane kanseri ile ilişkiliydi. 2 hastada herhangi bir varyant saptanmazken 28 hastada klinik ile uyumlu olan 47 varyant saptanmıştır. Bu varyantların %8.89'u patojenik %6.60'ı muhtemel patojenik %84.51'i ise VUS olarak sınıflandırıldı. Klinik önemi bilinmeyen varyantların 32'si missense, 1'i inframe delesyon, 1'i ise splice site olarak sınıflandırıldı. Sonuç ve Tartışma: VUS olarak sınıflandırılan varyantların %47.36'sı American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) patojenite sınıflandırma sistemine göre sadece popülasyonda görülme sıklığı düşük anlamına gelen PM2 puanı almaktadır. Bu sınıflandırma, varyantın kanser gelişimi üzerindeki etkisini açıklayamamaktadır. In siliko araçlar da bu tür varyantların protein üzerindeki olası fonksiyonel etkisi ile ilgili veri sağlayamamaktadır. Sonuç olarak NGS ile yapılan çoklu gen testlerinde saptanan varyantlar büyük oranda VUS olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik önemi bilinmeyen varyantların fonksiyonel etkilerinin anlaşılabilmesi için yeni deneysel ve in siliko araçların geliştirilmesi ve kılavuz güncellenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Yeni Nesil Dizileme, NGS

(ID-3542) KML'De Atipik Fish Sinyal Paternleri

Sözel Bildiri

Ege Baltacı¹, Zerrin Yılmaz Çelik¹

1 Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş KML, 22. kromozomun uzun kolunda bulunan BCR bölgesi ve 9. kromozomun uzun kolunda bulunan ABL1 bölgesinin resiprokal translokasyonu ile oluşan “Philadelphia Kromozomu”nun kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesi sonucu oluşan artmış myeloid kökenli hücre proliferasyonuna bağlı gelişir. KML'nin hem tanısı hem de tedavi takibinde bu füzyonun ve ürünlerinin gösterilmesi esastır. Bu amaçla karyotip analizi, Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) ya da gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi yöntemler sıklıkla bir arada kullanılmaktadır. Philadelphia kromozomunun FISH ile değerlendirilmesinde t(9;22)(q34;q11.2) sonucunda BCR ve ABL gen bölgelerine bağlanan çift füzyon probunun vereceği sinyal paterninin tipik olarak 3SO:3SG:2SY şeklinde olması beklenir. Bunun dışında sinyal paternleri de gözlenebilir ve bunlar “atipik sinyal paterni” olarak isimlendirilmekte olup literatürde KML hastalarında insidansı %26 olarak bildirilmiştir. Metot ve Bulgular Merkezimizde, Mayıs 2016 - Kasım 2022 tarihleri arasında ilk tanı anında FISH ile atipik füzyon paterni saptanan 7 KML tanılı hastanın eş zamanlı RT-PCR bcr-abl transkript oranları ve karyotipi retrospektif olarak incelenmiştir. Ortalama tanı yaşı 54 olup saptanan atipik FISH paternleri 2 hastada 2SO:3SG:1SY, 5 hastada 2SO:2SG:1SY şeklinde gözlenmiştir. 2SO:3SG:1SY paterni saptanan hastalarda aynı dönemde yapılan karyotip incelemesinde klasik Philadelphia kromozomu saptanırken 2SO:2SG:1SY paterni olan hastaların birinde normal karyotip, ikisinde klasik Philadelphia kromozomu, ikisinde ise ek olarak diğer sitogenetik değişiklikler saptanmıştır. Tanı anında tüm hastalarda p210 transkript değeri farklı derecelerde pozitif olarak saptanmış olup “Majör Moleküler Yanıt”(MMR) elde edilmesi ortalama 12,3 ay sürmüştür; bir hastada ise MMR'a ulaşılammış ve takipleri düşük seviyede bcr-abl p210 transkripti ve atipik FISH sinyalleri pozitif olarak seyretmektedir. Tartışma KML tanısı ve FISH analizinde atipik sinyal paterni bulunması halinde üzerinde anlaşılmış ortak bir algoritma tanımlanmamıştır. Bu durumun hastanın takip ve yönetiminde prognostik bir değeri olup olmayacağı ancak bu atipik paternin sebebi araştırıldıktan sonra belirlenebilir. Günümüzde odağın daha ziyade moleküler testlere kaymasıyla bu gibi bulguların göz ardı edilmesi potansiyel prognostik veya tanısal sitogenetik değişikliklerin gizli kalmasına sebep olabilir.

Anahtar Kelimeler: KML, BCR-ABL, FISH

(ID-3544) Kronik Myeloid Lösemi’de Primer İlaç Direncinde Rol Oynadığı Düşünülen Hsa-Mir-610, Hsa-Mir-495-3P Ve Hsa-Mir-1273H-5P İsimli Mikro RNA’ların Araştırılması

Sözel Bildiri

Merve Soğancı¹, Zeynep Yüce¹, Evren Alici², Seda Baykal³

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

2 Karolinska Enstitüsü

3 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Kronik myeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomu ve onkojenik BCR-ABL füzyon proteinini taşıyan hematopoietik kök hücrelerin miyeloproliferatif bir hastalığıdır. KML hastalarında özellikle primer ilaç direncinin altında yatan sebepleri açıklamak amacıyla yapılan çalışmalar henüz istenilen düzeyde değildir. mikroRNA’lar (miRNA), hematopoez transkripsiyon regülatörlerinin üyesidir ve düzensiz ekspresyonları KML patogenezi ile ilişkilendirilmektedir. miRNA’lar hücre proliferasyonundan ölümüne, farklılaşmadan, haberleşmeye kadar birçok süreçte yer almaktadır. Hüresel süreçlerde önemli yere sahip olan bu moleküller, organizmanın hayatını sağlıklı bir şekilde devam ettirmesi için son derece önemlidir. Daha önceki çalışmalarımızda üretilen K562 dirençli alt kolon K562-Ir hücrelerinde elde ettiğimiz veriler ışığında sürdürülmüştür. KML’de gelişen tirozin kinaz inhibitör direncinde rol oynayabileceğini düşündüğümüz bazı miRNA’ların (hsa-miR-610, hsa-miR-495-3p, hsa-miR-1273h-5p) etkileri araştırılmıştır. Dirençli K562-Ir hücrelerinde ifadesi artmış olan hsa-miR-495-3p ve hsa-miR-610’e ait mimik’leri imatinibe duyarlı atasal K562 hücrelerine transfekte ettik ve imatinib ile muamele ettik. Özellikle hsa-miR-610’un atasal K562 hücrelerine kısmi bir direnç kazandırdığını gösterdik. Benzer şekilde bu miRNA’ları K562-Ir hücrelerinde baskıladığımızda, var olan imatinib direncinin azaldığını gözlemledik. MTT deneylerimizde ise mimik yapılan grupta ilaca direnç gelişirken, inhibe edilen gruptan ilaç direncine karşı duyarlılık görülmüştür. Bu gözlemler özellikle hsa-miR-610 için geçerlidir. WNT yolağının hsa-miR-610 ile bağlantılı olabileceğini destekleyen verilerimiz bulunmaktadır. KML’de özellikle primer ilaç direncinin gelişiminde miRNA’nın etkisinin araştırılması ile literatüre katılabilecek her türlü bilgi ve gözlem, KML tedavisinde terapötik bir hedef olma potansiyelindedir.

Anahtar Kelimeler: kronik myeloid lösemi, ilaç direnci, mikroRNA

(ID-3545) BRCA Negatif Hastalarda Genişletilmiş Çoklu Gen Panelleri Kullanılarak Analiz Edilen Vakaların Retrospektif Değerlendirmesi

Sözel Bildiri

Leyla Özer¹, Süleyman Aktuna¹, Emre Evin¹, Evrim Ünsal¹, Volkan Baltacı²

1 Mikrogen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hereditör meme-over kanseri hastalarının %10-15'i BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmakla beraber hastaların bir kısmında BRCA dışındaki diğer genler de rol oynamaktadır. Son yıllarda BRCA genlerinde mutasyon saptanmayan bireylerde hereditör meme-over kanserine yatkınlıkla ilişkili diğer genlerin taranmasını hedefleyen çoklu gen panelleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışma kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri (HBOC) tanısı olan çoklu gen paneli testinin tanısıl değerini göstermeyi amaçlamaktadır. Standart dizileme ile patojenik bir BRCA1/2 mutasyonu negatif çıkan ve Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında çoklu gen panelinin kullanıldığı hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma süresi boyunca toplam 50 hastaya ait panel testinin sonuçları ve klinik veriler geriye dönük olarak toplandı. Meme Kanseri Paneli (93 gen) genlerindeki ekzon/ekzon intron bileşmelerini kapsayan primerler kullanılarak NGS yöntemi ile dizileme yapılmıştır. Onam alınan hastalarda DNA izolasyonu sonrası kanser sendromları ile ilişkili genler (PIK3CA, PTEN, ATR, BLM, BRCA1, BRCA2, CASP8, CDH1, CDKN2A, CSMD1, EGFR, ERBB2, ERBB3, EXOC2, FGFR1, HERC1, ITCH, KMT2C, KRAS, MED12, MSH6, MUC16, NEK2, PALLD, PIK3R1, PMS2, PTGFR, RAD51C, RB1, SMARCA4, SYNE1, TP53, XRCC2, AKT1, APC, ATM, FANCC, FGFR2, GATA3, GEN1, HOXB13, MLH1, MRE11, MSH2, NF1, PALB2, RAD51D, SMAD4, STK11, ACVR1B, CFBF, EXT2, PPM1L, SEPT9, AR, BMPR1A, CDK4, FBXO32, IRAK4, NCOR1, RAD50, TRAF5, VHL, MAP2K4, NBN, AXIN2, BARD1, BRIP1, CDK6, CHEK2, CTNNB1, DIRAS3, ERCC4, FAM175A, MEN1, MUTYH, PMS1, RAD51, TGFB1, BAP1, EP300, ESR1, MAP3K1, MDM2, MYC, PBRM1, PCGF2, WEE1, ZBED4, RET, CCND1, EPCAM, XRCC3) Illumina Miseq ile dizilendi. Sonuçlar QIAGEN QCI ve Franklin analiz programları kullanılarak analiz edilmiştir. Saptanan varyantlar Clinvar, HGMD veri tabanlarında tarandı ve ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı. Toplamda 45 meme kanseri ve 3 over kanseri vakası dahil edildi. 93 kansere yatkınlık yaratan genden oluşan bir panel sonucunda 1 patojenik varyant (MUTHY), 2 olası patojenik varyant (AR) ve 17 önemi belirsiz varyant (VUS)(EP300, CDH1, APC, ATR, CHEK2, NF1, MUC16, ATM, DH1, ATR, MSH2, BLM) tanımlandı. Bu çalışma, BRCA mutasyonu saptanmayan yüksek riskli hastalarda çoklu gen panelleri ile genetik etyolojisinin aydınlatılmasının hasta takibi, aile bireylerinin taranması ve genetik danışma açısından klinik önemini göstermektedir. Çoklu gen panelleri ile yüksek oranda VUS varyant saptanması sonucu klinik kararda ve danışmanlıkta karşılaşılan zorluklar nedeniyle varyantların daha iyi tanımlanması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA negatif, meme kanseri, over kanseri, çoklu gen kanser paneli

(ID-3573) BRCA1/2 Mutasyonu Saptanan Hastalarda Risk Azaltıcı Cerrahi Kararı İçin Yapılan Multidisipliner Konsey Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi
Sözel Bildiri

Ceren Alavanda¹, Zeynep Munteha Başer², Esra Arslan Ateş³, Ahmet Akmercan⁴, Necati Serkut Bulut⁵, Zeynep Deniz Akdeniz Doğan⁶, Mustafa Ümit Uğurlu⁴, Ahmet Tevfik Yoldemir⁷, Ahmet İlder Güney⁸

1 Tıbbi Genetik Bölümü, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

4 Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

5 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

6 Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

7 Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

8 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

Giriş: BRCA1/2 genlerinde patojenik varyant (PV) saptanması kadınlarda yaşam boyunca meme/over kanseri riskini belirgin olarak artırmaktadır. Riski azaltmak için cerrahi işlemler, yakın takip veya kemoprovensiyon uygulanabilmektedir. Hasta için hangi yöntemin uygun olduğunun belirlenmesi zorlu bir süreç olup hasta ile işbirliğinde olunan multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Amaç: Çalışmamızın amacı 2018-2023 yılları arasında BRCA1/2 genlerinde PV saptanmış hastalar için Marmara Üniversitesi'nde yapılan multidisipliner konsey (Tıbbi Genetik, Genel Cerrahi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Psikiyatri uzmanlarından oluşan) sonuçlarının tartışılması ve hastaların cerrahi karar vermesini etkileyen faktörlerin ortaya konmasıdır. Yöntem: Kanser öyküsü ve/veya ailede kanser öyküsü nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran hastalardan BRCA1/2 geni dizi analizi ve MLPA yapıldı. PV saptanan hastalar için CanRisk programı üzerinden meme/over kanseri açısından risk hesaplaması yapıldı. Bulgular: Konseyde BRCA1/2 genlerinde PV saptanan 129 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 76'sı (%59) meme kanseri, 15'i (%11.5) over kanseri, 2'si (%1.5) hem meme hem over kanseri, 36'sı (%28) ailede kanser öyküsü nedeniyle başvurmuştu. Hastaların 69'unda (%53) BRCA1 geninde, 56'sında (%43) BRCA2 geninde, 2'sinde (%1.5) hem BRCA1 hem BRCA2 genlerinde PV saptandı. Üç hastada (%2.5) BRCA1 genindeki PV'a BRCA2 geninde VUS eşlik etmekteydi. Yirmi üç hasta (%18) bilateral profilaktik mastektomi operasyonu oldu, üç hasta operasyon listesinde bulunmakta. Opere olan hastaların 3'ünde (%13) başvuru nedeni aile öyküsüyken, 20'sinde (%87) meme kanseri tanısıydı. Over kanseri hastalarına ileri evrede olduklarından konseyde bilateral mastektomi planlanmadı. Operasyon sonrası hastaların 18'inde (%78) komplikasyon görülmezken, 4 (%17) hastada seroma, bir (%5) hastada dehisans ve seroma gelişti. Operasyon sonrası takiplerinde bir (%5) hastada kemikte, bir (%5) hastada akciğerde ve bir (%5) hastada hem akciğer hem kemikte metastaz g örüldü. Histerektomi- salpingooferektomi operasyonu geçiren 34 hastanın (%26.5) 7'sinde (%20.5) başvuru nedeni aile öyküsü, 27'sinde (%79.5) meme kanseriydi. Daha önce meme ve tiroid kanseri tanılı bir hasta ameliyat hazırlıkları sırasında over kanseri tanısı aldı. Opere olan hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon saptanmadı. Sonuç/Tartışma: Çalışmamızda hastaların histerektomi-salpingooferektomi kararını bilateral mastektomiye kıyasla daha kolay aldıklarını saptadık. Ayrıca daha önce kanser tanısı almış hastaların risk azaltıcı cerrahi işlemleri daha kolay kabul ettiklerini saptadık. Hastaların operasyon kararlarını etkileyen birçok etken bulunduğu ve operasyon kararlarının her hasta özelinde ve yetkin bir konseyde alınmasının önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, BRCA2, profilaktik cerrahi, konsey

(ID-3608) Early-Life Maternal Stress Upregulates Sox2 Expression In Mouse Stomach Tissue: A Potential Link Between Stress And Cancer-Related Gene Regulation

Sözel Bildiri

- Keziban Korkmaz Bayram**¹, Merve Hilal Dönmez², Aida Nurul Barokah³, Arslan Bayram⁴
1 Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty Of Medicine, Department Of Medical Genetics
Ankara Yıldırım Beyazıt University, "central Research Laboratory" Research And
Application Center Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty Of Medicine, Department Of
Translational Medicine
2 Technical University Of Berlin, Faculty Of Process Sciences, Institute Of Biotechnology,
Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty Of Medicine, Department Of Translational
Medicine Ankara Yıldırım Beyazıt University, "central Research Laboratory" Research And
Application Center
3 Ankara Yıldırım Beyazıt University, Institute Of Health Sciences, Department Of
Translational Medicine
4 Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital, Ankara Türkiye
Ankara Etlik City Hospital, Ankara Türkiye

Recent animal studies suggest that early-life exposure to unpredictable maternal stress can induce chronic stress, which may accelerate the development and progression of different health problems. It is reported that stress can promote the malignant transformation of gastric epithelial cells, leading to the development of gastric cancer. At the clinical level, SOX2 has been shown to act as an oncogene in several epithelial cancers and is a robust marker of poor prognosis. High expression of SOX2 is associated with poor overall survival in patients with gastric cancer. This study aims to investigate the expression level of Sox2 in the stomach of offspring subjected to maternal stress to assess the impact of stress on gene regulation. Mice were divided into control, unpredictable maternal separation (MS), and unpredictable maternal separation combined with unpredictable physiological stress (MSUS) groups. Unpredictable physiological stress was generated via restraint stress and forced swim test during breastfeeding. The mice and offspring were weighed once every five days until the day of sacrifice at PND35. After the corpus region of the stomach was collected from sacrificed offspring, the tissue was homogenised on the ultrasonic homogenizator. Total RNA was isolated via the Phenol-Chloroform extraction technique. Sox2 expression levels were detected using FastStart Universal SYBR Green Master (Roche) on RotorGene via Real-Time PCR. After normalisation and delta-delta Ct method application, data were analysed using One-Way ANOVA tests on GraphPad Prism 9. A significant increase ($p < 0.01$) in the expression of Sox2 in the MSUS group was detected. No significant difference was observed between the Control and MS groups. The physical development of the offspring in the MS and MSUS groups was delayed compared to the control group. In conclusion, this study demonstrates that early-life exposure to maternal stress may significantly regulate Sox2 expression in the stomach, which plays a significant role in cancer pathogenesis. Additionally, the delayed physical development of offspring born to MS and MSUS groups suggests that maternal stress may have broader health implications rather than increased predispositions to diseases.

Keywords: Maternal stress, Sox2 expression, Gastric cancer, Early-life exposure, Offspring development

(ID-3614) PTCH1 Geninde Yeni Mutasyon Saptanan Gorlin-Goltz Sendromlu Bir Olgu

Sözel Bildiri

Mürsel Hazaloğlu¹, Güneş Çakmak Genç¹, Elif Aslı Gülşen²

1 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

2 Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Gorlin Goltz Sendromu (GGS) (OMIM #109400); Bazal Hücreli Nevus Sendromu (BCNS) olarak da bilinen bazal hücreli karsinomalar (BCC), iskelet anomalileri ve çenede gözlenen çok sayıdaki kistlerle karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Hastalık tam penetrans ve değişken ekspresivite göstermektedir. Nörolojik, oftalmolojik, kardiyovasküler, genitoüriner gibi birçok farklı sistem bulguları eşlik edebilir. Hastalığın tanısı belirlenmiş majör, minör klinik ve radyografik tanı kriterleri ile konur. Tanı kriterlerini karşılayan hastaların %50-85'inde PTCH1 (*601309) geninde, %5'inde SUFU (*607035) geninde ve nadir olarak da PTCH2 (*603673) geninde mutasyon saptanmaktadır. Olguların yaklaşık %20-30'u de novo mutasyon sonucu meydana gelmektedir. PTCH1 geninde yeni bir mutasyon saptadığımız GGS tanılı bir olgu sunmak istiyoruz. Olgumuz odontojenik keratokist sebebiyle diş hekimi tarafından kliniğimize yönlendirilen 36 yaşında bir erkek hastadır. Yapılan değerlendirmede makrosefali, frontal bossing, kaba yüz görünümü ve sağ avuç içinde BCC lezyonu saptanmış ve bu klinik bulgularla GGS düşünülerek PTCH1 tüm gen dizi analizi yapılmıştır. Hastamızda PTCH1 geninin 19. ekzonunda, heterozigot c.3286_3287delTT / p.Phe1096fs değişimi saptanmıştır. Bu değişim daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla beraber The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kılavuzuna göre sınıf 2 (olası patojenik) olarak değerlendirilmiştir. Hastanın riskli aile bireyleri belirlenmiş ve takip için yönlendirilmişlerdir. Hastaya ve aileye genetik danışmanlık verilmiştir. PTCH1 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan GGS'li bireylerin yaklaşık %90'ında çenede çok sayıda keratokist, yaklaşık %60'ında frontal bossing, kaba yüz görünümü görülmektedir ve %2'sinden azında medulloblastom riski vardır. PTCH1 geninde bildirilen varyantların gen boyunca dağıldığı ve mutasyonların yoğunlaştığı bir "hot spot" bölgenin bulunmadığı görülmektedir. GGS hastalarında en sık saptanan varyantlar hastamızda da saptadığımız gibi çerçeve kaymasına yol açan küçük delesyonlardır. Yapılan birçok çalışmaya rağmen, genotip-fenotip korelasyonu henüz net olarak belirlenememiştir. Erken tanı almaları, GGS hastalarının multidisipliner bir yaklaşımla kapsamlı bir şekilde takip altına alınmaları ve tüm aileye ayrıntılı bir genetik danışmanlık sağlanması için önemlidir. Özellikle atipik fenotipteki hastaların veya henüz etkilenmemiş aile bireylerinin saptanmasında genetik tanı oldukça değerlidir. GGS hastalarında erken tanı, mutajen maruziyetini azaltacak önlemlerin alınması, düzenli fizik muayene ve taramalarının yapılarak malignitenin önlenmesi ve malignite kaynaklı sekellerin şiddetini azaltma fırsatı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Gorlin Goltz Sendromu, Odontojenik Keratokist, Bazal Hücreli Karsinom, PTCH1

(ID-3639) Kalıtsal Kanser Sendromlarında Çoklu Gen Panel Analizlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Aydan Mengübaş Erbaş¹, Salih Burak Erarslan¹, Ebru Akçay Aksel¹, Kamil Utku Bayrak¹, Rıdvan Savaş¹, Şevval Toylan Çeker¹, Sahra Acır¹, Selvin Öztürk¹, Mehmet Aydemir¹, Gökay Bozkurt¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Giriş ve Amaç: Tüm kanserlerin yaklaşık %5-10 'ununa karşılık gelen Kalıtsal Kanser Sendromları, bir veya daha fazla gende patojenik varyant taşıyan kişilerde beklenen yaştan önce belirli kanser tiplerine yatkınlık oluşturmaktadır. Tanımlanan çok fazla Kalıtsal kanser sendromu bulunmakla birlikte bu sendromların çoğu yatkınlık açısından otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromu (HBOC), Lynch sendromu (LS), Li-Fraumeni sendromu, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), Cowden sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Kalıtsal Kanser Sendromlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kalıtsal Kanser Sendromlarına tanı koymak, belirli kanser türlerini geliştirme riski yüksek olabilecek hastaları ve aileleri tanımlamak için oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde Şubat 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında kanser tanısı veya aile öyküsü ile başvuran 204 olgudan çalıştığımız Hereditör Kanser Panel sonuçlarını bildirmektir. **Metod:** 59 genden oluşan Sophia Genetics-Custom Hereditary Cancer Solution paneli NGS yöntemi (Illumina NextSeq) ile periferik kandan elde edilen DNA'dan çalışılmıştır. **Sonuç:** Hereditör Kanser Paneli çalıştığımız 204 olgunun 34'ünde(%16,6) toplamda 15 gende (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, ERCC3, FANCC, MLH1, MUTYH, NF1, PALB2, RAD50, TP53) patojenik/olası patojenik varyant saptanmıştır ve 4'ü (BRIP1,BARD1,BRCA1,BRCA2) ilk defa saptanan varyantlar olup şu ana kadar literatürde bildirilmemiştir. 34 olgunun 18'si meme kanseri, 5'i over kanseri,1'i tiroid kanseri,1'i endometrium kanseri, 1'i akciğer kanseri, 1'i mantle cell lenfoma, 1'i serviks kanseri, 1'i ALL tanısı almış olup 5 olguda ailede kanser öyküsü bulunmaktadır. Olguların 9'unda (%4,4) BRCA1'de, 4'ünde (%1,9) BRCA2'de, 4'ünde (%1,9) CHEK2'de, 3'ünde (% 1,5) BRIP1'de , 3'ünde (% 1,5) TP53'te, 3'ünde(%1,5) MUTYH'de ve birer (%0,5) olguda PALB2, ATM, RAD50, BARD1, ERCC3, CDH1, FANCC, NF1, MLH1 genlerinde Patojenik/Olası Patojenik varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen varyantlar Sanger yöntemi ile konfirme edilip olası taşıyıcıların tespiti açısından varyantların segregasyonu yapılmıştır. Olguların 120'sinde (%58,8) klinik önemi belirsiz varyant saptanmıştır. Kalıtsal kanser sendromlarında, yatkınlık genlerinin analizi ve vakaların tespiti erken tanı ve hedefe yönelik tedavi şansı tanımakta olup aynı zamanda risk altındaki bireylere genetik danışmanlık verilmesini mümkün kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal Kanser, Yeni Nesil Dizileme, Multigen Panel

(ID-3779) Kanser Hastalarında MUTYH Geni Varyantlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Ziya Bulduk¹, Momen Kanjee¹, Dilara Aydemir¹, Büşra Saruhan¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹,
Abdulgani Tatar¹

1 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

MUTYH (MutY DNA Glycosylase) geni; baz eksizyon onarım mekanizmasında rol alan ve guanin oksidasyonundan kaynaklanan DNA hatalarının düzeltilmesinde görev yapan hücre koruyucu faktördür. Patojenik MUTYH geni varyantları kolorektal polipozis ve kanserle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca belirsizliğini korumakla beraber literatürde duodenum, meme, endometrium, over, pankreas, mesane ve cilt kanserleri ile de ilişkili olabileceğinden bahsedilmektedir. Bu çalışmada amacımız merkezimize çeşitli kanser tanıları ile başvuran ve yeni nesil dizileme (NGS) paneli ile germline patojenik ve muhtemel patojenik MUTYH geni varyantı tespit edilen hastaları ve ilişkili olabilecek kanserleri değerlendirmektir. Atatürk Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne (ATAGEN) 01 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında çeşitli kanser tanıları ile başvuran 733 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Illumina MiSeq platformunda; yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile 71 gen içeren Ailesel Kanser Paneli çalışılmıştır. Diğer genlerdeki varyantların durumuna bakılmaksızın sadece MUTYH geninde patojenik ve muhtemel patojenik varyantı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada 40 hastada (%5,45) 43 patojenik ve 1 muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. Diğer hastaların MUTYH geninde patojenik veya muhtemel patojenik varyant tespit edilmemiştir. Varyant tespit edilen hastalardan 22'si (%55) kolorektal kanser veya multiple polipozis tanılı, 8 tanesi (%20) meme kanseri tanılı, diğerlerinin ise çeşitli kanser tanıları mevcuttur. Kolorektal kanser ve multiple polipozisi olan tüm hastalar içinde MUTYH pozitiflik oranı %12,3 iken meme kanserinde bu oran %4,27 olarak tespit edilmiştir. En sık tespit edilen varyantlar; NM_001048171.2: c.800C>T, p.P267L (%55) ve NM_001048171.2: c.1353_1355delGGA, p.E452del (%20) olmuştur. Bu çalışmada germline patojenik MUTYH geni varyantlarının çeşitli kanserlerle ilişkili olabileceği görülmüştür. MUTYH geni varyantları, tedavi hedefi olma potansiyeli taşıyabilir. Daha kapsamlı çalışmalarla MUTYH-kanser ilişkisi araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: MUTYH, NGS, panel test, kanser

(ID-3777) Kanser Dokularında Saptanan Somatik Varyantların Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Sözel Bildiri

Zeynep Özdemir¹, İrem Bilgetekin², Ece Esin³, Öztürk Ateş⁴, Mutlu Doğan⁴, Mehmet Ali Nahit Şendur⁵, Yüksel Ürün⁶, Umut Demirci⁷, Sercan Aksoy⁸, Ömür Berna Çakmak Öksüzöğlü⁹, Nuri Karadurmuş¹⁰, Haktan Bağış Erdem¹, Taha Bahsi¹

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye

2 Lösante Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

3 Bayındır Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

4 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

5 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

6 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

7 Memorial Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

8 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

9 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye,

10 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

Giriş: Kanser, gelişmiş ülkelerde kalp hastalığından sonra ikinci en yaygın ölüm nedeni olmaya devam ediyor. Moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi ile geleneksel kemoterapi rejimleri yerini kişiye özel hedefe yönelik tedavilere bırakmaya başladı. Bu amaçla tıbbi genetik laboratuvarlarında tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA veya RNA kullanılarak elde edilen yeni nesil dizileme sonuçları; gösterdiği hastaya özel karmaşık moleküler yapısı ile tanı, prognoz ve tedavi anlamında yol gösterici olmaktadır. Bu çalışmada amacımız çeşitli kanser olgularında bireysel tedavide öne çıkan terapötik, prognostik ve diagnostik somatik varyantların dağılımını göstermek ve bunun önemini vurgulamaktır. Gereç-Yöntem: 31 Ekim 2022 – 13 Şubat 2023 tarihleri arasında Etlik Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı ve Değerlendirme Merkezine başvuran malign neoplazm tanılı 113 hastanın Formalinle Sabitlenmiş Parafine Gömülü (FFPE) dokularından Yeni Nesil Dizileme ile çalışılmış sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Örnekler, DNA temelli olan Archer® FusionPlex Comprehensive Thyroid and Lung Kit ve Archer® FusionPlex Sarcoma v2 panelleri kullanılarak Illumina NextSeq® 550 ve Illumina NextSeq® 2000 platformlarında dizilenmiştir. Bulgular: 113 hasta içinde 39 (%34) küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 31 (%27) meme kanseri ve 9 (%8) kolon kanseri en sık başvuran tanılardı. 64 (%56) erkek, 49 (%44) kadın hasta vardı. Yaş ortalaması 59(87-6). 49 (%44) hastada onkojenik ya da olası onkojenik somatik varyant saptandı. AMP/ASCO/CAP ve ACMG kılavuzları dikkate alınarak analiz edilen bu varyantların 19'sü TIER I, 32'si TIER II grubuna aitti. 38 tane missense varyant, 11 tane füzyon değişikliği saptandı. 6 hastada birden fazla onkojenik varyant saptandı. En çok değişiklik saptanan gen KRAS (n=23), varyant olarak da c.35G>A (p.Gly12Asp) (n=12) saptandı. Sonuç: Literatürdeki son rehberlere göre kanser olgularının tedavisi, tümörün moleküler özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Tümör DNA ve RNA'sı üzerinde elde edilen bu moleküler profillemeye bilgileri kanser hastalarının klinik yönetimine tanısal veya prognostik bilgi sağlayarak, potansiyel bir tedavi rejimini veya hedefe yönelik tedaviyi tanımlayarak yön verebilir.

Anahtar Kelimeler: kanser, somatik, yeni nesil dizileme

(ID-3666) Kolorektal Adenokanser Olgularında Somatik KRAS Varyantlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Sözel Bildiri

Dilara Aydemir¹, Momen Kanjee¹, Ziya Bulduk¹, Büşra Saruhan¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹,
Abdulgani Tatar¹

1 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Kolorektal kanser (KRK) dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir. KRK genellikle gen mutasyonları, epigenetik değişiklikler ve lokal enflamasyonu takiben on yıl içinde karsinoma dönüşen polip ile başlar. KRK'ların yaklaşık %90'ı histolojik olarak adenokanser tipindedir. KRAS geni, kromozom 12'nin kısa kolunda yer alan bir proto-onkogendir. RAS/MAPK sinyal yolağında yer alan ve hücrel farklılaşmayı, çoğalmayı ve büyümeyi kontrol eden Kras proteinini kodlar. KRAS geni mutasyonları, kolorektal kanserlerde en sık görülen sürücü mutasyonlardan biridir ve aynı zamanda prognostik bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda Ocak 2021-Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi'ne (ATAGEN) başvuran 27 rektum, 76 kolon adenokanser tanılı 103 hasta örneği incelenmiştir. 86 tane formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE), 17 likit biyopsi örneği Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile analiz edilmiştir. NGS Qiagen GeneReader sistemi ile QIAact AIT DNA UMI Panel çalışılmıştır. Panel AKT1, ALK1, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNA11, GNAQ, HRAS, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, NOTCH1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, SMAD4, STK11 olmak üzere toplam 30 geni içermektedir. Çalışmamızda KRAS varyantları, AMP/ASCO/CAP kılavuzuna (Tier 1-4 sistemi) ve American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların 44'ünde (%42,7) KRAS geninde patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. Bu hastalara Tier 1A ilaç önerisi sunulmuştur. Bu hastaların 21'inde KRAS genine ek başka bir gende patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. İkinci en sık saptanan varyantlar PIK3CA geninde tespit edilmiştir. KRAS geninde saptanan varyantların tamamı SNV olup, 1 hastada SNV'ye ek olarak gende amplifikasyon saptanmıştır. 26 hastada (%25,2) paneldeki geriye kalan genlerde patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmıştır. 33 hastada (%32) raporlanabilir bir varyant saptanmamıştır. KRK'da moleküler düzeydeki değişikliklerin saptanması, multidisipliner işbirliği ve hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanımı ile hastalar için en uygun tedavi yönetimini sağlayıp sağ kalımı arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, KRAS, KRK, NGS, Somatik varyant

(ID-3773) Germ-Line RB1 Mutasyonlu 4 Retinoblastoma Olgusu: 4 Yeni Mutasyon

Sözel Bildiri

Sadiye Ekinci¹, Berna Sevim¹, Okan Kurtçu¹, Nüket Yürür Kutlay¹, Nurdan Taçyıldız², Timur Tuncalı¹, Handan Dinçaslan², Sonay İncesoy Özdemir², Ahmet Kaan Gündüz³, Emel Ünal², Hatice Ilgın Ruhi¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bd

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ad

Retinoblastoma tümör baskılayıcı bir gen olan RB1 geninin her iki alelinin de mutasyonlu olduğu retina hücresinden gelişen nadir bir çocukluk çağı kanseridir. Olguların yaklaşık %40'ı herediterdir. Otozomal dominant olarak kalıtılan herediter retinoblastomaya, RB1 genindeki germ-line heterozigot mutasyon yol açmaktadır. Burada retinoblastoma tanısıyla bize başvuran 4 olguyu sunuyoruz. RB1 FISH analizleri normal sonuçlanan bu olgularda RB1 dizi analizinde germ-line mutasyon saptandı. Varsome'da olası patojenik olarak değerlendirilen varyantlar daha önce literatürde bildirilmemiştir. Olgu 1; çocukluk döneminde bilateral retinoblastoma tanısı alan ve 23 yaşında osteosarkoma gelişen hastanın retinoblastoma nedeniyle kaybedilen bir kardeş öyküsü vardı. Yapılan dizi analizinde RB1 geninde c.265-1 G>C değişimi saptandı. İlgi çekici olarak aynı değişim annede de saptandı ancak anne sağlıklıydı. Olgu 2; 6 aylıkken unilateral, unifokal retinoblastoma saptanan olguda yapılan RB1 dizi analizinde de novo c.2083_2084insA (p.M695Nfs*26) değişimi saptandı. Olgu 3; 9 aylıkken bilateral, multifokal retinoblastoma saptanan ve annesinde de bilateral retinoblastoma öyküsü olan olguda RB1 dizi analizinde c.835A>T (p.K279*) değişimi saptandı. Aynı değişim annede de gösterildi. Olgu 4; 5 aylıkken bilateral retinoblastoma tanısı alan olguda RB1 dizi analizinde c.2364_2385del AAGTTTCCTAGTTCACCCTTAC (p.K791G*12) heterozigot değişimi saptandı. Olgunun aile çalışması devam etmektedir. Retinoblastomada olguların geç tanı alması sağ kalım oranlarında azalmaya ve gözün kaybedilmesine neden olduğundan erken tanı konulması son derece önemlidir. Genel olarak aile öyküsü olan ve bilateral retinoblastoma olgularında germ-line mutasyon araştırılması önerilse de unilateral retinoblastoma hastalarında da germ-line mutasyon saptanabilmektedir. Bu nedenle aile öyküsü olan/olmayan, unilateral/bilateral retinoblastomalı tüm olgularda mutasyon analizi yapılması hem hastada gelişebilecek sekonder tümörlerin erken tanınması hem de aile içindeki riskli bireylerin belirlenmesi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastoma, germ-line

• **Poster Bildiriler**

(ID-3537) İmatinib Dirençli Kronik Myeloid Lösemi Hücre Hattına Karşı Gelişen Doğal Öldürücü Hücre Yanıtının Araştırılması

Poster Bildiri

Merve Soğancı¹, Evren Alici², Zeynep Yüce¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

2 Karolinska Enstitüsü

K562 hücre hattı, bir KML hastasından izole edilen ilk insan miyelositik lösemi hücre hattıdır ve KML ile ilgili in-vivo ve in-vitro çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha önce seçici imatinib basıncı altında K562-İr adını verdiğimiz TKI'ye dirençli bir K562 alt klonu elde ettik. K562-İr hücreleri, Bcr-Abl'den bağımsız, yavaş çoğalan, adheran ve monolayer olarak büyüyen hücrelerdir. Elde ettiğimiz verilerde, farklı biyolojik özelliklerin ve fenotipik kaymanın gözlemlendiği bu hücrelerin, TKI stresi altındaki hücrelerin onkojenden bağımsız hale gelmesini sağlayan adaptif bir süreçten geçtikleri görülmektedir. Bu hücreler henüz tanımlanmamış primer TKI direnç mekanizmalarını incelemek için laboratuvarımızda aktif olarak kullanılmaktadır. Doğal öldürücü(NK) hücreleri fenotipik olarak CD56+ CD3- doğuştan gelen bağışıklık hücrelerdir ve hasarlı, enfekte ve transforme hücreleri öldürmek için yönlendirilen lenfositler olarak tanımlanmaktadır. NK hücreleri, hedef hücreler ile doğrudan etkileşime girerek ve granzim içeren sitotoksik granüllerin salınması yoluyla parçalanmalarına yol açan antijenik peptitlerin yokluğunda hücre ölümünü indüklemeye yeteneğine sahiptir. Ayrıca adaptif bağışıklık hücrelerini aktive edebilen sitokinler ve kemokinler salgılamaktadırlar. Bir NK hücresinin aktivasyonu, iletilen her bir sinyal tipinin sayısına ve gücüne bağlı olduğu, aktive edici ve inhibe edici reseptörler aracılığıyla iletilen çeşitli sinyallerin entegrasyonu ile gerçekleşmektedir. NK hücreleri, antikorların ve majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) yokluğunda hedef hücreleri tanıyabilir. Bu, kanser sürveyansında özellikle önemlidir. Çünkü MHC I ekspresyonu olmayan tümör hücreleri, T hücreleri tarafından tespit edilemez ve yok edilemez. NK hücrelerini in vitro olarak aktive etmenin yaygın bir yöntemi, MHC sınıf I'i ifade etmeyen hücre hatlarını birlikte kültürlemektir. En sık kullanılan MHC-negatif hücre hatlarından biri, hücrelerin MHC-I'yi (HLA -A, -B veya -C) hücre zarında eksprese etmediği K562'dir. Spesifik tümörleri hedeflemek için NK hücrelerini aktive etmek, özellikle hematopoetik kanserlerde umut verici bir yaklaşımdır. Son çalışmalar, NK hücre fonksiyonunun KML'de önemli olduğunu göstermiştir. Tanı anındaki NK hücrelerinin sayısında ve işlevinde bozulma, remisyon sırasında normal NK işlevi ve NK hücrelerinin nüksüz sağkalımdaki rolü bildirilmiştir. NK hücre fonksiyonunun inhibisyonu, hastalığın ilerlemesine neden olabilir. Bu çalışmada, K562 ile NK hücresinin co-kültüre edilmesiyle aktivasyon yanıtını incelemeyi amaçladık. TKI dirençli K562-İR alt klonu ile kültürlendiğinde NK yanıtında dikkat çekici sonuçlar elde ettik; K562-İR'lerin, MHC sınıf I moleküllerini yeniden ifade etmeleri nedeniyle, parental K562 hücreleri kadar güçlü bir NK hücre tepkisini aktive etmediklerini gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: kronik myeloid lösemi, doğal öldürücü hücre, ilaç direnci

(ID-3540) Herediter Sferositoz Hastalarında Genotipik Özellikler ve Kliniğe Etkileri

Poster Bildiri

Ceren Alavanda¹, Şenol Demir², Ömer Doğru³, Barış Yılmaz³, Pınar Ata⁴, Ahmet Koç³

1 Tıbbi Genetik Bölümü, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

3 Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

4 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi

GİRİŞ: Herediter sferositoz (HS), kalıtsal hemolitik aneminin sık görülen sebeplerinden biridir. Eritrositlerin hücre zarında bulunan proteinleri kodlayan ANK1, SPTB, SPTA1, EPB42 ve SLC4A1 genlerindeki defektler sonucu bu hücreler sferosit şekli almaya ve anemi, sarılık, splenomegali ve kolelityazis gibi klinik bulgulara yol açmaktadır. Tam kan sayımında MCHC değerinin 36 üzerinde olması herediter sferositoz tanısını düşündürmelidir. SPTA1 ve EPB42 genleri otozomal resesif HS ile, ANK1 geni hem otozomal dominant hem otozomal resesif HS ile, SPTB ve SLC4A1 genleri otozomal dominant HS ile ilişkilidir. **AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı HS nedeniyle Marmara Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne konsülte edilen hastaların genotipik özelliklerinin retrospektif incelenmesidir. **YÖNTEM:** Hastaların klinik bulguları, aile öyküleri ve hematolojik parametreleri değerlendirildi. Klinik olarak HS düşünülen 25 hastanın periferik kanından DNA izolasyonu sonrası ANK1 (NM_000037), SPTB (NM_000347), SPTA1 (NM_003126), EPB42 (NM_000119) ve SLC4A1 (NM_000342) genlerinin tüm ekzon ve ekzon-intron bağlantı yerleri yeni nesil dizileme yöntemi ile dizilendi. **BULGULAR:** Yirmi beş hastanın 11'i kadın, 14'ü erkek idi. Hastaların hepsi pediatrik yaş grubundandı. Beş hastada klinik olarak anlamlı varyant saptanmadı. İki hastada EPB42 geninde heterozigot varyant saptandı. EPB42 genine yönelik kopya sayısı varyasyonu (CNV) analizinde de anlamlı varyant saptanmaması üzerine bu iki hasta taşıyıcı olarak değerlendirildi. SPTA1 geni dizi analizinde yine iki hastada heterozigot varyant saptanarak taşıyıcı olarak değerlendirildiler. Bir hastada ise SPTA1 genindeki heterozigot tek nükleotid değişikliğine ek olarak CNV analizinde ekzon 2-52 heterozigot delesyonu da saptandı. ANK1 geninde 2 patojenik ve 1 klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyant saptandı. Patojenik olarak değerlendirilen iki varyant da truncating ve novel varyant idi. SLC4A1 geninde 2 patojenik novel varyant saptandı. Bunlardan biri novel biri tanımlı varyant idi. Hastalarda en sık varyant saptanan gen SPTB geni idi. Bu gende 10 varyant saptandı. Bunlardan 4'ü VUS, 6'sı patojenik olarak değerlendirildi. VUS varyantların hepsi tanımlı varyantlar iken patojenik varyantların 2'si tanımlı, 4'ü novel varyant idi. Yine bu gende saptanan 6 varyant truncating, 4 varyant non-truncating idi. **SONUÇ:** Çalışmamızda HS ön tanı hastaların genotipik özellikleri incelenmiş ve 12 novel varyant literatüre kazandırılmıştır. Çalışmamız Türk HS hastalarının genotipik özelliklerinin sunulduğu ilk çalışma olması nedeniyle literatüre önemli katkı sağlayacaktır. Ayrıca HS ilişkili genlerde kopya sayısı değişikliklerinin de değerlendirilmesinin önemi gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: herediter sferositoz, ANK1, SPTB, SPTA1, EPB42, SLC4A1

(ID-3814) Novel BRCA2 Geni Varyanti: İki Ayri Kanser Vakasında Missense Splice Bölge Değişimi

Poster Bildiri

Betül Okur Altındaş¹, Levent Şimşek², Ahmet Burak Arslan¹, **Mahmut Selman Yıldırım**¹

1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

2 Tıbbi Genetik Bölümü, Dahili Tıp Bilimleri, Konya Şehir Hastanesi

BRCA2 geni, çeşitli kanserlerin patogeneğinde yer alan önemli bir tümör-baskılayıcı gendir. DNA'daki çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyon ile tamiri başta olmak üzere; DNA hasarına cevap, transkripsiyonun ve hücre siklusunun düzenlenmesi gibi pek çok hücre içi süreçte görev almaktadır. Bu gende işlev kaybı oluşturan değişimler; herediter meme over kanseri sendromunun yanı sıra pankreas kanseri, melanom, lenfoma, akciğer kanseri, mide ve kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Burada, iki ayrı hastada tespit ettiğimiz novel bir BRCA2 geni varyantını sunuyoruz. İlk hastamız, bilateral meme kanseri ön tanısıyla araştırılan 30 yaşındaki bir kadın hastaydı. Herediter meme-over kanseri açısından değerlendirilmek üzere Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilmişti. Yapılan yeni nesil dizi analizinde, BRCA2 geninde splice bölgede bulunan bir missense değişim izlendi(ENST00000544455.1, c.7435G>C, D2479H). Bu varyant daha önce literatürde ve ClinVar veritabanında bildirilmemişti. Değişim, Sanger dizi analiziyle konfirme edildi. Başvuran ikinci vaka ise 49 yaşında kolon kanseri tanısıyla izlenen bir kadın hastaydı. Annesi de kolon kanseri tanısı almıştı ve bir erkek kardeşi aynı hastalık nedeniyle vefat etmişti. Herediter kanser genlerinin incelendiği yeni nesil dizi analizi gerçekleştirildi. İlk hastadakiyle aynı şekilde BRCA2 geni splice bölge missense değişimi olduğu tespit edildi(ENST00000544455.1, c.7435G>C, D2479H). Varyant, hastanın kendisinde ve aile bireylerinde Sanger sekanslama ile doğrulandı. Bu novel değişim, popülasyon veritabanlarında mevcut değildi. Mutasyonel bir hotspot bölgede yer alıyordu ve in silico öngörü programlarına göre patojenite skoru yüksekti. İkinci vakanın ailesindeki segregasyon, varyant patojenitesi ile uyumlu bulunmuştu. Bu verilere dayanarak tespit ettiğimiz varyantı, ACMG/AMP kriterlerine göre Olası Patojenik olarak değerlendirerek raporladık. Aynı değişimin kısa sürede merkezimizdeki iki ayrı hastada gözlenmesi, bu varyantın hastalıkla ilişkili ve ülkemizde dikkat edilmesi gereken bir varyant olabileceğini düşündürmüştür. Herediter kanserler, toplam kanser vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Saptanan germline varyantların bildirilmesi literatüre katkı sağlamanın yanında hastaların uygun tedaviye daha hızlı ulaşmasına ve kansere yatkınlığı bulunan ailelerin erken tanı almasına olanak verecektir.

Anahtar Kelimeler: BRCA2, NGS, herediter kanser

(ID-3535) Meme Kanseri Hastalarında CYP2D6, BRCA1, BRCA2, TP53, GSTP1 Gen Mutasyonları İle Tamoksifen Direnci Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Poster Bildiri

Tuba Avcılar¹, Tuğba Akın Telli², Esra Arslan Ateş¹, Gözde Girgin Özgümüş¹, Mustafa Ümit Uğurlu³, Mahmut Bahadır Güllüoğlu³, Perran Fulden Yumuk⁴, **Deniz Kıraç**⁵, Gülşah Koç⁶, Ahmet İlter Güney¹

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

2 Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Ad., İstanbul, Türkiye

3 Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ad., İstanbul, Türkiye

4 Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Ad., İstanbul, Türkiye

5 Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ad., İstanbul, Türkiye

6 İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ad., İstanbul, Türkiye

Meme kanseri, kadınlarda teşhis edilen en yaygın kanser türlerinden biridir. Hayatı boyunca her 8 kadından birinde meme kanseri görülme riski bulunmaktadır. Östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde tamoksifen standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu ilaç CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilir. Tamoksifen kullanan bazı hastalarda ilaç beklenildiği kadar eski gösterememektedir. Bu durum tamoksifen direnci olarak tanımlanmaktadır. Tamoksifen direncinin, ilacı metabolize eden enzimi kodlayan gen ya da ilaç etkinliği ile ilişki olabilecek yollarda görev alan çeşitli genlerde meydana gelen varyasyonlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada ER+ meme kanseri hastalarında CYP2D6, BRCA1, BRCA2, TP53, GSTP1 gen varyasyonları ile tamoksifen direnci arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya toplam 43 ER+ meme kanseri hastası dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Adjuvan tamoksifen tedavisine sorunsuz devam eden 15 ER+ meme kanseri hastası tedaviye yanıt veren (responders) gruba; adjuvan tamoksifen tedavisi altında progrese olan veya metastatik meme kanseri nedeni ile herhangi bir seride tamoksifen alırken progresyon geliştirmiş veya adjuvant tamoksifen tedavisinin bitiminden sonra nüks veya metastaz gelişmiş olan 28 ER+ meme kanseri hastası ise tedaviye yanıt vermeyen (non-responders) gruba dahil edildi. Çalışma grupları oluşturulduktan sonra moleküler analizler için hastalardan alınan periferik kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. CYP2D6 *2, *3, *4, *6, *10, *17 allel dağılımları ile GSTP1 genindeki I105V ve A114V varyasyonlarının varlığı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) kullanılarak belirlendi. BRCA1 ve BRCA2 varyasyonları, yeni nesil dizileme yöntemi ile araştırıldı. p53 geninin 5, 6, 7 ve 8. ekzonları PZR-yüksek çözünürlüklü erime ve dizi analizi yöntemleri ile incelendi. Sonuçlar istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Çalışma sonunda, gruplar arasında BRCA1, BRCA2, GSTP1 varyasyonları ve CYP2D6 *2,*3,*4,*10,*17 allelik varyantları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. p53 12383(T>A) ve 12495(G>C) mutasyonları tedaviye yanıt vermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p=0,045 ve p=0,045). Çalışmamız tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarında tamoksifen direnci oluşumu ile CYP2D6, BRCA1, BRCA2, p53 ve GSTP1 varyasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. p53 gen mutasyonları, tamoksifen tedavisine başlamadan önce ilaç direncini tahmin etmek için bir belirteç olarak kullanılabilir. Mekanizmanın daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için bulgularımızın diğer araştırmacılar tarafından da incelenmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, CYP2D6, p53, BRCA1/2, GSTP1, tamoksifen direnci

(ID-3784) Trombositopeni ve Fasiyal Dismorfizm Birlikteliği; Jacobsen Sendromlu İki Olgu

Poster Bildiri

Gülhanım Memiş¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Sinan Akbaş¹, Durmuş Durmaz¹, Gözde Yeşil Sayın¹, Bilge Özsait Selçuk¹, Birsen Karaman¹
1 İstanbul Tıp Fakültesi

Giriş: Jacobsen sendromu (JBS), ilk olarak 1973'te Jacobsen ve arkadaşları tarafından tanımlanan 11q23.3→qter bölgesinin delesyonu ile ilişkili, tipik fasiyal dismorfizm (hipertelorizm, basık burun kökü, aşağı çekik ağız komissürleri, düşük kulaklar), zihinsel yetersizlik ve trombositopeni ile karakterize nadir bir sendromdur. Delesyonun büyüklüğü 7 ila 20 Mb arasında değişmektedir. Fenotipik spektrumun çeşitliliği delesyonun boyutu ve içerdiği genlerle ilişkilidir. Olgularının %85'inde delesyonun de novo oluştuğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile neonatal trombositopeni ve fasiyal dismorfizm birlikteliğinde nadir görülen bir kromozom anomalisinin klinisyenler için farkındalığının artırılmasını amaçladık. Olgu 1: 14 yaş 7 aylık kız olgu; IUGR, neonatal alloimmün trombositopeni, nöromotor gelişim geriliği, büyüme hormonu eksikliği, kardiyak septal defekt ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi. Kranial MR'ında T2 sekansında beyaz cevherde hiperintensite sebebiyle mitokondriyal hastalıklar açısından periferik kan örneğinde çalışılan mitokondriyal genom dizi analizi, kas biyopsi materyalinde çalışılan solunum zinciri enzim kompleks düzeyleri, metabolik hastalıklarla ilişkili NGS paneli normal saptanmıştı. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde dishematopoez bulguları mevcuttu. Karyotip analizinde 11q bölgesinde bir delesyon görüldü. Array-CGH analizinde delesyonun 11q23.3q25 bölgesinde 15.2 Mb büyüklüğünde olduğu gösterildi. Ebeveynlerinde yapılan kromozom analizleri normal sonuçlandı (de novo). Olgu 2: 37 günlük erkek olgu pansitopeni ve fasiyal dismorfizm nedeniyle değerlendirildi. Fizik muayenede frontal bossing, hipertelorizm, basık burun kökü, aşağı çekik ağız komissürleri gibi dismorfik bulgularına ek olarak kriptorşidizm, atriyal septal defekt ile multipl konjenital anomali grubunda değerlendirildi. Kromozom analizinde 11. kromozomun uzun kolunda bir delesyon saptandı. Array-CGH analizinde delesyonun 11q23.3q25 bölgesinde 15.1 Mb büyüklüğünde olduğu görüldü. Parental karyotip analizlerinin normal sonuçlanması ile olgudaki anomalinin de novo oluştuğu sonucuna varıldı. Sonuç: 11q delesyonu saptanan olgularımızda daha önce bildirilen vakalara benzer dismorfik özellikler, neonatal trombositopeni, nöromotor gelişim geriliği, kardiyak ve ürogenital anomaliler, büyüme hormonu eksikliği ve kranial MR'da subkortikal beyaz cevher tutulumu saptandı. Yenidoğan döneminde trombositopeniye eşlik eden hipertelorizm, basık burun kökü, aşağı çekik ağız komissürleri, düşük kulaklar gibi dismorfik bulgular varlığında ayırıcı tanıda JBS düşünülmelidir. Birinci olgumuzda olduğu gibi subkortikal beyaz cevher tutulumu etiyojisinde invaziv girişimler ve yeni nesil dizileme teknikleri ile araştırılan nörometabolik hastalıklardan önce özellikle dismorfizm ve trombositopeni varlığında kromozom anomalilerinin dışlanması önem taşımaktadır. Çalışmamız trombositopeni ile seyreden hematolojik hastalıklarda ileri moleküler analizlerden önce yapılması gereken sitogenetik analizlerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Jacobsen Sendromu, 11q delesyonu, trombositopeni

(ID-3817) FANCG Geninde İlk Kez Homozigot Saptanmış Varyant: Fanconi Anemili Bir Vaka

Poster Bildiri

Sümeyye Şanal¹, Ayşe Gül Zamani¹, Betül Okur Altındaş¹, Makbule Nihan Somuncu¹
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Fanconi anemisi (FA), çocukluk çağında gözlenen, konjenital anomaliler, malignitelere yatkınlık, kromozomal instabilite ile karakterize en sık izlenen kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromudur. FA'deki moleküler mekanizma, hücrelerde DNA tamir yolağındaki homolog rekombinasyon defektleri, alkilleyici ajanlar, radyasyon ve sitotoksik ilaçlar nedeniyle oluşan DNA hasarının tamirinde görev alan protein ve enzimlerin defektine dayanır. İnsidansı 1/100000 canlı doğum olmakla birlikte, prevalansı milyonda 1 ila 5 olarak tahmin edilmektedir. Klinik ve genetik heterojenite gözlenmektedir ve günümüzde 23 adet FA komplementasyon grup genleri tanımlanmıştır. Hastalığın tanısı, DEB veya mitomisin C gibi klastojenik ajanlar ile kromozomal kırık oranlarının artışı veya ilişkilendirilmiş genlerdeki patojenik varyantların gösterilmesi ile konulur. Sıklıkla otozomal resesif; ancak FANCB X'e bağlı, FANCR (RAD51) otozomal dominant kalıtılmaktadır. Bu çalışmada yeni nesil dizileme(NGS) ile moleküler tanısı koyulan FA tanılı bir olgu sunulmuştur. OLGU: 12 yaşında hipogonadizm ön tanılı erkek hasta, genetik etyolojisinin aydınlatılması için Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi. Fizik muayenede; boy kısalığı, mikrosefali, mikroftalmi, hipopigmente makül, cafe-au-lait lekeleri, minör fasial dismorfik bulgular, sağ el başparmakta hipoplazi-radial deviasyon ve mikropenis vardı. Anemnezde hastanın özefagus atrezisi + distal trakeo-özefajial fistül ve gelişimsel kalça displazisi nedeniyle opere olduğu, 3,5 yaşındayken Fanconi anemisi tanısı alarak kız kardeşinden kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldığı öğrenildi. Yapılan incelemelerde, PHENOS (cilt pigmentasyonu, mikrosefali, mikroftalmi, sinir sistemi, işitme kaybı ve kısa boy) akroniminden dördü mevcutken, VACTERL-H (Vertebral, Anal, Kardiyak, Trakeo-özofageal fistül, Özofagus atrezisi, Renal, üst Ekstremiteler ve Hidrosefali) asosiasyon kriterlerini karşılamadığı görüldü. Hastadan cilt biyopsisi alınarak fibroblast kültüründen karyotip analizi ve sonrasında 19 adet FA genlerini içeren (BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, UBE2T, XRCC2) NGS paneli yapıldı. Karyotipi 46,XY idi ve NGS analizinde FANCG geninde (NM_004629.1) c.1379G>A(p.Gly460Asp) homozigot olarak saptanan varyant, American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre 'olası patojenik' olarak değerlendirildi. Güney Afrika'da bir olguda FANCG geninde c.1379G>A(p.Gly460Asp) novel varyantı, c.637_643delTACCGCC patojenik varyantı ile birleşik heterozigot rapor edilmişti. Bulunan varyant, Sanger dizileme ile doğrulandı ve segregasyon analizinde anne-babanın heterozigot olduğu gösterildi. Aileye kapsamlı genetik danışma verildi. SONUÇ: FANCG geninde saptanan bu homozigot değişimin, olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde hastanın hipogonadizm bulgularını açıkladığı, "Fanconi anemisi, komplementasyon grup G (OMIM: 614082)" fenotipiyle uyumlu yeni bir varyant olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Fanconi anemisi, yeni nesil dizileme, FANCG, fenotip

(ID-3533) PIEZO1 İlişkili Dehidrate Herediter Stomasitoz-Herediter Kserositoz: Olgu Sunumu

Poster Bildiri

Esmâ Nur Konur¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Süheyla Ocak², Volkan Karaman¹, Zehra Oya Uyguner¹, Gözde Yeşil Sayın¹

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

2 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Dehidrate herediter stomasitoz (DHS; MIM# 194380) diğer adıyla herediter kserositoz PIEZO1 geni ilişkili otozomal dominant kalıtılan bir hemolitik anemidir. Karakteristik özellikleri; dehidrate eritrositlerin göstergesi olarak artan ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve azalan osmotik frajilite, periferik yaymada stomasitlerin görülmesi ve hafif orta düzeyde hemolizdir. Splenomegali, kolelitiazis, infantil hepatit, sarılık ve hepatosiderosis veya hemosiderozise yol açabilen demir aşırı yükü sık görülen bulgularındandır. Monoallelik fonksiyon kazandırıcı PIEZO1 varyantları klinikle ilişkilendirilmiştir. Bu bildiri de Tüm Ekzom Dizi (TED) analizi ile DHS tanısı alan olgu ve aynı aileden benzer etkilenmiş iki olgunun klinik ve moleküler bulgularının nadir bir hemolitik anemi sendromuna dikkat çekmek için sunulması amaçlanmıştır. Olgu Sunumu: 16 yaş kız olgu hemoglobin, demir ve ferritin yüksekliği; retikülositoz, hepatosplenomegali, indirekt bilirubinemi, kolelitiazis bulgularıyla başvurdu. Olgunun babası hepatosplenomegali, hiperbilirubinemi, hemoglobin yüksekliği, kolelitiazis bulguları ile hemokromatozis tanısı ile izlenmekteydi ve artmış karaciğer kuru demir ağırlığı ile karaciğer biyopsisinde demir pigmenti görülmekteydi. HFE geni dizi analizinde hastalıkla ilişkili varyant saptanmamıştı. Olgunun 26 yaşındaki erkek kardeşinde hepatomegali, kolelitiazis ve babasının babasında sarılık, splenomegali ve kan transfüzyonu gereksinimi öyküsü tariflenmekteydi. Otozomal dominant kalıtımla uyumlu aile öyküsü ve hematolojik bulguları nedeniyle indeks örneğinde çalışılan TED analizinde; PIEZO1 (NM_001142864) geninde ekzon 51'de heterozigot c.7367G>A; p.(Arg2456His) varyantı saptandı. Sanger dizi yöntemi ile doğrulanan varyant, sağlıklı kardeşinde saptanmadı, benzer etkilenmiş babasında ve erkek kardeşinde heterozigot formda gösterildi. Sonuç: DHS; hemosiderozis, hepatosplenomegali, bilirubin yüksekliği gibi hemoliz bulguları olan olgularda MCHC yüksekliği, osmotik frajilitede azalma ve periferik yaymada stomasitler görüldüğünde akla gelmesi gereken nadir hemolitik anemi sendromlarından biridir. Olgularımızda gösterilen PIEZO1 gen varyantı literatürde benzer klinik bulguların gözlendiği olgularda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Hastalığın, hemolitik anemi etiyojisinde yer alan diğer nedenlerle örtüşen bulguları DHS tanısını güçleştirmekte ve genetik tanının önemini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dehidrate herediter stomasitoz, hemolitik anemi, PIEZO1

(ID-3819) Endometrium Kanseri Olguda Novel BRCA2 Varyant Saptanması

Poster Bildiri

Sahra Acir¹, Şevval Toylan Çeker¹, Aydan Mengübaş Erbaş¹, Salih Burak Erarslan¹, Ebru Akçay Aksel¹, Rıdvan Savaş¹, Kamil Utku Bayrak¹, Mehmet Aydemir¹, Selvin Öztürk¹, Gökay Bozkurt¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Endometrial kanser, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserlerden biridir ve insidansı küresel olarak artmaktadır. Gittikçe yaşlanan nüfus bu eğilime katkıda bulursa da artan obezite prevalansı altta yatan ana nedenlerden biridir. BRCA1/2 mutasyonlarının da endometrial kansere yakınlık oluşturduğu bilinmektedir. Menopoz sonrası kanama en sık başvuru şekli olup, erken başvuran çoğu endometrial kanserli olgunun histerektomi ile tedavi edilmesini sağlar. Ancak ilerlemiş hastalığı olanların prognozu kötüdür. Vaka sunumumuz olan 53 yaşındaki olgumuz postmenopozal kanamayla Kadın Hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve yapılan tetkikler sonucu endometrial kanser tanısıyla histerektomi operasyonu geçirmiştir. Olgunun pedigrisi analizinde 53 yaşında meme kanseri tanısı alıp 57 yaşında exitus olan kız kardeşi, 64 yaşında alt dudığında Skuamöz Hücreli Kanseri tanısı alan erkek kardeşi, bağırsaktan polipektomi öyküsü olan kızı, 65 yaşında akciğer kanseri tanısı alan amcası, 52 yaşında over kanseri nedeniyle exitus olan halası tespit edilmiştir. Tarafımıza inceleme ve danışma için yönlendirilen olgunun periferik kanından yapılan genetik analizinde BRCA2 (DNA Repair-Associated Protein) geninde NM_000059.4:c.4498G>T p.(Gly1500Ter) nonsense ACGM kriterlerine göre muhtemel patojenik novel varyant saptanmıştır. Literatüre katkı açısından bu vakayı sunmayı amaçladık. **Metod:** 60 genden oluşan Sophia Genetics - Custom Hereditary Cancer Solution paneli NGS yöntemi ile (Illumina NextSeq) periferik kandan elde edilen DNA materyalinden çalışılmıştır. Biyoinformatik analizi Sophia-DDM-V4 programı aracılığıyla yapıp varyantların yorumlanmasında güncel ACGM (American College of Medical Genetics and Genomics) kılavuzu dikkate alınmıştır. **Bulgular ve Sonuç:** Endometrium kanseri tanılı olgumuzun NGS yöntemi ile yapılan analizinde 13. kromozomdaki BRCA2 geninde NM_000059.4:c.4498G>T p.(Gly1500Ter) nonsense varyantı heterozigot gözlenmiştir. Saptanan bu değişiklik, VarSome ve Franklin veri tabanlarında muhtemel patojenik etkili olduğu bilinen bir mutasyondur ve literatürde daha önce bildirimi yapılmadığı tespit edilmiştir. Olgunun çocukları ve kardeşlerinden segregasyon çalışılması planlanmıştır. Günümüzde kanser vakalarının artışı hastalığın birçok düzeyde yönetilmesi gerektiğini vurgulamakta; bu yönetim sıkı taramadan başlayıp, etkin teşhis ve tedaviye kadar uzanmaktadır. Kanseri genetiği de yönetimin temel bir unsuru haline gelmiştir. Kansere yakınlık genlerini germline taşıyanlarda tarama, takip, profilaktik ve terapötik yaklaşımı şekillendirir. Ek olarak, prognozu ve tedaviye yanıtı değişken hasta alt gruplarının belirlenmesine yardımcı olur. Herediter kanserlerde genetik danışma verilmesiyle risk altında olan diğer akrabalarındaki olası risklerin önlenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Kanseri, BRCA2, Novel Varyant

(ID-3532) İyi Bilinen Bir Fenotipin Nadir Prezantasyonu; Perinatal Lethal Gaucher Hastalığı

Poster Bildiri

Sinan Akbaş¹, Tuğba Kalaycı¹, Tuğba Saraç Sivrikoz², Ayça Dilruba Aslanger¹, Güven Toksoy¹, Zehra Oya Uyguner¹

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

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Gaucher hastalığı (GH), GBA geni tarafından kodlanan glukoserebrosidaz enziminin eksikliği sonucu, dokularda glukozilseramid birikimi ile seyreden otozomal resesif kalıtmımlı bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulgulara göre tip 1-2-3, perinatal letal ve kardiyovasküler form olmak üzere 5 farklı alt tipe ayrılmıştır. Perinatal Lethal Gaucher Hastalığı (PLGH); hepatosplenomegali, pansitopeni, ihtiyozis ve nonimmün hidrops fetalis (NIHF) ile karakterizedir. Eşlik edebilen bulgular arasında artrogripozis ve facial dismorfizm yer almaktadır. Literatürde günümüze kadar yaklaşık 30 olgu bildirilmiştir. Genotip-fenotip ilişkisi net yapılmamakla birlikte rekombinant alleli içeren homozigot veya heterozigot varyantların ağır fenotiple ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bildirimizde prenatal bulguları ile PLGH tanısı alan olgumuzun klinik ve moleküler bulgularının sunulması amaçlanmıştır. Olgu Sunumu: Olgumuz, 32. gestasyonel haftada (GH) perikardiyal efüzyon, kardiyomegali, batında asit, hepatosplenomegali, hidrosel, plasentomegali bulguları ile perinatoloji-genetik konseyinde değerlendirildi. Aile öyküsünde, hepatosplenomegali, kollodion cilt bulguları ile infantil Gaucher düşünülen ve beta glukozidaz enzim eksikliği gösterilerek tanısı kesinleştirilen, 50. gününde sepsis nedeniyle eksitus olan erkek çocuk tariflenmekteydi. Süregelen gebelikteki USG bulguları ve benzer etkilenmiş kardeş öyküsü ile PLGH düşünülerek gebeliğin terminasyonu seçeneği aileye sunuldu, ancak aile gebeliğin devamı kararında olduğunu belirtti. 32+3. GH'da intrauterin fetal ölüm sonrası genetik kliniğinde yapılan muayenesinde hidropik görünüm, fasiyal dismorfizm, tüm vücutta ve yüzde peteşi-purpura, parlak ve gergin cilt, psödokamptodaktili izlendi. Fetal deri örneğinden elde edilen DNA'dan çalışılan GBA (NM_001005741.3) geni dizi analizinde heterozigot c.1049A>G [p.(His350Arg), rs78198234] ve heterozigot c.508C>T [p.(Arg170Cys), rs398123530] yanlış anlamlı varyantları saptandı. Her iki değişim literatürde hastalıkla ilişkili olarak bildirilen patojenik varyantlardı. Segregasyon analizinde c.1049A>G varyantının paternal, c.508C>T varyantının maternal kalıtıldığı gösterilerek saptanan varyantların indekste birleşik heterozigot formda olduğu gösterildi. Sonuç: Prenatal dönemde saptanan NIHF'e eşlik eden hepatosplenomegali durumunda ayırıcı tanıda ilk akla lizozomal depo hastalıkları gelmektedir. Aile öyküsü, postmortem muayenede USG ile saptanamayan kollodion cilt, ihtiyozis, peteşi-purpura ve dismorfik özelliklerin eşlik etmesi durumunda PLGH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. GBA geninin psödogenininin bulunması dizilemede zorluklara yol açarak moleküler tanıya ulaşmayı güçleştirmektedir. Bu nedenle PLGH tanısının klinik olarak doğrulanması oldukça değerlidir. Bu çalışma fetal dönemde genetik hastalık düşünülen olguların tanısında detaylı aile öyküsünün ve postmortem muayenenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Perinatal Letal Gaucher, GBA, psödogen, postmortem muayene

(ID-3821) Tiyopürin Grubu İlaç Toksisitesi İle İlişkili Tpmt Varyantlarının Sıklığının Araştırılması

Poster Bildiri

Mustafa Oğuz Acar¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Sadiye Ekinci¹, Şule Altın¹, Nedime Arzu Vicdan¹, Timur Tuncalı¹, Nüket Yürür Kutlay¹, Hatice İlgin Ruhi¹

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

TPMT geni, tiyopürin grubu ilaçların S-metilasyonunda görevli tiyopürin S-metiltransferaz enzimini kodlar. Tiyopürin grubu ilaçlar arasında 6-merkaptopürin, tioguanin ve azatioprin yer alır. TPMT genindeki fonksiyon kaybına yol açan varyantlar, enzim aktivitesinde azalmaya ve tiyopürin toksisitesine yol açar. Tiyopürin toksisitesi, hastalarda mielosüpresyona neden olabilmektedir. Tiyopürin grubu ilaçlar, otoimmün hastalıkların, inflamatuvar bağırsak hastalığının, akut lenfoblastik lösemisinin tedavisinde ve solid organ transplantasyonu reddinin önlenmesinde kullanılır. Bu çalışmada, 2009-2023 yılları arasında ana bilim dalımıza yönlendirilen 246 hasta incelendi. Hastaların periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA'larda TPMT (NM_000367.5) geni 4., 6. ve 9. ekzonları uygun primer çiftleri kullanılarak PCR ile çoğaltıldı. Fonksiyon kaybına yol açan *2(c.238G>C), *3A(c.460G>A ve c.719A>G), *3B(c.460G>A) ve *3C(c.719A>G) alellerini saptamak için RFLP ve Sanger dizileme yöntemleri kullanıldı. Merkezimize yönlendirilen hastalarda, *2, *3A, *3B, *3C alellerinin sıklıkları sırasıyla %0,8, %2, %0,2 ve %0,8 oranlarında bulundu. Sonuç olarak, 246 hastanın toplamda 19 tanesinde TPMT geninde fonksiyon kaybıyla ilişkili bir alel saptandı. TPMT genindeki bu varyantlar tiyopürin grubu ilaçların kullanımından önce bireylerde bulgu vermediği için tedavi öncesinde genotipleme yapılması hematolojik toksisite riskininin azaltılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: TPMT, Tiyopürin, 6-MP, İlaç Direnci, Farmakogenetik, Kişiselleştirilmiş Tıp, Hassas Tıp

(ID-3531) Multipl Miyelomlu Olgulara Bütüncül Sitogenetik Yaklaşım: Beş Yıllık Hasta Profili ile Retrospektif Bir Çalışma

Poster Bildiri

Gülleyla Kılıç¹, Dicle Ballıkaya¹, Fatma Akar¹, Tuba Akan², Emre Osmanbaşoğlu³, Hakan Kalyon³, Esra Yankuncu¹, Hülya Kayserili¹, Burhan Ferhanoglu⁴

1 Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 Koç Üniversitesi Hastanesi, Klinik Laboratuvar

3 Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji

4 Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Abd

Multipl miyeloma (MM), kromozomal kararsızlık ve sitogenetik anomaliler ile belirgin, heterojen bir klonal plazma hücre malignitesidir. Tanı anında saptanan ve hastalığın seyri sırasında artabilen kromozomal anomalilerin risk sınıflandırılmasındaki prognostik önemi nedeniyle, karyotip ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizleri klinik tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, FISH yönteminin genetik anomalileri saptamadaki duyarlılığı, alınan örnekteki monoklonal plazma hücrelerinin oranına bağlı olduğundan, bu hücreler manyetik ayıklama yöntemi ile zenginleştirildikten sonra FISH analizi yapılması önerilmektedir. MM’da klinik önemi olan ve tedavi algoritmalarını etkileyen başlıca sitogenetik anomaliler, 1q kazanım/amplifikasyonu, 1p, 17p delesyonu ile 4:14, 11:14, 14:16 ve 14:20 translokasyonlarıdır. Bunlardan 17p delesyonu+mutasyonu çok kötü, 1q kazanım/amplifikasyonu, 1p delesyonu, ve 11:14 translokasyonu dışındaki translokasyonlar kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi’ne (KUH-GHDM) Kasım 2017-Aralık 2022 yılları arasında MM klinik ön tanısıyla kemik iliği gönderilen 168 olgunun, CD138 manyetik ayıklama ile zenginleştirilmiş plazma hücrelerine uygulanan interfaz FISH ve kromozom analizi verileri gözden geçirilerek tedavi algoritmalarını etkileyen risk grupları değerlendirildi. Olgulardan 163’üne, 24-72 saatlik kemik iliği hücre kültürlerinden kromozom analizi yapıldı. Üreme olmayan 3 olgu (%1.8) dışında değerlendirilen toplam 160 olgunun %29’unda, anormal karyotip saptandı. Plazma hücreleri zenginleştirilen 168 olguya, interfaz nukleuslarında, 1pq, 13q, 14q, 17p anomalileri ile 4:14, 11:14, 14:16 translokasyonlarını saptamaya yönelik FISH problemlerini (Cytocell) içeren “MM FISH paneli” uygulandı. Bu olguların %49’unda (83/168), plazma hücre konsantrasyonu %0-%20 arasında, geri kalan %51’inde (85/168) ise %20’nin üzerinde idi. Plazma hücre konsantrasyonu %20’nin altında kalan olguların %48’inde hiç anomali saptanmazken, %20’den fazla olan olguların %9’unda anomali görülmedi. Yine plazma hücre konsantrasyonu %20’nin altında kalan olguların %8’inde bir, %10’unda iki, %34’ünde ise üç ve daha fazla anomaliye rastlanırken, %20’den fazla olan olguların, %11’inde bir, %16’ında iki, %64’ünde ise üç ve daha fazla sayıda anomali saptandı. Saptanan anomaliler içinde en sık görülenleri sırasıyla, 13q delesyon/monozomisi (%64), 1q kazanım/1p delesyonu (%44), 14q32 lokusunu ilgilendiren translokasyonlar (%24) ve 17 p delesyonu (%10) idi. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olup, MM’li olguların risk gruplarına göre sınıflandırılmasında sitogenetikte bütüncül yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Kromozom analizi ve FISH, prognozu belirleyen ve tedaviyi yönlendiren birincil genetik testler olsa da, gelecekte, mikroarray ve yeni nesil dizileme gibi yeni yöntemlerden de faydalanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyeloma, CD138 manyetik işaretleme, genetik anomali, FISH, karyotip

(ID-3823) Trizomi 21 Tanılı Bir Yenidoğanda Geçici Anormal Miyelopoez ve GATA1 Geninde İki Somatik Varyant

Poster Bildiri

Elif Sarac¹, Zeynep Canan Özdemir², Efsun Tosumoğlu¹, Oğuz Çilingir¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

Down sendromlu (DS) olgularda miyeloid lösemi (ML-DS) gelişme riski, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde artmıştır. ML-DS, klinik olarak aşık veya sessiz olabilen, geçici anormal miyelopoez (GAM) olarak adlandırılan klonal bir neonatal prelösemik bozukluk sonrası gelişir. Geçici anormal miyelopoez, DS'li bir yenidoğanda periferik kan dolaşımında artmış blast hücreleri olarak tanımlanmaktadır ve herhangi bir minimum blast yüzdesi tanımlanmamıştır. GAM, kromozom 21 için trizomik olan fetal karaciğer hematopoetik hücrelerinin, Xp11.23 bölgesinde yer alan bir hematopoetik transkripsiyon faktörünü kodlayan GATA1 geninin N-terminalinde güdük protein oluşturucu mutasyonlar edinmesi sonucu oluşur. Down sendromlu yenidoğanların yaklaşık %5-10'u GAM tanısı alır. Down sendromlu yenidoğanların bir kısmında ise dolaşımda düşük sayıda blast hücresi ile bir veya daha fazla edinilmiş GATA1 varyantı bulunur ancak klinik ve hematolojik bir bulgu yoktur (sessiz GAM). GAM ve sessiz GAM vakalarının çoğunda, GATA1 mutant klonu, kemoterapiye ihtiyaç duymadan tam ve kalıcı remisyona girer. Bununla birlikte, vakaların %10-20'si, daha sonra yaşamın ilk 5 yılında, persiste eden GATA1 mutant hücrelerinin ek onkojenik mutasyonlar kazanması ile ML-DS geliştirir. Doğum sonrası muayenesinde Trizomi 21 ile uyumlu dismorfizm ve hepatosplenomegali izlenen olgu, tam kan sayımında lökositoz (101.000/uL) ve periferik yaymada yaygın blast hücrelerinin saptanması üzerine geçici myeloproliferatif hastalık tanısı aldı. Karyotip analizi 47,XX,+21 olarak saptanan olgunun tedavi öncesi alınan periferik kanından izole edilen DNA örneğinde çalışılan GATA1 geni (NM_002049.4) dizi analizinde (Nextera XT kiti, Illumina MiSeq platformu) c.158_159insCACCGCTGCAGCTG (p.Ala59ProfsTer83) ve c.84_85insGAATCAG (p.Val32IlefsTer10) varyantları sırasıyla %28 ve %13 allel frekansında saptandı. Her iki değişim patojenik GATA1 varyantlarının en sık görüldüğü 2. ekzonda yer almaktadır. Saptanan p.Ala59ProfsTer83 değişimi bilinen patojenik bir varyanttır; p.Val32IlefsTer10 ise daha önce literatürde bildirilmeyen ve çerçeve kayması yaparak güdük protein oluşumuna neden olması beklenen bir varyanttır. Sitarabin tedavisi ardından klinik ve hematolojik remiyon sonrası alınan periferik kan örneğinde çalışılan GATA1 geni dizi analizi sonucunda iki varyanta da rastlanmayan olgu iki yıldır remiyonda takip edilmektedir. GAM ve ML-DS arasında mutasyon spektrumunda anlamlı bir fark bildirilmemiştir. Doğumdaki GATA1 mutant klonu boyutunun GAM'ın ML-DS'ye dönüşümündeki rolüne ilişkin veriler şu an için yetersizdir. Down sendromlu yenidoğanlarda GATA1 mutasyonlarının prognostik yararlılığını belirlemek; GAM, GATA1 mutasyonları ve müteakip AML gelişimi arasında doğrudan bir karşılaştırma yapmak için geniş prospektif tarama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GATA1 Geçici Anormal Miyelopoez Trizomi 21

(ID-3824) Somatik Dizileme Ile Saptanan Bir Kanser Yatkınlık Sendromu; Li-Fraumeni Örneği

Poster Bildiri

Ayşe Gül Zamani¹, Betül Turan¹, Tuğba Deniz Kurnaz Demir¹, Huriye Sel¹, Emine Göktaş¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş Li-Fraumeni sendromu (LFS), otozomal dominant bir kanser yatkınlık sendromudur. Prevalansı 1:5000'dir. LFS'li ailelerin %70'inde TP53 tümör supresör geninde heterozigot patojenik varyant bulunmaktadır. LFS; beyin, adrenokortikal, kemik, melanom, tiroid, meme, akciğer, genitoüriner ve gastrointestinal sistem kanserleri, yumuşak doku sarkomları, hematolojik maligniteler ile seyredebilir. LFS'li bireylerde 30 yaşına kadar penetrans %50 iken; hayat boyu %70-100 arasındadır. TP53'deki somatik mutasyonlar kanserlerin %50'sinde gözlenir. Bu nedenle LFS ilişkili germ-hattı varyantları, sporadik kanserlerde gözlemlenen somatik değişikliklerle karıştırılabilir. Somatik Yeni Nesil Dizileme (YND) teknolojileri, malignitesi olan ancak TP53 test kriterlerini karşılamayanlarda LFS ilişkili patojenik varyantlarının tanımlanmasını sağlamıştır. Gereç ve Yöntem Bu çalışmada, Meram Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne 2021-2023 arasındaki kanser hastalarının FFPE örnekleri 56 gen içeren YND paneli ile incelenmiştir (Pillar® ONCO/Reveal™ Multi-Cancer Panel; Miniseq Sequencing System, Illumina). Somatik varyantlar AMP-ASCO-CAP 2017; germ-hattı varyantlar ACMG standartlarına göre sınıflandırılmıştır. Dokuda %35'ten yüksek fraksiyonda LFS ilişkili varyant saptandığında somatik-germ hattı ayrımı için, hedef varyant periferik kanda Sanger dizileme ile araştırılmıştır. Veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular Doku ve kandan eş zamanlı YND analizi yapılan 15 hastanın demografik verileri, maligniteleri ve TP53'deki varyantları Tablo 1'dedir. Dokuda kategori 1 varyant saptanan bir kişide varyantın germ hattında olduğu doğrulanmıştır. Tartışma: Tümör dokularının YND ile incelenmesi LFS gibi kanser sendromlarının tanısında yol gösterici olabilir. LFS tanısı alan hastamızın, 2009'da sağ, 2019'da sol memede invaziv duktal karsinom nedeniyle total mastektomi, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü vardı. 2022'de senkron mide ve rektum adenokarsinomu nedeniyle somatik YND ile değerlendirildi. TP53'de saptanan ve DNA-binding domain üzerindeki R282W varyantının germ hattında olduğu ve kanser öyküsü olmayan annesinden (70 yaş) kalıtıldığı doğrulandı. Pedigrinde dayısında (60 yaş) rektum kanseri olan hastanın ailesine tarama önerildi. R282W varyantı TP53'e yeni onkogenik fonksiyonlar kazandırır. LFS'deki fonksiyon kazanımı varyantları (R282, R175, Y220, R248, R273) daha agresif fenotip ile ilişkilendirilmiştir. LFS ilişkili neoplazmlarda fenotipik değişkenlik, TP53 yolağındaki intragenik polimorfizmler, kopya sayısı varyasyonları, telomerik uzunluk farklılıkları ile kısmen açıklanabilmiştir. Somatik dizileme sırasında bulunan insidental germ-hattı varyantlarının sıklığı literatürde %1.4 ila %19 arasında bildirilmiştir. Bu oran TP53'ün incelendiği çalışmamızda %6 (1/15) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kanser hastalarında sıklıkla karşılaşılan TP53 varyantları için somatik germ-hattı ayrımının önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: allel fraksiyonu, germ hattı, somatik, Li-Fraumeni, TP53

(ID-3659) Nadir Bir Varyant: İlave Bir PML-RARA Gen Füzyonu Etkisinin İki Olguda Değerlendirilmesi

Poster Bildiri

Dicle Ballıkaya Aracı¹, Gülleyla Kılıç¹, Hakan Kalyon¹, Tuba Akan¹, Fatma Akar¹, Hülya Kayserili¹, Burhan Ferhanoglu²
1 Koç Üniversitesi Hastanesi
2 Amerikan Hastanesi

Akut miyeloid lösemnin bir alt grubu olan akut promiyelositik lösemi (APL), özgün klinik, morfolojik, immunofenotipik ve sitogenetik bulgularla belirgin bir hematolojik malignitedir. APL'li olguların %70-80'inde, PML/RARA gen füzyonuna yol açan dengeli translokasyon t(15;17) görülür. Kemoterapi ve ATRA tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle, sitogenetik olarak t(15;17)'nin belirlenmesi, tanı ve tedavi etkinliğinin saptanmasında önemlidir. APL'li olgularda nadir rastlanan ikincil bir sitogenetik anomali ise, izoderivatif 17q varyant translokasyonu ider(17q)(q10)t(15;17)'dir. Bu varyant translokasyon sırasında oluşan derivatif 17. kromozomun uzun kolunun izokromozomu, PML/RARA füzyon geninin overekspresyonuna neden olur. Ayrıca varyant translokasyonun, en sık trizomi 8 olmak üzere, delesyon 9q, delesyon 7q, 1, 3 ve 6.kromozom anomalileri ve trizomi 21 gibi diğer sitogenetik anomaliler ile birlikte görüldüğü de bildirilmektedir. Bu çalışmada, karyotipleri 45,X,-Y,ider(17)(q10)t(15;17)(q22;q21) ve 47,XX,+8,t(15;17)(q24;q21), ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21) olan, bir kadın,bir erkek iki olgunun klinik özelliklerini, tanı anında ve sonrasında kemik iliğı örneğinden elde edilen akım sitometri, sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon ve moleküler analiz sonuçları ile uygulanan tedavi protokolleri ve tedaviye yanıtlarını bütüncül bir yaklaşımla sunmayı hedefledik. Varyant translokasyon taşıyan APL'li olgu sayısının artması, nadir rastlanan ilave füzyon geninin prognostik öneminin belirlenmesine katkı sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: APL, AML M3, varyant translokasyon, ider(17q), izokromozom 17, PML/RARA

(ID-3785) Genç Yaş Prezantasyonlu Atipik Bir Kronik Myeloid Lösemi Olgusu

Poster Bildiri

Taha Bahsi¹, Zeynep Özdemir¹, Umut Can Tekbaş¹, Mehmet Sinan Dal², Samet Yaman²,
Haktan Bağış Erdem¹

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji
Kliniği

Giriş: Kronik Myeloid Lösemi (KML), myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile karakterize myeloproliferatif neoplazi grubundan bir hastalık olup, erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. En sık 40-60 yaş arasında görülen KML, oldukça heterojen kliniğe sahiptir. Hastaların yaklaşık %20-50'si asemptomatik olabilir. Semptomatik hastaların büyük çoğunluğunda lökositoz ve splenomegali ön plandadır. Anemi, trombositoz, kilo kaybı, halsizlik daha az sıklıkta görülen semptomlardır. Hastaların yaklaşık %90-95'inde t(9;22) (q34;q11.2) translokasyonu pozitif bulunmaktadır. Olgu: 18 yaş erkek hasta, dış merkezde KML ön tanısı ile Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesine yönlendirildi. Başvurusunda tam kan sayımında izole trombositoz görülen hastada abdomen ultrasonografide splenomegali saptanmadı. Yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi “displazi bulguları gösteren hiperselüler kemik iliği” olarak raporlandı. Hasta ileri tetkik için Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğine yönlendirildi. Hastadan KML kliniği ile ilişkili olan markerları içeren moleküler ve sitogenetik testler çalışıldı. Kemik iliği kromozom analizi ve FISH analizinde t(9;22) pozitif saptandı, p210 IS değeri de 24.5965 bulundu. Hastaya periferik yayma ve genetik test sonuçlarıyla KML tanısı konularak imatinib başlandı. İmatinib tedavisi altında hastadaki trombosit sayısı gerileyerek normal aralığa döndü. Tartışma: Bu olgu, kronik myeloproliferatif hastalıkların atipik başlangıç yaşı ve değişken klinik ile prezente olabileceğine dikkat çekmesi amacıyla sunulmuştur. Hematolojik hastalıklarda tanı koyma sürecinde klinik özelliklerin aydınlatılmasında ve hastaların uygun tedaviye ulaşmasının sağlanmasında genetik değerlendirme oldukça önemli bir basamaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik myeloid lösemi, trombositoz, philedelphia kromozomu

(ID-3786) Olgu Sunumu: Akut Eritroid Lösemide Nadir Bir Translokasyon

Poster Bildiri

Abdullatif Bakır¹, Ezgi Çevik¹, Esmâ Ertürkmen¹, Ahmet Kürşad Güneş², Lale Aydın Kaynar², Haktan Bağış Erdem¹, Taha Bahsi¹

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Akut eritroid lösemi (AEL veya AML M6), eritroid hücrelerin neoplastik proliferasyonu ile karakterize nadir ve kötü prognozlu olarak değerlendirilen bir AML subtipidir. AEL tanısı için kemik iliğinde $\geq 30\%$ proeritroblast olan $> 80\%$ olgunlaşmamış eritroid prekürsör hücreleri bulunmalıdır. Bu bildiri nadir bir translokasyon saptanan AEL tanılı olgu literatüre katkı amacıyla sunulmuştur. Olgu: 33 yaşında erkek hasta pansitopeni nedeniyle kliniğimizde değerlendirildi. Yapılan kemik iliği biyopsisinde eritroblastoid morfolojide eritroid seride artış, flow sitometride de AEL ile uyumlu bulgular görülen hastanın kemik iliği örneği genetik inceleme için laboratuvarımıza yönlendirildi. Sitogenetik analizinde 46,XY, t(3;5)(q21;q31) [20] bulunan hastanın AML-MDS FISH ve PCR panellerinde bulgu saptanmadı. Yüksek riskli grupta değerlendirilen hastaya 3+7 rejiminde remisyon indüksiyon tedavisi başlandı. Tedavinin 28. gününde kemik iliği aspirasyon biyopsisi kontrolünde tam remisyon olarak değerlendirilen hastaya konsolidasyon tedavisi olarak orta doz ARA-C başlandı. Tedaviye yanıtı iyi olan hastaya tam uyumlu erkek kardeşten allojenik KİT planlanıyor. Tartışma ve Sonuç: t(3;5), AML M3 dışında tüm AML subtiplerinde görülebilen nadir bir klonal anomalidir ve en sık AML M6 ile ilişkisi bildirilmiştir. Şimdiye kadar bildirilen çok az sayıda vaka mevcuttur ve prognostik önemi hakkında henüz kesin kanıt yoktur. Literatürde AEL, diğer AML subtiplerine göre TP53 mutasyonlarıyla daha çok, NPM1 ve FLT3 mutasyonlarıyla ise daha az ilişkili olarak gösterilmiştir. Hem 2016 hem 2022 WHO sınıflamasında AML NOS başlığı altında ayrı bir grup olarak değerlendirilen AEL, 2022 International Consensus Classification (ICC) sınıflandırılmasında "TP53 Mutant AML" kategorisine dahil edilmiştir. Hastamızda TP53 Sanger sekanslama yöntemi ile çalışılmış olup değişiklik saptanmamıştır. Sanger sekanslama, myeloid neoplazilerdeki driver mutasyonların tespitinde düşük alel fraksiyonu nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Bu sebeple, tüm myeloid neoplazilerde yapısal varyantların tespitine olanak sağlayan moleküler yöntemlerle tespit edilebilecek ek sitogenetik anomalilerin, klinik heterojenitenin aydınlatılmasında faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut eritroid lösemi, AML, Sitogenetik, TP53

(ID-3787) Oküloektodermal Sendrom: Geniş ve Yeni Klinik Spektrumlu Bir Olgu Sunumu

Poster Bildiri

Sena Çetin¹, Mustafa Güneş¹, Elif Yılmaz Güleç¹, Filiz Özen²

1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi

2 Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Giriş: Oküloektodermal sendrom (OES); başlıca aplazia kutis konjenita, epibulbar dermoidler ve diğer anomaliler ile karakterize nadir bir mozaik RASopatidir. Etkilenen bireylerde Blaschko çizgilerini takip edebilen lineer hiperpigmentasyon, hemanjiyomlar, sinir sistemi tutulumu görülebilir. OES (OMIM:#600268) Ensefalokranio-kütanöz lipomatozun (ECCL) (OMIM:#613001) intrakraniyal anomalileri olmayan daha hafif bir varyantı olarak da değerlendirilir. Olgu: 13 yaşındaki kız olgu; göz anomalisi ve ciltte lekeleri olması nedeni ile başvurdu. Olgumuzda boyun orta hattan sol tarafa yayılıp preauriküler bölgede sonlanan ve sırtta orta hatta bulunan hiperpigmentasyon, bilateral epikantus, sol gözde epibulbar dermoid ve hipertrophia, sol alt ekstremitede hemihipertrofi mevcuttu. Daha öncesinde alopesik olduğu belirtilen bölgelerde hastamızın asıl saç renginden daha açık ve sarıya dönen saçlar çıkmış olduğu görüldü. Persistan anemi nedeni ile eritrosit transfüzyonu planlanırken hipertansif olduğu görülmüştü. Renal arter stenozuna sekonder olduğu tespit edilen hipertansiyon açısından Çocuk Nefroloji takibi mevcuttu. Hastamızın kraniyal MRG sonucunda bir anomali bulunmuyordu. OES ön tanısı ile hastamızın hiperpigmente lezyonlarından alınan doku ve anne-baba-indeks periferik kan örneklerinden Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile Illumina NextSeq® platformunda KRAS geni dizi analizi gerçekleştirdik. Lökosit kökenli DNA örneklerinden herhangi bir varyant saptanmazken Archer Analysis yazılımı kullanılarak c.436G>A; p.Ala146Thr varyantını lezyonlu doku DNA'sında allel frekansı %26.11 oranında tanımladık ve hastamıza OES tanısını koyduk. Tartışma: OES'in karakteristik bulguları olan oküler dermoidler ve kafa derisi lezyonları dahil birçok bulgu diğer RASopatilerde de görülebilir. Olgumuz renal arter stenozu ile OES'in fenotipik çeşitliliğine katkı sağlamaktadır. Malignite gelişim riski ve RAS-hedefli tedavilerin varlığı doğru teşhisin önemini artırmaktadır. KRAS varyantlarının sebep olabileceği bulgular iyi değerlendirilmeli ve moleküler tanı konulduktan sonra ilgili fenotip açısından hastalar takip altına alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Oküloektodermal Sendrom, Mozaik RASopati

(ID-3772) Over Kanserli Bir Olguda Saptanan Novel BRCA-1 Mutasyonu

Poster Bildiri

Selvin Öztürk¹, Ebru Akçay Aksel¹, Aydan Mengübaşı Erbaş¹, Salih Burak Erarslan¹, Kamil Utku Bayrak¹, Rıdvan Savaş¹, Mehmet Aydemir¹, Şevval Toylan Çeker¹, Sahra Acır¹, Gökay Bozkurt¹

1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ: BRCA1/2 genleri DNA tamir mekanizmasında rol oynayan proteinleri kodlayan tümör baskılayıcılar olup herediter meme ve over kanseri sendromuna en sık neden olan genlerdir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar neoplaziden doğrudan sorumlu diğer mutasyonların birikimine yol açmakta ve genomik instabiliteye neden olarak karsinogenez sürecinde rol oynamaktadır. Tüm hücrelerde BRCA1 ve BRCA2 ekspresyonu olmasına karşın bu genlerin mutasyonları başta meme ve over neoplazilerine yatkınlık yaratmakta olup bunun yanı sıra prostat, melanom, pankreas, safra kesesi ve kolon kanseri riskini arttırmaktadır. Genel popülasyonda kadınlarda 70 yaşına kadar meme ve over kanseri gelişme riski sırasıyla %12 ve %1-2 iken; BRCA1 patojenik varyant taşıyanlarda bu riskler %55-72 ve %39-44 olarak değişmektedir. Sporadik tümörlerle karşılaştırıldığında, BRCA1 ilişkili tümörlerin östrojen ve progesteron reseptörü negatif olma ve daha düşük HER2 ekspresyonu gösterme olasılığı yüksektir. Bu nedenle, BRCA1 ilişkili tümörler sıklıkla "triple negatif" meme kanseri kategorisine girmektedir ve daha yüksek histolojik dereceye sahiptir. Over kanseri, germline BRCA1 veya BRCA2 patojenik varyantları bulunan kadınlarda müsinöz veya borderline tümörlerin aksine daha sık yüksek dereceli olan seröz adenokarsinom olarak gözlenmektedir. **OLGU SUNUMU:** 5 yıl önce karın ağrısı ve sağ alt abdomende ele gelen kitle nedeniyle hastaneye başvuran 44 yaşındaki olgumuzda abdomen MR görüntülemesinde sağ adnekte kitle saptandı. TAH+BSO+total omentektomi+peritonektomi+mesane üstü tümör eksizyonu+apendektomi uygulanan hastanın biyopsi sonuçları seröz karsinom (pT3c;TNM)+serviks skuamöz metaplazi+apendiks karsinoid tümörü olarak sonuçlandı. Metastatik over kanseri ile takip ettiğimiz olgu over kanseri tanısından yaklaşık dört yıl sonra memede kitle şikayetiyle başvurdu. Memeden gönderilen biyopsi örneklerinde invaziv duktal karsinom morfolojisinde tümör izlendi. İmmünohistokimyasal olarak ER ile %0, PR ile %0, cerbB2 ile 0 boyanma bulundu. **SONUÇ:** Seröz over ve meme kanseri tanılı olguda BRCA1 geninin 10.ekzonunda bulunan germline BRCA1 NM_007300.4:c.2884G>T (p.Glu962*) nonsense heterozigot varyantı Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) ile saptanmıştır. ClinVar'da tanımlı olmayan bu varyant, Franklin ve Varsome veritabanlarında muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir. ACMG kılavuzunun kriterlerine göre değerlendirildiğinde de muhtemel patojeniktir. Saptanan varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup bu bildirinin literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır. Ayrıca kanser tespit edilen olgularda prognoza yönelik alınabilecek cerrahi ve medikal önlemler, hedefe yönelik tedaviler ile diğer aile bireylerine yapılması gereken taramalar ve genetik danışmanlık verilmesi açısından bu mutasyonların tespiti son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, over kanseri, meme kanseri, NGS

(ID-3574) Tek Merkez Verileri İle HBB Dizi Analizi Sonuçları: Hemoglobin Varyantları ve Beta Talasemi Mutasyonları

Poster Bildiri

Sevval Toyran Çeker¹, Sahra Acır¹, Aydan Mengübaşı Erbaş¹, Salih Burak Eraslan¹, Ebru Akçay Aksel¹, Rıdvan Savaş¹, Kamil Utku Bayrak¹, Mehmet Aydemir¹, Selvin Öztürk¹, Gökay Bozkurt¹

1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Beta talasemi HBB genindeki mutasyonların neden olduğu, hemoglobinin beta zincirlerinin sentezindeki anormallikler ile karakterize, klinik olarak şiddetli anemiden asemptomatik bireylere kadar değişken spektrumda fenotiplerle sonuçlanan genel olarak otozomal resesif kalıtmı bir hemoglobinopatidir. Dünya çapında β -talasemiye neden olan 300'den fazla farklı β -globin gen mutasyonu tanımlanmıştır. Hemoglobin varyantları ise hemoglobin yapısındaki globin zincirlerinin yapısal varyantlarıdır ve klinik tablo değişkendir. Bu çalışmada 08.02.2018 – 21.09.2022 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran veya konsülte edilen HBB gen dizi analizi yapılan 383 olgunun sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Periferik kan örnekleri ABI 3130 Genetic Analyzer cihazı kullanılarak sanger dizilemesi yapılmış olup Seqscape yazılımıyla analiz edilmiştir. Analiz sonucu elde edilen varyantlar Hbvar, IthaNet ve Ensemble veri tabanları kullanılarak tanımlanmıştır. İncelenen 383 periferik kan örneğinin 148'inde beta talasemiye yönelik patojenik varyant tespit edilmiş olup olguların 9'u (%6,08) homozigot, 5'i (%3,38) birleşik heterozigot ve 134'ü (%90,54) ise heterozigot varyant taşımaktadır. Beta talasemiye dair en sık saptanan varyant diğer çalışmalara benzer bir şekilde IVS-I-110 varyantı (%41,22) olup bunu sırasıyla IVS-I-1 (%13,51), IVS-I-6 (%8,11), IVS-II-745 (%6,76), CD 8 -AA (%5,41), CD 44 -G (%5,41%), IVS-II-1(%4,05), HBB: c.-80T>A (T>A) (%2,70), IVS-I-5 (%2,70), CD 49 -GC (%2,03), IVS-I-116 (%1,35) , CD 5 -CT (%1,35), Codon 15 (G->A) (%0,68) , IVS-II-848 (%0,68) , codon 8/9 (+G) (%0,68) , HBB:c.-29G>A (%0,68) , Codons 36/37 -T (%0,68) , Hb Knossos (%0,68) , Codon 41/42 -CTTT , HBB:c.-78A>C (%0,68) varyantları takip etmektedir. Çalışmamızda beta talasemi dışında 8 farklı anormal hemogloblin varyantına rastlanmıştır. En sık rastlanan varyant C.20A>T(HbS) olup 11 olguda heterozigot, 1 olguda HbD Los Angeles varyantı ile birleşik heterozigot taşınmaktadır. Ayrıca heterozigot olarak tespit edilen diğer hemoglobin varyantları; 3 olguda Hb Coughatta, 3 olguda HbD Los Angeles, 3 olguda HbO-Arab, 2 olguda Hb City of Hope, 1 olguda Hb Valletta, 1 olguda Hb Bhubaneswar, 1 olguda HbE Saskatoon şeklindedir. HBB genindeki mutasyon heterojenitesi oldukça fazla olup varyantların kliniğe etkisi değişkendir. Varyantların doğru tanımlanması klinik fenotipin öngörülebilmesi, genetik danışma ve prenatal tanı açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi, HBB, Hemoglobinopati,

**(ID-3804) Kolorektal Kanserli Klasik Familial Adenomatöz Polipozis Sendromu
Nedeni: APC Geni**

Poster Bildiri

Talha Laçın¹, Deniz Esin¹, Zeynal Sütçü¹, Ali Torabi¹, Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioğlu
Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülün Çora¹
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

16 yaş,kadın hasta,tekrarlayan karın ağrıları,kanlı ishal- kabızlık döngüleri,kilo kaybı şikayetleri ile başvurduğu çocuk gastroenteroloji bölümünden familial adenomatöz polipozis tanısıyla genetik inceleme açısından tarafımıza konsülte edildi. Hastaya yapılan kolonoskopide saptanan saplı poliplerden patolojik değerlendirme amaçlı birkaç bölgeden polipektomi yapıldı.Patolojik inceleme sonucunda “Tübüler Adenom, Düşük Dereceli Displazi” saptandı. Hastanın şikayetlerinin devam etmesi,displazi varlığı, APC geninde patojenik varyant varlığı, ailede kolon ca öyküsü olması nedeniyle ameliyatı planlandı.Hastaya laparoskopik total proktokolektomi, ileal J poş-anal anastomoz ve koruyucu ileostomi yapıldı. Retina pigment hipertrofisi açısından göz polikliniğine yönlendirilmiş olan hastanın muayenesinde sağ gözde patoloji bulunmazken, sol göz fundusta pigmentasyon alanları saptandı. FAP, sıklığı 1/10.000 olan, 2. en yaygın kalıtsal kolorektal kanser sendromudur.FAP insidansı, tüm kolorektal kanserlerin %0.5- 1'ini oluşturur. Hastalığın başlangıç yaşına ve kolorektal adenomatöz polip sayısına göre FAP iki sınıfa ayrılır: 1) Klasik FAP.Ortalama tümör gelişme yaşı 39'dur.Hastalarda kolorektal bölgede >100 adenomatöz polip gelişir.Polipler genellikle erken ergenlik döneminde gelişir ve yaşam boyu invaziv karsinoma gelişme riski %100'dür. 2) Attenüe FAP.Ortalama başlangıç yaşı >40'tır.Kolonik adenomların sayısı <100'dür. APC geni,bir tümör baskılayıcı görevi gören APC proteinini kodlar.APC proteini, Wnt sinyal yolunun bir bileşenidir. Wnt sinyal yolağı kanonik ve kanonik olmayan iki farklı yol olarak sınıflandırılır.APC proteini, kanonik (β-katenin bağımlı) Wnt sinyal yolağında fonksiyonel bir role sahiptir.Wnt/β-katenin kaskadı, oldukça korunmuş bir büyüme-kontrol sinyal yolu olarak ortaya çıkmıştır ve morfogenez ve doku homeostazının korunmasına katkıda bulunur .Bu yolun temel öğelerindeki herhangi bir değişiklik hiperaktivasyona yol açar ve kolorektal kanser dahil birçok kanser türünün başlamasına ve ilerlemesine yol açar. Klasik Familial Adenomatöz Polipozis Sendromu otozomal dominant olarak kalıtılır.Kromozom 5q22.2 üzerindeki APC genindeki varyantlardan kaynaklanır. Hastaya FAP tanısına yönelik Yeni Nesil Dizileme ile merkezimizde Kalıtsal Kanser Paneli çalışıldı. Analiz sonucunda APC geninde heterozigot c.3927_3931del (NM_001354895.2) (p.Glu1309AspfsTer4) frameshift varyantı saptandı.Bu varyant in siliko veri tabanlarında patojenik(P) olarak sınıflandırılmıştır. Hastanın babasına ve 2 kız kardeşine yapılan segregasyon analizi sonucunda üç kişide de aynı varyant heterozigot olarak saptandı.Hastanın babasında kolon kanseri öyküsü mevcut olup total proktokolektomi yapılmış.Hastanın 14 yaşında olan kız kardeşinde kolonda polipler mevcut olup takip edilmektedir.8 yaşında olan diğer kız kardeşinde ise henüz bulgu olmayıp yakından takibi yapılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: FAP, APC

(ID-3771) Nörofibromatozis Tip 1 Olgusu – Novel Germline Varyant

Poster Bildiri

Ebru Akçay Aksel¹, Selvin Öztürk¹, Aydan Mengübaşı Erbaş¹, Salih Burak Erarslan¹, Kamil Utku Bayrak¹, Rıdvan Savaş¹, Mehmet Aydemir¹, Şevval Toylan Çeker¹, Sahra Acır¹, Gökay Bozkurt¹

1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ: Nörofibromatozis 1 (NF1), otozomal dominant kalıtım gösteren, café au lait lekeleri, intertriginöz çillenme, kutanöz nörofibrom, lisch nodülleri, öğrenme güçlüğü ve davranış sorunları gibi klinik durumların birlikteliği ile karakterize bir multisistem hastalığıdır. NF1 tanılı kişilerde yaşam boyu benign veya malign tümör geliştirme riski artmıştır. En önemli ölüm sebepleri malignite ve vaskülopati gelişimi olup, NF1’li olguların ortalama yaşam süresi beklentisinin genel popülasyondan yaklaşık 8 yıl daha kısa olduğu hesaplanmaktadır. Hastalarda nörofibromlar dışında en sık karşılaşılan tümörler optik sinir gliomları, malign periferik sinir kılıfı tümörleri ve beyin tümörleridir. Hastalıktan kromozom 17q11.2 bölgesinde bulunan neurofibromin genindeki (NF1) heterozigot varyantlar sorumludur. NF1 geni 58 ekzondan ve 12425 baz çiftinden oluşan oldukça büyük bir gen olup, bugüne kadar NF1 olgularında 1000’den fazla farklı varyant belirlenmiştir. Olgumuzda 49. ekzonda saptanan p.Cys2426Ilefs*7 varyantı literatürde daha önce tanımlanmamış yeni bir muhtemel patojenik varyanttır. **OLGU SUNUMU:** NF1 ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilen 3 yaşındaki erkek olgunun vücudunda 2 tanesi 5 mm’den büyük toplam 17 adet café au lait lekeleri mevcut olup çekilen Kranial MR’da her iki optik sinirde, optik kiazmada ve optik traktuslarda optik gliom ile uyumlu lezyon ve bilateral bazal ganglion lokalizasyonunda nörofibromatozis ile uyumlu T2 flair hiperintens sahalar mevcuttur. Olgunun annesinin fizik muayenesinde de yaygın nörofibromlar, café au lait lekeleri ve aksiler çillenme tespit edilmiştir. Ayrıca olgunun teyzesi ve anneannesinde de nörofibromlar ve café au lait lekeleri bulunduğu öğrenilmiştir. Olgunun annesinde NF1 geni DNA dizi analizinde p.Cys2426Ilefs*7 (c.7274_7275dupAT) heterozigot (NM_001042492.3) varyantı tespit edilmiştir ve olgumuzdan da NF1 geni bilinen varyant analizi çalışıldığında aynı varyant tespit edilmiştir. **SONUÇ:** Olguda ve annesinde bulunan bu değişim analiz edildiğinde ACMG kriterlerine göre PVS1, PM2 kanıtlarını aldığı ve muhtemel patojenik bir değişim olduğu sonucuna varılmıştır. Bulunan bu değişim Franklin ve Varsome veritabanlarında da muhtemel patojenik olarak bildirilmiş olup daha önce literatürde bildirilmemiş yeni bir mutasyondur. NF1 genindeki bu novel mutasyonun tespiti literatüre katkı sağlamasının yanında hem hastalarda sekonder gelişebilecek malignitelerin erken tanı ve tedavisinin sağlanması hem de hasta bireylerin ailelerindeki riskli bireylerin belirlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: NF1, Nörofibromatozis tip 1, DNA dizi analizi, PCR-DNA dizi analizi

(ID-3802) VHL Geninde Patojenik/muhtemel Patojenik Varyant Saptanan Olguların Genotip-Fenotip İlişkisi

Poster Bildiri

Derya Kaya¹, Volkan Sönmez², Mehmet Berkay Akcan², Fatma Sılan²

1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ ve AMAÇ: Tümör baskılanmasında rol oynayan VHL genindeki varyantların neden olduğu Von Hippel-Lindau(VHL) sendromu, hemanjiyoblastom, böbrek ve pankreas kistleri, nöroendokrin tümörler, feokromositoma ve renal hücreli karsinomlar ile karakterizedir. Tip1,2A,2B,2C olmak üzere dört farklı fenotip görülmektedir. Tip1'de feokromasitoma görülme riski düşükken, Tip2C'de yalnızca feokromasitoma görülmektedir. VHL sendromu 36000 canlı doğumda bir görülmektedir. Bu çalışmada ailelerinde multipl kanser öyküsü bulunan ve VHL geninde patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanan 3 hastanın genotip-fenotip ilişkisini bildirmeyi amaçladık. **METOD:** Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemiyle Ailesel kanser panelinde bulunan 61 genin tüm exonic bölgeleri ve exon-intron kavşakları çalışılmıştır. Sonuçlar Qiagen Clinical Insight Interpret ile analiz edilmiştir ve Clinvar, Varsome, Franklin veri tabanları da patojenite tayininde kullanılmıştır. **OLGU-1:** Ailesinde VHL sendromu öyküsü bulunan 40 yaşında sağlıklı kadın olgu polikliniğimize başvurdu. Ailesinde surrenal kanser, böbrek kistleri ve renal kanser olduğu öğrenilen bireylerde dış merkezde saptanan VHL c.335A>G;p.Y112C(NM_000551,4) patojenik varyantı, hastanın kendisinde heterozigot olarak saptandı. **OLGU-2:** 34 yaşında sağlıklı kadın olgu ailesinde multipl kanser öyküsü bulunması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan hastanın anamnezinde babasının babasında pankreas kanseri bulunmaktayken, anne tarafında lösemi, endometrium kanseri, mide kanseri öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanın analizinde VHL geninde heterozigot c.37delG;p.V13*(NM_000551.4) muhtemel patojenik varyantı saptandı. **OLGU-3:** Memede benign kitle ile takipli 66 yaşındaki kadın olgu ablası, ablasının kızı ve teyzesinde meme kanseri öyküsü olması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Ailede başka kanser öyküsü bulunmamaktaydı. Hastada VHL c.379G>A;p.G127R(NM_000551,4) heterozigot muhtemel patojenik varyantı saptandı. **TARTIŞMA:** VHL genindeki germline mutasyonlar OMIM'de renal ve pankreas kanserleri, feokromasitoma, paraganglioma ve hemanjiomalar ile ilişkilendirilmiştir. Polikliniğimize başvuran vakaların kendilerinde kanser öyküsü bulunmamaktaydı. Sadece bir vakanın aile öyküsünde VHL sendromu ve bir vakanın aile öyküsünde izole pankreas kanseri bulunmaktaydı. Bununla birlikte muhtemel patojenik varyant saptanan bir hastanın aile öyküsünde sadece meme kanseri öyküsü bulunmaktaydı. Literatürde meme kanseri olan hastalar bildirilmiş olsa da VHL sendromu ile ilişkisi gösterilmemiştir. Bu varyantın meme kanseri ile ilişkisini netleştirmek için olgumuzun meme kanseri olan akrabalarının analizi planlanmıştır. VHL sendromunda penetrans eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. Genotip-fenotip ilişkisinin ortaya koyulması için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. NGS gibi hızlı uygulanabilen ve geniş kapsamlı yöntemlerin yaygınlaşması VHL gibi ailesel kanser sendromlarının teşhis ve yönetiminde en büyük avantajımız olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, NGS, VHL

**(ID-3800) Akut Myeloid Lösemili Hastada Saptanan Kompleks Karyotip
Çözümlemesinde Genetik Yöntemlerin Birlikte Kullanımı**

Poster Bildiri

Miray Zorluer¹, Büşranur Çavdarlı¹

1 Ankara Şehir Hastanesi

Akut Myeloid Lösemi (AML) prekürsör myeloid hücrelerin proliferasyonunun kontrolsüz biçimde artması ve matürasyonunun engellenmesi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tanısında, sınıflandırılmasında ve tedavi izleminde sitogenetik ve moleküler gibi farklı genetik inceleme yöntemleri kullanılmakta olup bu yöntemler klinisyene tedavi planında, izleminde ve hastanın olası prognozu hakkında yönlendirici olmaktadır. Günümüzde genetik anomaliye bağlı WHO (World Health Organization) sınıflaması kullanılmaktadır. AML ilişkili kromozomal ve moleküler anormallik spektrumu diğer miyeloid neoplazmalarla karşılaştırıldığında daha geniş ve heterojendir. t(8;21), t(15;17) ve inv(16) gibi kromozomal translokasyonlar sıklıkla tespit edilir, ancak AML'den kaynaklanan yüzlerce yaygın olmayan kromozomal aberasyonlar da mevcuttur. Çocuk hematoloji bölümünce 13 aylıkken 1 hafta süren ateş, ishal, beslenme bozukluğu öyküsü sonrası pansitopeni saptanması nedeniyle takipli 2 yaş 1 aylık erkek hasta değerlendirilmiştir. Fizik muayenesinde ve abdomen US görüntülemesinde ise hepatosplenomegalisi mevcut olan hastaya yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda AML ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Kemik iliğinden yapılan kromozom analizi sonucunda kromozom 7, 9 ve 11'i içeren kompleks karyotip saptanmıştır. Ayrıca yapılan AML FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ve moleküler panelinde ise 11. kromozomun q kolundaki KMT2A bölgesinde FISH break apart probu ile bölgenin distaline ait delesyon saptanmışken 9. kromozoma yönelik CDKN2A FISH delesyon probunda ise p kolundaki CDKN2A bölgesinde ikisi daha küçük olmak üzere 3 sinyal izlenmiştir. Bulgular birlikte ele alındığında karyotip analizinde saptanan üçlü translokasyonun 9. kromozomda kırılma bölgesi olarak CDKN2A, 11. kromozomda ise kırılma bölgesinin KMT2A bölgesi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca 11q23'ten q terminale kadar olan bölgenin delesyona uğradığı görülmüştür. Literatür araştırmalarımız sonucunda ise hastanın klinik bulguları, kemik iliğinden yapılan kromozom analizi ve FISH sonucunda t(9;11)(p21;q23) KMT2A/MLLT3 translokasyonu ile uyumlu olan 46,XY,del(11)(q23

→qter),t(7;9;11)(7pter→7q21::?:7qter→7q21::9p21→9qter;11pter→11q23::9p21→9pter)[15] sonucuna ulaşılmış olup AML WHO sınıflamasına göre KMT2A Rearrangement'lı AML olarak değerlendirilmiştir. Bu vaka ile çok çeşitli genetik anomali saptanabilen AML'de uygulanacak tedavi yöntemi ve prognozda önemli rol oynayan genetik değişikliklerin tanınmasında sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler yöntemlerin birbirini tamamlayacak şekilde kullanılması ve literatür araştırması ile daha net tanımlanmasının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi; Kompleks karyotip; Genetik sınıflama

(ID-3790) Ekzom Verilerinin Yeniden Analizinde Saptanan DNAJC21 İlişkili Nadir Görülen Bir Kemik İliği Yetmezliği Sendromu

Poster Bildiri

Durmuş Durmaz¹, Yasin Yılmaz², Volkan Karaman¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Güzde Yeşil Sayın³, Ayşegül Ünüvar², Güven Toksoy³

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

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

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

Kalıtısal Kemik İliği Yetmezliği (KKİY) sendromları, değişken ekstra-hematopoetik bulgularıyla yaşamı tehdit eden hematolojik bozukluklarla karakterizedir. DNAJC21 genindeki biallelik patojenik varyantlar, Fanconi Anemisi, Dyskeratosis Congenita, Diamond Blackfan Anemisi ve özellikle de Shwachman Diamond Sendromu ile benzer semptomları olan Kemik İliği Yetmezliği Sendromu Tip 3 (KKİY-3) ile ilişkilendirilmektedir. Güncel literatürde biallelik patojenik DNAJC21 patojenik varyantları 18 hastada bildirilmiştir. Bu çalışmada; büyüme geriliği, iskelet ve diş anomalileri, eklem hiperelastikiyeti, yüksek miyopi ve dismorfik yüz bulguları ile özellikle trombositopeni ve aneminin belirgin olduğu kemik iliği yetmezliği olan beş yaşındaki bir kız hastanın sunulması amaçlandı. Olgumuz, bir dış merkezde yapılan Tüm Ekzom Dizi (TED) analizi verileri ile pediatrik hematoloji bölümü tarafından yönlendirildi. TED verilerinin kurum-içi iş akışı ile yeniden analizi olguda DNAJC21 geninde (NM_001012339.3) homozigot : c.983+1G>A (rs368148362, donör-splice site) varlığını gösterdi, değişim Sanger dizi ile doğrulandı, anne ve babasının taşıyıcılığı gösterildi. Aynı gen bölgesindeki farklı nükleotit değişimi daha önce kansere eğilimli KKİY ile ilişkilendirilmiştir. RNA dizileme çalışması sonucunda saptanan varyantın DNAJC21 transkriptinde ekzon 7'yi atlattığı kanıtlandı. Bu çalışma ile nadir KKİY sendromunun moleküler ve klinik bulgularına dikkat çekmek istedik. Kesin genetik tanı, doğru genetik danışmanlık için önemli olup hastada gereksiz testler ile tanı süresinin uzamasını önlemekte, hasta yönetimini iyileştirmektedir. RNA dizileme çalışması splice-site varyantlarının tahmin edilen etkilerinin kanıtlanması açısından değerlidir. Ayrıca çalışmamız, dizi teknolojilerindeki ve biyoinformatik araçlardaki gelişmelerin doğal sonucu olan yeni gen ve hastalık ilişkili varyant keşfi ile ekzom verilerinin belirli aralıklarda yeniden analiz edilmesinin tanıya olan katkısını da vurgulamakta, tanı konulamayan vakalarda yeniden analizin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: DNAJC21, Kemik iliği yetmezliği, Splice site, Yeniden analiz

(ID-3798) Nadir Bir Antite Ghosal Hematodiyafizel Displazi Tanılı Olgu

Poster Bildiri

Özge Hacer Demirbilek¹, Ayça D. Aslanger¹, Çağrı Güleç¹, Şifa Şahin², Deniz Ağırbaşlı³,
Aysel Kalaycı Yiğın³, Deniz Tuğcu², Z. Oya Uyguner¹

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

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

Giriş: Ghosal hematodiyafizel displazi (GHDD), steroide duyarlı anemi ve uzun kemiklerde diyafizel tutulumun belirgin olduğu artmış kemik dansitesi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir sendromdur. Literatürde ilk kez Ghosal ve arkadaşları tarafından 1988 yılında belirgin anemi ve radyografik olarak uzun kemik kalınlaşması ile metafiz ve diyafiz displazisi olan beş çocukta tanımlanmıştır. Araşidonik asit kaskadındaki Tromboksan A2 yapımından sorumlu TBXAS1 genindeki biallelik varyantlar ile ilişkilendirilmiştir. Şimdiye kadar bildirilen olguların çoğu Hindistan ve Orta Doğu'dan olup, bu durum ortak gen havuzu ile açıklanabilir. Bildirimizde GHDD tanısı alan olgumuzun klinik ve moleküler bulgularının nadir bir kemik iliği yetersizliğine dikkat çekmek için sunulması amaçlanmıştır. Olgu: Sekiz yaş kız olgu Myelodisplastik Sendrom (MDS) ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda kuru kemik iliği (dry tap) ve daha sonrasında kemik iliği aspirasyon patolojisinde normoselüler, hiperfibrotik kemik iliği, megakaryositer seride displazi, eritroid seride diskaryotik değişiklikler, dishematopoez bulguları ile hiperfibrotik kemik iliği saptanmış olduğu öğrenildi. Hemogloblin elektroforezi, DEB testi, EKO ve batın USG tetkikleri normal olan olgunun enfeksiyon dönemlerinde eritrosit transfüzyon ihtiyacı öyküsü mevcuttu. Olgumuzun incelenen iskelet grafilerinde yaygın hafif skleroz ve hafif diyafizel genişleme olduğu görüldü. Bu açıdan değerlendirilen olguya yapılan klinik ekzom analizinde TBXAS1 geninde (NM_001061.7) daha önce tanımlanmamış c.1435T>C/(p.(Cys479Arg) varyantı homozigot formda saptandı. Klinik bulguları TBXAS1 geni ilişkili GHDD ile uyumlu bulunan olgumuzdaki varyantın doğrulanması ve ailesindeki segregasyonu Sanger dizi analizi ile yapıldı. Bu incelemede varyant olgumuzda homozigot, anne, baba ile sağlıklı kardeşinde heterozigot olarak saptandı. Sonuç: GHDD olguları, hafif miyelofitizik anemiden, eritrosit transfüzyonu gerektiren şiddetli pansitopeniye kadar değişen bozulmuş hematopoez ile başvururlar. Bildirilen olguların çoğunun Hindistan ve Orta Doğu'dan olması nedeniyle coğrafyamızda defektif hematopoez olan ve MDS düşünülen olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Uzun kemik kalınlaşması ile metafiz ve diyafiz displazisi açısından bu olgularda grafilerin değerlendirilmesi kıymetlidir. Olgumuzun klinik bulguları ve TBXAS1'de gösterilen novel varyantın hastalığın kalıtım kalıbı ile uyumlu formda olması GHDD genotip bilgisine katkı sağladığını düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Ghosal hematodiyafizel displazi, TBXAS1

(ID-3638) Klinik Ekzom Dizileme Yapılan 125 Hastada İkincil Bulgularda Saptanan Kanser Yatkınlığı Mutasyonları

Poster Bildiri

Salih Burak Erarşlan¹, Aydan Mengübaşı Erbaş¹, Ebru Akçay¹, Kamil Utku Bayrak¹, Rıdvan Savaş¹, Şevval Toylan Çeker¹, Sahra Acır¹, Mehmet Aydemir¹, Selvin Öztürk¹, Gökay Bozkurt¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Giriş ve Amaç: Genetik biliminin ve genom çalışmalarının hızlı gelişen teknoloji ile eş zamanlı ilerlemesi; karışık klinik durumların çözülmesinde, hedefe ve kişiye yönelik yeni nesil tedaviler ile hastaların-hastalıkların takibinde kritik rol almaktadır. Yeni Nesil Dizileme (YND) tekniği ile hastaların mevcut klinik durumunun kalıtsal temellerini aydınlatmanın yanı sıra henüz klinik olarak semptom vermemiş potansiyel hastalıklar veya mutasyon taşıyıcılığı açısından da bize bilgi vermektedir. Bu amaçla, kliniğimizde klinik ekzom sekanslama (CES) çalışılan olgular değerlendirilip, tesadüfi ikincil bulgular açısından bilgilendirilen ve onamları alınan olguların raporları incelenerek derlenmiştir. **Yöntem:** Çalışmamızda 05.06.2022-22.09.2022 tarihleri arasında kliniğimize başvuran kendisinde ve ailesinde kanser öyküsü bulunmayan 125 hastanın periferik kanından izole edilen DNA örnekleri Sophia Genetics – CES v3 paneli ile çalışılmıştır. Elde edilen varyantlar ACMG (American Collage of Medical Genetics and Genomics) standartlarına göre sınıflandırılmıştır. ACMG v3.1’de yayınlanan “İkincil Bulgular” tablosundaki “Kanser Fenotipi ile İlişkili Genler” başlığı altında bulunan genler (APC, RET, BRCA1, BRCA2, PALB2, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, MAX, TMEM127, BMPR1A, SMAD4, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MEN1, MUTYH, NF2, STK11, PTEN, RB1, TSC1, TSC2, VHL, WT1) değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Sophia DDM (v.5.10.30) programı ile saptanan varyantlar ACMG’nin önerdiği kriterlere göre değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ClinVar, dbSNP, Ensembl, OMIM, HGMD veri tabanları ve Franklin, VarSome, BRCAExchange bilgi sunucuları ile kıyaslanmıştır. **Sonuç:** 125 hastanın 61’inde herhangi bir varyant saptanmazken, 64 hastada toplam 99 farklı varyant saptandı. Bu varyantların 10’u (%10,10) Patojenik, 3’ü (%3,03) Muhtemel Patojenik, 86’sı (%86,87) Klinik Önemi Belirsiz (VUS) olarak değerlendirildi. VUS varyantların klinik değerlendirilmesi hakkında bir konsensüs oluşturulamadığından dolayı değerlendirilmeye ve raporlamaya alınmamıştır. Patojenik varyantlar içerisinde BRCA1, MSH6, RET ve TSC1 genlerinde birer adet, MSH2, BRCA2 ve MUTYH genlerinde ise ikişer adet varyant saptandı. BRCA2’deki varyant novel şeklinde değerlendirildi. Muhtemel Patojenik varyantlar içerisinde BRCA2, MEN1 ve PTEN genlerinde birer adet varyant saptandı. **Tartışma:** Rutin klinik sırasında sıkça kullanılan hastalık ilişkili yeni nesil dizileme panellerinde ikincil bulguların insidental saptanmasının, hastaların tedavi-takip planlanmasında, cerrahi veya medikal müdahale açısından değerlendirilmesinde ve etkilenmiş bireyin ailesinde potansiyel etkilenecek bireyleri tanımlamada kritik rolü vardır. Bu panel serilerinin genişletilmesi kanser yatkınlığı açısından yeni aday genlerin belirlenmesine ve hastalık ilişkili risklerin analizine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, Kanser Yatkınlığı, İkincil Bulgular, Taşıyıcılık Taraması, Ekzom Sekanslama

(ID-3794) Optik Gliom ve Gelişme Geriliği Eşlik Eden Nörofibromatozis Tip 1 Olgusunda Novel NF1 Mutasyonu

Poster Bildiri

Özlem Öz¹

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Nörofibromatozis otozomal dominant kalıtılan, café'-au-lait lekeleri ile karakterize, santral ve periferik sinir sistemi tümörlerinin gelişme riskinin yüksek olduğu bir hastalık olmakla birlikte iskelet anomalileri ve öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi nörodavranışsal bozuklukları içeren geniş nonneoplastik durumları sergileyen genetik bir hastalıktır. En sık görülen tipi Nörofibromatozis tip 1 (NF-1)'dir. NF-1 insidansı dünya genelinde yaklaşık 1/3000'dir. 17q11.2 bölgesinde yer alan Nörofibromatozis tip 1 (NF1) geni, 2818 aminoasit içeren ve tümör supresyonunda rol oynayan nörofibromin adlı proteini kodlar. Nörofibromin onkogen RAS proteininin bir inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Nörofibromin yokluğunda RAS aktivitesi artmakta ve MEK-ERK (MAPK, mitogen activated protein kinase) yolağı ve beraberinde PI3K-Akt-mTOR yolağı indüklenmektedir. Bu yollar aracılığıyla nörofibromin hücre büyüme ve proliferasyonunda negatif regülatuar olarak rol almaktadır. Genin mutasyon veya allel kaybı yoluyla etkisizleştirilmesi, fonksiyon kaybına ve daha sonra hastalıkta görülen birçok farklı tümör tipinin gelişmesine yol açar. Multisistemik bir hastalık olan Nörofibromatozis tip 1 hastalığında hastalar kanser açısından yüksek risk taşır. NF-1'li bireylerin yaşam süresi genelde kısadır. Genel popülasyona kıyasla 40 yaş altı genç bireylerde ölümler daha fazla görülmekte olup, erken ölümün en sık nedeni malign neoplazmlardır. Optik gliomlar çocuklarda santral sinir sistemi tümörleri içerisinde % 3-5 sıklıkla görülür. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi tümörün yerleşimine bağlı olarak görmede azalma, proptozis, şaşılık, nistagmus gibi oftalmolojik bulgular ya da endokrinopati, kognitif disfonksiyonlar, hipotalamik disfonksiyon, hidrosefali gelişimi ile tanı alabilirler. Bu çalışmada, optik gliom ile gelişme geriliği eşlik eden bir olguda daha önce literatürde bildirilmemiş NF1 mutasyonu tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, optik gliom, NF-1, café'-au-lait lekeleri

(ID-3655) Lenfoproliferatif Hastalıklarda Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Nadir Bir Sendrom: RAS İlişkili Otoimmün Lökoproliferatif Hastalık

Poster Bildiri

Behiye Tuğçe Yıldırım¹, Sinan Akbaş¹, Ayça D. Aslanger¹, Volkan Karaman¹, Yasin Yılmaz², Serap Karaman², Birsen Karaman¹, Ayşegül Ünüvar², Ayşe Kılıç³, Zehra Oya Uyguner¹

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

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bd, İstanbul, Türkiye

3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, İstanbul, Türkiye

Giriş: RAS ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD, MIM# 614470); lenfadenopati, splenomegali, otoimmün bulgular (otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, nötropeni) ile karakterizedir. RALD; 12p12.1 lokusunda yer alan KRAS veya 1p13.2 lokusunda yer alan NRAS genlerinin sıklıkla 12 ve 13. kodonlarındaki somatik fonksiyon kazandırıcı mutasyonlardan kaynaklanır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve hematolojik maligniteler için artmış risk mevcuttur. Bu bildiri hepato-splenomegali, bisitopeni, lenfadenopati nedeniyle incelenirken tüm ekzom dizi (TED) analizi ile RALD tanısı alan olgumuzu bu sendromun tanınırlığını artırmak için sunmayı hedefledik. Olgu: Aralarında akraba evliliği olmayan ebeveynlerin üçüncü gebeliğinden olan 4 yaşında erkek olgu; hepato-splenomegali, epistaksis, lenfadenopati, bisitopeni (otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni), pnömونيye bağlı sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü ve kemik iliği biyopsisinde patolojik bulgular (hipersellüler görünüm, myeloid seride belirgin artış, eritroid seride myeloid seriye göre regresyon, megakaryositlerde sayıca azalma) ile değerlendirildi. Lenfoproliferatif sendromlar açısından periferik kan örneğinden izole edilen DNA materyalinden çalışılan TED analizinde KRAS (NM_001369786) geninde c.38G>A (p.(Gly13Asp), rs112445441) değişimi heterozigot olarak saptandı. Sanger dizileme yöntemi ile varyant doğrulandı ve ebeveynlerinde saptanmayarak gonadal mozaizim dışlanamamakla birlikte de novo oluştuğu belirlendi. Literatürde RALD ile ilişkilendirilmiş olan varyantın olgumuzda saptanması tanıyı kesinleştirdi. Tartışma: RALD lenfoproliferasyon ve otoimmün bulgular ile seyreden oldukça nadir bir sendromdur. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 2 yaş, en sık başlangıç bulguları ise sitopeni ve lenfoproliferasyon olarak bildirilmiştir. Ayrıca bildirilmiş olguların tamamına yakınında splenomegali mevcuttur. Bu nedenle erken çocuklukta sitopeni, lenfadenopati, hepato-splenomegali varlığında ayırıcı tanıda RALD düşünülmelidir. Klinik bulguların otoimmün lenfoproliferatif sendromlar ile benzerlik göstermesi ve bu sendromların moleküler etiyojisindeki çeşitlilik TED analizini önceliklendirmektedir. Tanı alan olgular bu sendromda bildirilen artmış hematolojik malignite riski açısından izleme alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: KRAS geni, otoimmünite, sitopeni, hepato-splenomegali, TED analizi

**(ID-3848) Congenital Chromothripsis Including The Critical Region Of 9q21.13
Microdeletion Syndrome**

Poster Bildiri

Neslihan Cinkara¹, Dilara Aydemir¹, ıgdem Yüce Kahraman¹

¹ ¹Department Of Medical Genetics, Ataturk University

A new class of massive chromosomal rearrangements, termed chromothripsis is a biological phenomenon following chromosomal breaks at multiple locations and involves impaired DNA repair. Chromothripsis is known to play a major role in both congenital and cancer diseases. Chromothripsis is associated with many tumor types, especially with brain and bone tumors. A very similar process of chromosome shattering is found for complex chromosome rearrangements in the germline of patients with congenital disorders. Congenital chromothripsis rearrangements often involve reciprocal rearrangements on multiple chromosomes. We report a 4- years-old male with a complex genomic rearrangement of chromosome 9 including the critical region of 9q21.13 microdeletion syndrome detected by Array-CGH. The patient presents with intellectual disability, speech, and motor delay, autistic behavior, and attention deficit besides facial dysmorphism. In this review, we discuss that chromothripsis could be responsible for known 9q21.13 microdeletion syndrome, causing a composite phenotype with additional features.

Anahtar Kelimeler: Chromothripsis, 9q21.13 deletion syndrome, Array-CGH

(ID-3867) Myeloid Neoplazilerin Tanı ve Prognozunun Belirlenmesinde Konvansiyonel Sitogenetik Çalışmaların Önemi: İki Olgu Örneği

Poster Bildiri

Gizem Nur İzgi¹, Tuğrul Elverdi², Deniz Özmen³, Sinem Fırtına¹, Esra Arslan Ateş¹

1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

2 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Abd

3 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Abd

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre myeloid kökenli neoplaziler miyelodisplastik sendromlar (MDS'ler), miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN'ler), MDS/MPN ve akut miyeloid lösemiler olarak ayrılmaktadır. Myeloid kökenli neoplazilerin sınıflandırılması; hücrelerin morfolojik, sitokimyasal, immunofenotipik, genetik ve klinik özelliklerine göre yapılmaktadır. Hücrelerin genetik yeniden düzenlenmelerin değerlendirilmesi sadece sınıflandırmada değil; hastalığın prognozu, rekürrensi ve hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de önemli olduğundan hastalar tanı anında ve takipte sitogenetik ve moleküler yöntemlerle değerlendirilmektedir. Bu çalışmada farklı klinik bulgular ile gelen, kompleks karyotipe sahip iki olgudaki klinik seyir tartışılmıştır. Kronik ÜSYE semptomları ve dişeti kanaması şikayetiyle başvuran, özgeçmişinde özellik bulunmayan 21 yaşında kadın hastanın periferik yaymasında blastların görülmesi üzerine yapılan kemik iliği biyopsi sonucu AML-M0M1 ile uyumlu bulunmuştur. Kemik iliği örneğinden yapılan konvansiyonel sitogenetik analizi sonucu 45,X-X,t(8;21)(q22;q22)[12]/46,XX[5] tespit edilmiştir. Hastanın FLT3 fragman analizinde internal tandem duplikasyon (ITD) saptanmamıştır. Bu sonuçlarla hastaya 3+7 intensif indüksiyon rejimi tedavisi başlanmış ve 28. gün tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için yapılan kemik iliği aspirasyonunda akım sitometrisinde %6-7 oranında blast tespit edilmiştir. Bu durum tam remisyonla uyumlu değildir. İyi prognoz belirteci t(8;21) translokasyonuna sahip olan hastada klasik karyotipleme ile tespit edilen kompleks durum hastanın kötü prognozunu açıklamaktadır. İkinci olgu 65 yaşında sistemik lupus eritomatozus (SLE) ve diyabet tanısıyla takipli erkek hastadır. Hastanın 6 yıl önce mesane kanseri nedeniyle operasyon ve intravezikal BCG tedavisi öyküsü bulunmaktadır. Takiplerinde MCV yüksekliği, trombositopeni, tedaviye rağmen sebat eden akut faz reaktanları olması üzerine kemik iliği örneğinden yapılan konvansiyonel sitogenetik analiz sonucu 47,XY+8,del20(q11.2),add(21)(p11)[11]/47,idem,t(3;6)(q25;27)[3] saptanmıştır. Olgunun FISH analizinde ise Trizomi 8 ve del20q dışında anomali saptanmamıştır. Sonuç SLE ilişkili miyelodisplastik tanısı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinen kompleks karyotip MDS hastalarının %97'sinde, AML hastalarının ise %75'inde görülmektedir. Floresans in situ hibridizasyon (FISH) tekniği hematolojik malignitelere önemli bir belirteç olan translokasyonların belirlenmesinde hızlı ve güvenilir bir yöntem olmakla birlikte konvansiyonel sitogenetik çalışmalar kompleks karyotip varlığının saptanabilmesi nedeniyle hastalığın tanısı ve prognozunun belirlenmesinde halen anahtar rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konvansiyonel sitogenetik analiz, karyotip, MDS, AML

(ID-3860) Gastrik Kanser Hastalarında Mikrosatellite İnstabilite Durumunun Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Poster Bildiri

Büşra Saruhan¹

1 Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik

Gastrik kanser dünyadaki kanserler arasında 5. sırada ve kanser nedenli mortalite sebepleri arasında 4. Sırada yer almaktadır. Gastrik kanser insidansı toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Ortaya çıkan yeni vakaların %50'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde gözlenmektedir. Gastrik kanser bir takım çevresel faktörler ve spesifik genetik değişimlerin ortak sonucu olarak meydana gelmektedir. Total olarak bakıldığında elde edilen daha yüksek hijyen standartları, sebze ve meyve tüketiminin artması ve en önemlisi H.pylori eradikasyonuna bağlı olarak tüm dünyada gastrik kanser insidansı azalma eğilimindedir. Ancak buna rağmen gastrik kanserin önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Gastrik kanserlerin çoğunluğu sporadik olarak ve genellikle 45 yaşın üstündeki kişilerde ortaya çıkmaktadır. Gastrik kanserlerin %10'luk kısmı ise 45 yaş altındaki kişilerde genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Tüm gastrik kanserlerin %1-3'ünü ise herediter diffüz gastrik kanser histolojik alttipi oluşturur. Bu alt tip CDH1 genindeki germline mutasyonlar ile ilişkilidir. Kolorektal, gastrik ve endometrial karsinom hastalarında mikrosatellite instabilite olarak adlandırılan replikasyon hataları bulunmaktadır ve MSI bazı sporadik kanserlerde de gözlenmektedir. Mikrosatellite instabilite durumu hastaların immunoterapi alabilmesi için önemli bir belirteçdir. Çalışmamızda Ocak 2021-Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi'ne (ATAGEN) başvuran 50 gastrik kanser tanılı hasta örneği incelenmiştir. 50 adet formaline-fixed paraffin embedded (FFPE) örneği Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile EasyPgx MSI paneli çalışılmıştır. 46(%92) hastada mikrosatellite stabilite varlığı belirlenmiş, 4(%8) hastada ise mikrosatellite instabilite yüksek oranda belirlenmiştir. Gastrik kanserlerde moleküler düzeydeki değişikliklerin saptanması, multidisipliner iş birliği ve hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanımı ve hala gelişmekte olan immunoterapi ile hastalar için en uygun tedavi yönetimini sağlayıp sağ kalımı artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: MSI, gastrik kanser, immunoterapi

(ID-3856) FANCI Geninde 3 Novel Varyant: Fanconi Anemisi Saptanan 2 Olguda Klinik ve Moleküler Bulgular

Poster Bildiri

Kübra Ates¹, Hatice Saraç¹, Arzu Akyay², İbrahim Tekedereli¹
1 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Fanconi anemisi kemik iliği yetmezliği, fiziksel anomaliler ve malignite gelişimine yatkınlık ile karakterize bir genomik instabilite sendromudur. Görülen anomaliler arasında boy kısalığı, mikrosefali, üst ve/veya alt ekstremitte iskelet anomalileri, görme problemleri, deri pigmentasyonunda anormallik ve genitoüriner trakt anomalileri sayılabilir. DNA tamir yolağında yer alan en az 23 genin Fanconi anemisi kliniğinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında en sık FANCA geninde saptanan patojenik varyantlar görülürken, FANCI geni mutasyonları Fanconi anemili olguların yaklaşık %1'inde gözlenmektedir. Çalışmamızda, nadiren karşılaşılan FANCI geninde saptanan 3 novel varyantın yol açtığı biri birleşik heterozigot olmak üzere 2 Fanconi anemisi tanılı olgunun sunulması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Kemik iliği yetmezliği ve klinik destekleyici bulguları olan 2 olgunun, anamnez, fizik muayene ve pedigrî çizimi değerlendirilmiş ve olgulara yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle panel test çalışılmıştır. BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4 genlerini içeren, QIAGEN tarafından hazırlanan Qiaseq Targeted DNA Paneli kullanılmıştır. **Bulgular:** Olgu 1, 17 yaşında ebeveynleri arasında 2. derece kuzen evliliği bulunan erkekti. 3 yaşından itibaren platelet düşüklüğü mevcut olguda bilateral el baş parmak hipoplazisi, boy kısalığı, parsiyel hipogonadizm saptandı. Aplastik anemi, nötropeni ve biyopside hiposelüler kemik iliği izlenen olguya 17 yaşında kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldı. Sol böbrek atrofisi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hipotiroidi izlendi. Panel test sonucunda FANCI geninde (NM_001113378.2) c.1616G>A (p.G539E) novel, missense, homozigot varyantı saptandı. Olgu 2, 12 yaşında 1. derece kuzen evliliğinden doğan erkekti. İlk olarak 10 yaşında platelet düşüklüğü saptanan olgunun ara ara travma olmaksızın morarma şikayeti mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde trombositopeni, nötropeni ve anemi ile fizik muayenede sınırda boy kısalığı gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyonu belirgin hiposelüler olarak izlenmiş olup KİT planlandı. NGS analizi sonucunda FANCI geninde c.2077G>T (p.E693*) ve c.2108A>G (p.D703G) novel varyantları birleşik heterozigot olarak saptandı. **Sonuç:** Sıklıkla otozomal resesif kalıtım paterni görülen Fanconi anemisinde akraba evliliği oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Olgularda klinik bulgular çeşitlilik göstermekle birlikte kemik iliği yetmezlik bulguları sıklıkla ilk dekatta ve başlangıçta trombositopeni ve lökopeni ile karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojide çok sayıda genin yer aldığı Fanconi anemisi için oluşturulmuş hedefe yönelik panel testler tanıda büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: birleşik heterozigot, FANCI, novel varyant

(ID-3854) 2018-2023 Yılları Arasında Kuzey Kıbrıs'ta Görülen Hematolojik Kanserler

Poster Bildiri

Fatıma Eltayb Mohamadahmad Agee¹, Manal Salah Babiker Alı¹, Huseyin Oncun², Sefik Karanlık², Dilek Kurnaz³, Turgay Ulaş⁴, **Mahmut Cerkez Ergören**¹

1 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad.

2 Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Tanı Laboratuvarı

3 Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği

4 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Ad.

Hematolojik kanserlerin çoğuna kromozomal anormallikler, gen değişikliği ve anormal gen fonksiyonu dahil olmak üzere genetik anomaliler neden olur. Uzun yıllardır, hematolojik malignitelerden mustarip bireylerin düzenli değerlendirmeleri sitogenetik testleri içermektedir. Lenfoma, lösemi veya diğer hematolojik maligniteleri olan çok sayıda birey, klonal kromozomal anormallikler geliştiren malign hücrelere sahiptir. Kromozomların inversiyonunun, translokasyonun ve delesyonun, durumların tanısında ve aslında çeşitli hematolojik malignitelerde prognozun değerlendirilmesindeki önemi, Philadelphia kromozomu olarak bilinen ve çoğunlukla kronik miyeloid lösemi ile ilişkili olan önemli belirteçlerin keşfedilmesinin ardından anlaşılmıştır. (KML). Kromozomlardaki sapmaları ve tekrarlayan kromozomal anomalilerin prognostik önemini açıklığa kavuşturmak için FISH yöntemi daha önce geliştirilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız 2018-2023 yılları arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Tanı Laboratuvarı'na moleküler sitogenetik analiz için başvuran hastaların retrospektif analizini gerçekleştirip Kuzey Kıbrıs için bir kılavuz oluşturmaktır. BVu bağlamda, Yakın Doğu hastanesinden (2021-2022) hematolojik malignitesi olan 43 hastanın bilgilerine ulaşıldı. En sık bildirilen maligniteler; multipl miyelom (%23,2), kronik miyeloid lösemi (%27,9), miyelodisplastik sendrom (%9,3), kronik lenfositik lösemi (%6,9), akut miyeloid lösemi (%6,9), akut lenfositik lösemi (%4,6), Akut promyelositik lösemi (%2,3), Miyeloplastik sendrom (%2,3), Miyeloproliferatif (%2,3). Laboratuvarımız Kuzey Kıbrıs'ta moleküler sitogenetik gerçekleştiren tek merkezdir, bu bağlamda az sayıda olsa bile bu verilerin Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde görülen hematolojik kanserler için bir kılavuz olacağını düşünüyoruz .

Anahtar Kelimeler: Kuzey Kıbrıs, multipl miyelom, kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom, hematolojik malignansiler

(ID-3829) Mozaik Alacalı Anöplöidi Sendromu & Fanconi Anemisinde Örtüşen Bulgular; Bir Olgu Sunumu

Poster Bildiri

Sümevra Özboilat¹, Hatice Mutlu², Şule Altın¹, Elif İnce³, Hatice Iğın Ruhi¹

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 Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Fanconi anemisi (FA), fiziksel anomalilerin eşik edebildiği, kemik iliği yetmezliğine yol açan bir kanser yatkınlık sendromudur. Hastaların yaklaşık %75'inde görülen fiziksel anomaliler arasında; boy kısalığı, mikrosefali, alt/üst ekstremitel malformasyonları, anormal cilt pigmentasyonu ve genitoüriner anomaliler sayılabilir. Günümüze kadar hastalığa yol açan ve büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösteren, FA yolağında görevli 21 gen tanımlanmıştır. FA tanısı; hücrelerin diepoksibütan (DEB)/mitomisinC (MMC) gibi klastojenik ajanlar ile uyarılan hücre kültürü sonrası artmış kromozomal kırıkların gösterilmesi ve/veya moleküler analizler sonucu FANCA genindeki patojenik veya muhtemel patojenik varyantların tanımlanmasıyla konmaktadır. Mozaik alacalı anöplöidi sendromu 2 (MVA2), CEP57 geninin bialelik fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkan; büyüme geriliği, mikrosefali, alt/üst ekstremitelerin rizomelik kısalığı, dismorfik yüz görünümü ve konjenital kalp hastalıklarıyla karakterize; hücresel düzeyde değişen oranlarda trizomi ve monozomilerin görüldüğü son derece nadir bir klinik tablodur. Burada birbiriyle örtüşen klinik özellikleri olan FA ve MVA2 ikili tanısı olan bir olgu sunulacaktır. Anne babası arasında I. kuzen evliliği olan 3 aylık kız hasta; sol ektopik böbrek, ASD, VSD, PDA, anemi, trombositopeni, mikrosefali, mikroftalmi, boy kısalığı, dismorfik yüz özellikleri ve 4 ekstremitede asimetrik kısalık olması nedeniyle Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'mize FA ön tanısı ile yönlendirildi. İncelenen 50 metafazda %308 oranında kırık, 16 metafazda çoklu kırık olduğu görüldü. Konvansiyonel sitogenetik incelemede 34 metafazın 20'si 46,XX iken; 9 metafazda çoklu monozomi, 5 metafazda çoklu trizomi olduğu görülmüştür. Ayrıca, probandın dış merkezde yapılan tüm ekzom sekanslama analizi sonucu FANCA(NM_000135.4):c.3385G>C homozigot değişikliği ve yapılan CNV analizinde (chr11:95829129-95829989)x0 homozigot delesyonu saptanmış olup, bu bölge CEP57 geninin 10. ekzonunu içermektedir. Her iki değişiklik ACMG 2015 ölçütlerine göre muhtemel patojenik olarak değerlendirilmektedir. Olgu klinik bulguları ve yapılan genetik analizler sonucunda FA ve MVA2 tanılarıyla izleme alınmıştır. Probandın anne ve babası her iki varyant için heterozigot olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sunulan olgu oldukça nadir görülen ve kanser yatkınlığıyla ilişkili iki sendromik tablonun birlikte bulunması nedeniyle, örtüşen özelliklere sahip farklı klinik antitelere dikkat çekmek adına sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CEP57, FANCA, MVA2, İkili Tanı, Kanser Yatkınlık

(ID-3844) Miyeloid Neoplazi Tanılı Hastalarda Somatik Varyantların Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi İle Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Poster Bildiri

Sinem Kocagil¹, Neslihan Andıç², Ersin Töret³, İbrahim Eker⁴, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp¹, Oğuz Çilingir¹, Beyhan Durak Aras¹, Sevilhan Artan¹

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

3 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

4 Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Miyeloid neoplaziler, hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanan oldukça heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda miyeloid neoplaziler, Akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendromlar (MDS), miyeloproliferatif hastalıklar (MPH) ve miyelodisplastik/miyeloproliferatif (MDS/MPH) hastalıklar olmak üzere farklı alt başlıklar altında sınıflandırılmaktadır. Klinik, immünofenotipik, morfolojik özellikler dışında son yıllarda yeni nesil dizi analizi teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde moleküler belirteçler de miyeloid neoplazi hastalarının tanı ve sınıflandırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Yöntem: Bu çalışmada farklı miyeloid neoplazi tanılı hastalarda, prognostik, teröpatik ve tanısal hedef olarak tanımlanmış olan genlerin yer aldığı panellerin yeni nesil dizi analizi yöntemiyle değerlendirilmesi sonucunda hastalarda saptanan varyantların retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı. Anabilim dalımıza, Ocak 2021-Ocak 2023 yılları arasında farklı endikasyonlar ile başvuran 47 hastanın periferik kan örneklerinden izole edilen DNA numunelerinde Nanodigimbio - NanoHema Research panelinde yer alan 266 gen, MGI-DNB SEQ G-400 cihazıyla dizilenerek incelenmiştir. Varyant allel frekansı en az %0,1 olan, okuma derinliği en az x1000 olan varyantlar raporlanmıştır. Saptanan somatik varyantlar COSMIC, cBioPortal, OncoKB veritabanıları kullanılarak ve AMP / ASCO / AMP kılavuzu dikkate alınarak Tier 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç: Hastaların endikasyonları değişkenlik göstermekle birlikte YND açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen hasta grupları sırasıyla MDS (%65), AML (%13) ve miyeloproliferatif hastalıklar (%16) ve MDS/MPN (%6) olarak yer almaktadır. Toplamda olguların %29,7'sinde (14/47) hastada Tier 1, 2, 3 olarak sınıflandırılan 27 adet varyant saptanmıştır. Bu varyantların %66'sı (18/27) Tier 1, %11'i (3/27) Tier 2, %22,2'si (6/27) Tier 3 varyantlardır. Hastaların %17'sinde (8/47) en az iki varyant saptanmıştır. En sık JAK2 geninde varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların %64'ü missense, %19'u frameshift, %6'sı nonsense, %3'ü in-frame, %3'ü synonymous, %3'ü splice-site varyantlardır. Klinik takipler sırasında MDS tanılı olgulardan patojenik (Tier 1 ve Tier 2) varyant saptananların %33'ünde (3/10) AML transformasyonu gerçekleşmiştir. Hastalarda saptanan varyantlar genellikle tanısal ve prognostik skorlama açısından önemli varyantlardır; ancak günümüzde yeni nesil dizi analizlerinin somatik varyantların tespitindeki kullanımı ile birlikte hastalık tedavisinde yeni moleküler belirteçler tanımlanmakta ve bireyselleşmiş tedavi hedefleri ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyeloid neoplazi, yeni nesil dizi analizleri, somatik varyant

(ID-3842) The First Turkish Family Reported In RUNX1 Germline Pathogenic Variant Accompanied By Familial Thrombocytopenia, CML, And AML

Poster Bildiri

Senol Demir¹, Fatma Arıkan Geçgel², Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹

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

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

RUNX1 is a transcription factor that is important for hematopoietic differentiation. Familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia (FPDMM) characterized by mild to moderate thrombocytopenia leading to prolonged bleeding time and increased risk of developing Myelodysplastic Syndrome (MDS), Acute Myeloid Leukemia (AML) or T cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL). Herein we evaluated a Turkish family with an index case admitted with thrombocytopenia, easy bruising, and hypermenorrhea whose mother had Chronic Myeloid Leukemia (CML) with a bleeding disorder and whose grandmother died due to a blast crisis of AML. The proband is a 20-year-old female. She was referred to our clinic due to having easy bruising, thrombocytopenia, and hypermenorrhea. At the clinical evaluation, there were ecchymosis areas at both forearm regions and cleft palate. Her laboratory parameters were hemoglobin 11gr/dL, platelets 117 000 cells/microliters, activated prothrombin time (APTT) 28 sc, prothrombin time (PT) 13,4 sc, and international normalized ratio (INR) 1. At the thrombocyte aggregation function analysis, there was a low aggregation amplitude and secretion rate at all the agonist assays. After evaluation of clinical findings of the index case and family histories, DNA was isolated from the peripheral blood of the patient and screened using a custom-designed hemorrhagic malignancy panel (including F8, F9, VWF, ADAMTS13, ITGA2B, ITGB3, GP1BA, GP9, MYH9, ANO6, RUNX1, SLC39A4, SLC30A2, RECQL4, USB1 genes) via next-generation sequencing (NGS). Her mother and brother were screened via the Sanger Sequencing method. Molecular analysis revealed a heterozygote RUNX1 (NM:001001890) c.415C>T (p.Arg139*) variation. This variant was identified as pathogenic in the ClinVar database. The segregation analysis detected her mother was also a carrier of the same RUNX1 pathogenic variation. Herein we presented the first Turkish thrombocytopenia case with germline pathogenic RUNX1 variation that has also affected family members with acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukemia. When bone marrow transplantation is considered, family members must be screened to rule out this type of familial predisposition. Also, we detected cleft palate as a minor clinical finding which might be an effect of RUNX1 germline pathogenic variation. This finding may expand the clinical spectrum of FPDMM.

Anahtar Kelimeler: RUNX1, Germline Variant, Thrombocytopenia FPDMM

(ID-3835) Hematolojik Malignensi Olgularında FLT3-ITD ve FLT3-TKD Mutasyon Sıklığının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Poster Bildiri

Fatma Demir¹, Gülay Güleç Ceylan², Cavidan Nur Semerci Gündüz³

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Eğitim Kliniği

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Eğitim Kliniği / Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, tıbbi Genetik Eğitim Kliniği / Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

Amaç: FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3), tip III reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. FLT3 geni, 13q12 lokusunda yer almaktadır. Yeni tanı konulan akut miyeloid lösemili (AML) hastaların yaklaşık %30'unda FLT3 geninde mutasyon bulunmaktadır. Esas olarak; internal tandem duplikasyon (ITD) mutasyonlarından (~%25) ve FLT3-tirozin kinaz domaini (TKD) (~%5) nokta mutasyonlarından oluşur. FLT3 geninin genomik değişiklikleri otonom reseptör aktivasyonuna, FLT3 sinyal iletim yollarının disregülasyonuna yol açar, miyeloid patogeneze katkıda bulunur. Tedaviye yanıt ve klinik sonuçla bağlantılıdır. Bu çalışmada; lösemi ve lenfoma tanılı hastaların FLT3 geninin ITD ve TKD mutasyon sıklığını ve demografik özelliklerini incelemeyi amaçladık. **Materyal Metod:** Şubat 2019-Şubat 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'nde AML, akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myeloblastik lösemi (KML) ve lenfoma ön tanılı/tanıli 302 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu tarihler arasında; 161 hastada PCR-RFLP yöntemi ile; 141 hastada ise fragman analiz yöntemi ile FLT3'ün en sık görülen iki mutasyonu çalışıldı. **Sonuçlar:** Hastaların 141'i kadın, 161'i erkek; 80'i 18 yaş altı ve 222'si 18 yaş üstü olarak tespit edildi. Toplamda 269 AML ön tanılı/tanıli hastanın 41'inde (%15,24) ve 24 ALL ön tanılı/tanıli hastanın 1'inde (%4,16); 18 yaş altı hastaların 7'sinde (%8,75) ve 18 yaş üstü hastaların ise 35'inde (%15,76) FLT3 geninde mutasyon saptandı. Bu mutasyonların 28'i (%66,6) FLT3-ITD'de, 12'si (%28,5) FLT3-TKD'de tespit edildi. 2 hastada (%4,7) ise hem FLT3-ITD'de, hem de FLT3-TKD'de mutasyon olduğu görüldü. **Tartışma:** FLT3 geni mutasyonları, hem çocuk hem erişkin dönemde AML hastalarında en sık görülen genetik değişiklik olması ve prognostik açıdan klinik olarak oldukça önemlidir. FLT3 mutasyonlarının artmış relaps riski ve azalmış sağ kalım oranı ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hastaların FLT3 inhibitör tedavisine en erken ve uygun şekilde ulaşabilmeleri ve FLT3 mutasyonlarının yüksek frekansının prognoz üzerine olumsuz etkileri olması, FLT3'ü umut verici bir terapötik hedef haline getirir. Özellikle ilk tanı anında FLT3-ITD varlığı hastanın prognozunu belirlemede önemli bir belirteç olup, buna yönelik tedavi protokolleri oluşturulmasında önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, mutasyon, FLT3-ITD, FLT3-TKD

(ID-3834) Meme Kanseri Olgusunda Saptanan Novel BARD1 Varyantı

Poster Bildiri

Rıdvan Savaş¹, Şevval Toylan Çeker¹, Sahra Acır¹, Mehmet Aydemir¹, Selvin Öztürk¹, Aydan Mengübaşı Erbaş¹, Salih Burak Erarslan¹, Ebru Akçay Aksel¹, Kamil Utku Bayrak¹, Zehra Manav Kabayeğit¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: BARD1 DNA hasar yanıtı ve tamiri, hücre döngüsü düzenlenmesi, apoptoz, transkripsiyonun düzenlenmesi gibi birçok süreçte kritik rol üstlenen hem tümör süpresör hem de protoonkogen özelliği gösterebilen bir gen dir. 11 ekzondan oluşmaktadır ve 2q35 bandında lokalizedir. N-terminal bölgede RING-finger domaini, üç Ankyrin (ANK) domaini ve C-terminal bölgede iki BRCT domaininden oluşmaktadır. BRCT domaini DNA hasar kontrolü, DNA tamir mekanizması ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hem RING-finger domain hem de BRCT tekrarları BRCA1-BARD1 kompleksinin onko-süpresör etkisi için önemlidir. BARD1 geninde meydana gelebilecek mutasyonlar meme kanseri başta olmak üzere farklı tipte kanserlere neden olabilmektedir. Kalıtsal meme kanseri olan bireylerin küçük bir yüzdesinde BARD1 mutasyonları tanımlanmıştır. Olgu: 42 yaşındaki olgumuz sağ memede ağrı ve şekil bozukluğu şikayetleriyle genel cerrahi polikliniğine başvurmuştur. Takiplerinde büyüyen lezyona yapılan mamografisinde malignite açısından yüksek kuşku kitle lezyonu görülmesi üzerine sağ memeden tru-cut biyopsi planlanmıştır. Tru-cut biyopsi ile invaziv duktal karsinom tanısı konmuştur. Yöntem: Periferik kandan izole edilen DNA materyalinden 59 geni içeren HCS paneli NGS yöntemi (Illumina NextSeq) ile çalışılmıştır. Biyoinformatik analizi Sophia-DDM-V4 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Varyantların yorumlanmasında ACMG güncel kılavuzu temel alınmıştır. Türk popülasyonu için yeterli genom ve ekzom veri tabanları bulunmadığı için kontrol popülasyonu olarak 1000 genom projesi, dbSNP ve ExAC verileri kullanılmıştır. Sonuç: İmmünohistokimyasal boyamalarda ER %60, PR %20, HER2 negatif tespit edilmesi ve pedigrî analizinde 40 yaşından önce ve 50 yaşından sonra meme kanseri tanısı konan iki halasının olması üzerine herediter kanser paneli çalışılmış olup BARD1 NM_000465.4:c.188T>G (p.Leu63*) nonsense varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu varyant ClinVar'da tanımlı değildir. Franklin ve Varsome veritabanlarında muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir. ACMG kriterlerine göre değerlendirildiğinde PVS1 ve PM2 kanıtlarını almıştır ve muhtemel patojeniktir. Bu çalışma ile aile bireylerine genetik danışmanlık verilmesi, literatüre katkı sağlanması ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: BARD1, herediter meme kanseri, NGS

(ID-3832) Dna Polimeraz Epsilon (POLE) Geninde Varyant Saptanan Hastalarda Genotip Fenotip Korelasyonu

Poster Bildiri

Kübra Müge Çelik¹, Canan Ceylan Köse¹, Koray Tekin¹, Fatma Sılan¹

1 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çanakkale-Türkiye

Giriş POLE geni DNA polimeraz epsilonun katalitik alt birimini kodlar. Enzimatik protein, DNA onarımında ve replikasyonda işlev görür. AACR Projesi GENIE kohortunun verilerine göre POLE, akciğer, kolon, endometrial adenokarsinomlar, kutanöz melanom ve meme invaziv duktal karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Bu vaka serisinde POLE geninde varyant saptanan hastaların verilerini sunarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Yöntem Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemiyle Ailesel kanser panelinde bulunan 61 genin tüm ekzonik bölgeleri ve ekzon-intron kavşakları çalışılmıştır. Sonuçlar Qiagen Clinical Insight Interpret ile analiz edilmiştir ve Clinvar, Varsome, Franklin veri tabanları da patojenite tayininde kullanılmıştır. Olgular POLE dışındaki genlerde patojenik/muhtemel patojenik mutasyonu olmayan hastalar seçilmiştir. 12 hastada aşağıda belirtilen “Klinik önemi bilinmeyen (VUS)” heterozigot varyantlar saptanmıştır. 1-Ailesinde pankreas, akciğer, kolon kanseri, kendisinde endometriyum kanseri öyküsü olan 60 yaş kadın hastada c.5608C>T;p.R1870C(NM_006231.4) 2-Ailesinde mide, meme kanseri öyküsü olan 43 yaş erkek hastada c.2090C>G(p.P697R)(NM_006231.4) 3-Ailesinde kolon, pankreas kanseri öyküsü olan 38 yaş kadın hastada c.2747C>T;p.P916L(NM_006231.4) 4-Ailesinde kolon, meme, akciğer öyküsü olan 26 yaş kadın hastada c.4957T>Gp.F1653V(NM_006231.4) 5-Ailesinde kolon, endometriyum kanseri, liposarkom öyküsü olan 35 yaş erkek hastada c.320C>A;p.A107E(NM_006231.4), c.3332G>A;p.R1111Q(NM_006231.4) 6-Meme duktal karsinoma in situ tanılı 50 yaş erkek hastada c.2459T>C;p.M820T(NM_006231.4) 7-Meme kanseri tanılı 49 yaş kadın hastada c.2018G>A;p.G673D(NM_006231.4) 8-Ailesinde meme, pankreas, mesane, kolon kanseri öyküsü olan 55 yaş erkek hastada c.3512T>A;p.L1171Q(NM_006231.4) 9-Ailesinde meme, mide kanseri öyküsü olan 48 yaş kadın hastada c.431A>G;p.H144R(NM_006231.4) 10-Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan 21 yaş erkek hastada c.154C>T;p.R52W(NM_006231.4) 11-Meme kanseri tanılı 41 yaş kadın hastada c.320C>A;p.A107E(NM_006231.4) 12-Ailesinde meme kanseri öyküsü olan 26 yaş kadın hastada c.407A>T;p.K136I(NM_006231.4) Tartışma POLE gen mutasyonları OMIM veri tabanında kolorektal kansere yatkınlık ile ilişkilendirilmesine rağmen; literatürde farklı kanser tipi ile birlikteliği bildirilmiştir. Bizim hasta serimizde geniş bir kanser fenotipi yelpazesi saptanmıştır. Hastalarımızda MLPA gibi delesyon, duplikasyon analizlerinin ve panel dışındaki genlerdeki varyantları tespit edebilecek WES, CES gibi ileri analizlerin yapılmamış, bazı hastalarda ailedeki primer kanser öyküsü olanların taranamamış olması, varyantların VUS olması gibi sebepler ile POLE geni ile fenotip ilişkisi üzerine ileri çalışmalar yapılması yararlı olacaktır. Daha büyük kohortlar ve farklı kanser türlerini içeren hasta serileri, POLE mutasyonlarının kanser türleri ile arasındaki ilişkiyi açıklaması ve VUS varyantlarının patojenitesini aydınlatmak için yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: POLE, NGS, kanser

(ID-3831) MDS-AML'de İzokromozom 21: Down Sendromu Olmayan Bir Pentazomi Olgusu

Poster Bildiri

Kamil Utku Bayrak¹, Selvin Öztürk¹, Aydan Mengübaş Erbaş¹, Rıdvan Savaş¹, Salih Burak Erarslan¹, Ebru Akçay Aksel¹, Sahra Acır¹, Mehmet Aydemir¹, Şevval Toyran Çeker¹, Gökay Bozkurt¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Giriş: Miyelodisplastik sendrom (MDS), kemik iliğinde kan hücrelerinin anormal gelişimi ile karakterize, kan hücrelerinin olgunlaşması ve farklılaşmasında yer alan genlerin düzenlenmesini etkileyen çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle ortaya çıkabilen bir hastalık grubudur. MDS hastalarının yaklaşık %30'unda kromozom 5 veya 7'de delesyon, %20'sinde Trizomi 8 saptanır. MDS'de sık görülen diğer sitogenetik anormallikler, monozomi 5 veya 7, kompleks karyotip ve 11. kromozomun dahil olduğu translokasyonlardır. Bu anomalilerin sıklığı MDS'nin alt tipine bağlı olarak değişebilir ve AML gelişimi için öncü olabilir. İzokromozomlar translokasyonlar ve delesyonlar gibi diğer kromozomal anomalilere göre daha nadirdir. İzokromozom bir kromozomun kısa ya da uzun kolunun duplikasyonu ve diğer kolun delesyonu şeklinde tanımlanır. AML'de en sık gözlenen izokromozomlar i(17q), i(11q) ve i(21)q'dur ve i(17q) en sık olanıdır. Gereç ve Yöntem: 60 yaşındaki olgumuz nötropeni şikayetiyle hematoloji polikliniğine başvurmuş. Tam kan sayımında Hb: 11 Trombosit: 19.000 Nötrofil: 340 saptanmış. MDS ön tanısıyla kemik iliği biyopsisi yapılmış. Hiposellüler tipteki kemik iliği örneğinde megakaryositlerde displazi, CD34 ve CD117 + %10 blastik hücre görülmüş, RAEB II / AML ayrımı yapılamamış. Takibinde periferik yaymada yaygın blast görülmesi üzerine AML? olarak değerlendirilmiş ve azasitidin başlanmıştır. Bulgular: Olgunun sitogenetik ve moleküler sitogenetik incelemesi sonucunda periferik kandan yapılan karyotip analizinde 20 alan değerlendirildi 47, XY, izokromozom 21q (x2), +21 4 alanda saptandı. Kemik iliğinden yapılan karyotip analizinde 5 alan değerlendirildi 46,XY, izokromozom 21q 1 alanda saptandı. Kreatech ETV6/RUNX1 t(12;21) FISH probuyla yapılan analizde 205 hücre arasında 21q22 RUNX1 lokusuna ait %37.6 oranında pentazomi, %15,6 oranında tetrazomi, %28,8 oranında trizomi saptandı. Sonuç: MDS-AML olgularında izokromozom 21 görülmesi nadir olup down sendromu olmadan pentazomi şeklinde görülen literatürde sadece bir yayın vardır. MDS-AML hastalarında genetik değişikliklerinin saptanması; hastalığın mekanizmasının anlaşılması, tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: MDS, AML, İzokromozom 21q, Pentazomi 21