



16 Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

4-8 Aralık 2024 - Kaya Palazzo Golf Resort, Antalya

BİLDİRİ KİTABI



İÇİNDEKİLER:

	<u>Sayfa</u>
Davet	3
Kurullar	4
Bilimsel Program	5-11
Sözlü Bildiriler	12-219
Poster Bildiriler	220-304

16. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

Değerli Meslektaşlarımız;

Sizleri, Tıbbi Genetik Derneği tarafından **4-8 Aralık 2024** tarihleri arasında Kaya Palazzo Golf Resort, Antalya'da düzenlenecek olan **“16. Uluslararası Katılımlı Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi”**ne davet etmekten mutluluk duyarız.

Sürekli gelişen ve yenilenen tıbbi gelişmelerin genetik bilimi zemininde ilerlemesi ve geleceğin sağlık sistemi ve tıbbi uygulamalarında tıbbi genetik alanının temel rol olacağı gerçeği bizleri bir araya getirerek bilgi paylaşımını ve güncel yaklaşımları değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır.

Kongrenin asıl amacı; yurtiçi ve yurtdışından gelecek olan alanında önemli bilim insanlarıyla katılımcıların tanışma fırsatını bulması, genetik alanında ki yeni endüstriyel gelişmeleri takip etmesi ve meslektaşlarımızın, bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra projelerini sunabilecekleri ortak bir platformda buluşturulmasıdır.

Kıymetli destekleriniz ile zenginleşebilecek bu kongreye katılımınızdan mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla,

Tıbbi Genetik Derneği Yönetim Kurulu

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Doç. Dr. Taha BAHSİ (Başkan)

Prof. Dr. Kadri KARAER (Başkan Yardımcısı)

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN

Doç. Dr. Altuğ KOÇ

Dr. Öğr. Üyesi Şule ALTINER

Uzm. Dr. İbrahim KAPLAN

Uzm. Dr. Abdullah SEZER

4 Aralık 2024 - Çarşamba

Açılış

14:30-15:15

Açış Konuşması
Taha Bahsi

Keynote Lecture I

15:15-16:15

Understanding Intellectual Disability
Han Brunner
Oturum Başkanları: **Mehmet Alikashiöglu, Mehmet Ali Ergün**



16:15-16:45

Kahve Arası

16:45-17:15

Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Taha Bahsi**
FLT3 Pozitif AML Tanı ve Tedavisine Multidisipliner Yaklaşımın
Önemi
Nur Soyer, Emin Karaca



KURSLAR

17:15-18:15

Seminer Salonu 1

Hematogenetik Semineri

Moderatörler:
Abdülgani Tatar,
Ahmet Dursun
Konuşmacılar:
Pınar Ata,
Beyhan Durak Aras

Seminer Salonu 2

Dismorfoloji Semineri

Moderatörler:
Esra Arslan Ateş,
Alper Gezdirci
Konuşmacılar:
Umut Altunoğlu,
Tuğba Kalaycı

Seminer Salonu 3

Mikroarray Semineri

Moderatörler:
Serdar Ceylaner,
Birsen Karaman
Konuşmacılar:
Şule Altınar, Ahmet
Cevdet Ceylan

Seminer Salonu 4

Üreme Genetiği Semineri

Moderatörler:
Esra Tuğ, Hatice
İlgın Ruhi
Konuşmacılar:
Volkan Baltacı,
Akif Ayaz

5 Aralık 2024 - Perşembe

Gen Keşfinden İleri Tedavilere

08:30-09:15

Oturum Başkanları: **Hülya Kayserili, Ferda Perçin**
The Journey of the Kleeftstra Syndrome and the *EHMT1* Gene
Tjitske Kleefstra

09:15-09:30

Sorular ve Katkılar

09:30-10:00

Gene Therapy and Capsid Engineering
Volkan Ergin



10:00-10:30

Kahve Arası

Yeni Teknolojilerin Kliniğe Katkısı

10:30-11:15

Oturum Başkanları: **Munıs Dündar, Esra Arslan Ateş**
The Individual and Global Impact of Copy Number Variants
Alexandre Reymond

11:15-11:30

Sorular ve Katkılar

11:30-12:00

Seçilmiş Sözlü Sunumlar
Moderatörler: **Kadri Karaer, Yusuf Tunca**

12:00-12:30

Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Kanay Yararbaş**
Building Evidence And Confidence in Liquid Biopsy Solutions
Verena Schramm



12:30-13:30

Öğle Yemeği

Prenatal Tanıda Değişen Algoritmalar

13:30-14:00

Oturum Başkanları: **Seher Başaran, Meral Yırlıbeş Karaoğuz**
Perinatolog Gözüyle Yeni Genetik Yaklaşımlar
Özgür Deren

14:00-14:45

The Present and Future of cfDNA in Prenatal Diagnosis
Joris Vermeesch

14:45-15:00

Sorular ve Katkılar

15:00-15:30

Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Ayça Aykut**
Yeni Nesil Sekanslama İle Geleceği Yakalamak
Berk Özyılmaz



15:30-16:00

Kahve Arası

Genetik Tanıdan Halk Sağlığına - Prof. Dr. Sevim Balcı Oturumu

16:00-16:20

Oturum Başkanları: **Selman Yıldırım, Özlem Sezer**
Yeni Tanımlanan Sendromlar
Ayça Dilruba Aslanger

16:20-16:40

Önlenbilir Nadir Hastalıklar
Erhan Parıltay

16:40-17:00

Türkiye Genom Projesi
Türkiye Ulusal Genom ve Biyoinformatik Projesi
Demet Akdeniz Ödemiş - TÜSEB

17:00-17:30

Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Laboratuvar Uygulamaları ve Saha Gerçekleri
İbrahim Karakuş (Sağlık Bakanlığı Teşhis ve Tetkik Hizmetleri Dalre Başkanı)

17.30-18.00

Uydu Sempozyumu

Moderatör: **Altuğ Koç**

Use of Liquid Biopsy in Monitoring Patients With Breast And Solid Cancer

Andrea Boscolo

Study of Residual Measurable Disease Using High-Depth Massive Sequencing Techniques in Patients

With AML Who Have Received an Allogeneic Transplant

Ismael de la Lglesia



Sözlü Sunumlar

18:00-19:15

Salon 1

Sözlü

Sunumlar

Oturum

Başkanları:

**Aslı Subaşıoğlu,
Ümmet Abur**

Salon 2

Sözlü

Sunumlar

Oturum

Başkanları:

**Şebnem Özemri
Sağ, Filiz Özen**

Salon 3

Sözlü

Sunumlar

Oturum

Başkanları:

**Özge Özalp,
Tülay Tos**

Salon 4

Sözlü

Sunumlar

Oturum

Başkanları:

**Evren Gümüş,
Kanay Yasarbaş**

Salon 5

Sözlü

Sunumlar

Oturum

Başkanları:

**Alperhan Çebi,
Ayça Dilruba
Aslanger**

6 Aralık 2024 - Cuma

Yeni Bir Dönem: RNA ile Genomik Anlamlandırma

- 08:30-09:00 Oturum Başkanları: **Kadri Karaer, Ahmet Okay Çağlayan**
RNA Sekanslamada Algoritmalar
Tunahan Çakır
- 09:00-09:45 Clinical Application of Long-Read Whole Genome Sequencing
Hanno Bolz
- 09:45-10:00 Sorular ve Katkılar

10:00-10:30 Kahve Arası

Derin Laboratuvaradan Yapay Zekaya

- 10:30-11:00 Oturum Başkanları: **Oya Uyguner, Haydar Bağış**
Nörojenetik Hastalıkların *in vivo* Modellemesi
Arzu Çelikkuss
- 11:00-11:30 Sağlık Sisteminde Yapay Zeka ve Biyoinformatik
Uğur Bilge

- 11:30-12:00 Seçilmiş Sözlü Sunumlar
Moderatörler: **Fatma Sılan, Gülay Güleç Ceylan**

- 12:00-12:30 Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Uğur Özbek**
Little Falcon: a prospective study to assess the clinical utility of rapid whole genome sequencing in critically ill patients of the Middle East
Ahmad Tayoun



12:30-13:30 Öğle Yemeği

Kişiselleştirilmiş Tıpta Genomik Veri ve Yapay Zeka

- 13:30-14:00 Oturum Başkanları: **Haluk Akın, İlter Güney**
Bireyselleştirilmiş Tıpta Genomik Verinin Kullanımı
Barış Erdoğan
- 14:00-14:45 Gestaltmatcher: How AI Can Assist in Differential Diagnostic and Variant Interpretation
Peter M. Krawitz
- 14:45-15:00 Sorular ve Katkılar

- 15:00-15:30 Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Ajlan Tükün**
Comprehensive Genomic Solution for Lymphoid Malignancies Testing
Sarah Chahine



15:30-16:00 Kahve Arası

Poligenik Risk Skorlaması

- 16:00-16:30 Oturum Başkanları: **Gökay Bozkurt, Zerrin Çelik**
Kardiyovasküler Hastalıklarda Multifaktöriyel Nedenler
Meral Kayıkçoğlu
- 16:30-17:15 Main Challenges and Limitations for PRS Implementation at Scale
Paolo Di Domenico

- 17:15-17:45 Uydu Sempozyumu
Moderatör: **Mehmet Ali Ergün**
Advancing Diagnostic Precision in Rare Diseases and Cancer by Integrating Genomics, Deep Phenotyping, and AI
Ersen Kavak



	Salon 1	Salon 2	Salon 3	Salon 4	Salon 5
18:00-19:15	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: İlter Güney, Ayberk Türkyılmaz	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Asude Durmaz, Ebru Marzioğlu Özdemir	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Burak Durmaz, Hanife Saat	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Abdülğani Tatar, Ceren Damla Durmaz Özdiç	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Berk Özyılmaz, Aslıhan Kiraz

7 Aralık 2024 - Cumartesi

Kalıtsal Kanseler ve Germline Varyant Çözümünde Yenilikler

08:30-09:00	Oturum Başkanları: Yüksel Ürün, Altuğ Koç Kalıtsal Kanseler Mustafa Özdoğan
09:00-09:45	Classification of <i>BRCA</i> Variants with Saturation Genome Editing Lea Stratla
09:45-10:00	Sorular ve Katkılar



10:00-10:30 Kahve Arası

Kanser Araştırmalarında İnovasyon

10:30-11:00	Oturum Başkanları: Ajlan Tükün, Umut Demirci Target Discovery in Cancer Muharrem Okan Çakır
11:00-11:30	Kanserde Sürücü Mutasyon Keşfi Nurcan Tunçbağ

11:30-12:00	Seçilmiş Sözlü Sunumlar Moderatörler: Oğuz Çillingir, Hilmi Tozkır
-------------	--

12:00-12:30	Uydu Sempozyumu Hedefe yönelik tedavi: <i>BRCA</i> ve Lynparza Nurl Karadurmuş, Taha Bahsi
-------------	---



12:30-13:30 Öğle Yemeği

13.30-14.00	Oturum Başkanları: Taha Bahsi, Alexandre Reymond İnsan Genom Dizileme Çalışmalarında Teknolojinin Evrimi Timur Tuncalı
-------------	--

Keynote Lecture II

14.00-14.45	The Final Piece of Genome Puzzle: Telomere-to-Telomere (T2T) Evan Eichler
14.45-15.00	Sorular ve Katkılar

15.00-15.30	Uydu Sempozyumu Moderatör: Munis Dünder Pioneering the Next Generation of Biology with AVITI Karthik Ganapathy
-------------	---



15.30-16.00 Kahve Arası

PANEL

16.00-17.00	Çoklu Tek Gen Taşıyıcılıklarında Varyantların Patojenitesine Göre PGT Algoritmasının Oluşturulması ve Embriyo Transferinde Seçenek Belirlenmesi Panelistler: Rıdvan Seçkin Özen, Volkan Baltacı, Hakan Berkil
-------------	---

Sözlü Sunumlar

	Salon 1	Salon 2	Salon 3	Salon 4	Salon 5
18:00-19:15	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Nur Semerci, Büşranur Çavdarlı	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Aslı Ece Solmaz, Kadri Karaer	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Nüket Yürür, Kutlay, İbrahim Kaplan	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Elif Yılmaz Güleç, Abdullah Sezer	Sözlü Sunumlar Oturum Başkanları: Ahmet Cevdet Ceylan, Hilmi Bolat

8 Aralık 2024 - Pazar

PANEL

09:00-10.15 Zor Vakalarla Genetik Danışma
Oturum Başkanları: **Hatice İlgin Ruhi, Nur Semerci**
Panelistler: **Aslı Ece Solmaz, Sinem Kocagil, Şahin Avcı, Semih Aşıkova**

10.15-10.45 Tıbbi Genetik Uzmanlık Eğitimi
Alpay Tuncar (Sağlık Bakanlığı TUKMOS Dalre Başkanı)



10:45-11:00 **Kahve Arası**

11.00-12.30 Sözlü Sunumlar (Ana Salon)

12.30-13:00 Kapanış

SÖZLÜ BİLDİRİLER

S-093 (ID-6182) Dopamin Sinyal Yolağında Saptanan Biallelik Varyantın Neden Olduğu Nörogelişimsel Gerilik ve İnfantil Distoni Fenotipinin Moleküler Karakterizasyonu

Muhammed Fatih Mulayım¹, Gülsüm Kayhan¹, Esra Serdaroğlu², İkuo Masuho³

- 1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı
3 Sanfordaraştırma Laboratuvarı, Birleşik Devletler

Distoni, istemsiz kas kontraksiyonlarının neden olduğu anormal hareketlerle karakterize heterojen bir nörolojik bozukluk grubudur. Son yıllardaki çalışmalarla birlikte, dopaminerjik nöronların gelişimi ve fonksiyonunun sürdürülmesini sağlayan genlerin hastalık mekanizmasında rolü daha iyi tanımlanmıştır. Dopamin, G-protein-bağlı reseptör (GPCR) aracılığıyla motor davranış, bilişsel gelişim ve ödül mekanizmaları gibi beyin işlevlerinin sürdürülmesinde hayati bir rol oynayan önemli bir transmitterdir. Dopamin sinyal yolundaki işlev bozuklukları başta hareket bozukluğu hastalıkları olmak üzere çeşitli sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. G α s, olf tarafından aktive edilen ve siklik-AMP (cAMP) sentezine aracılık eden D1 benzeri reseptörler (D1R ve D5R), merkezi sinir sisteminde hareket, bilinç, duygu ve nöroendokrin sekresyonu düzenleyen birçok farklı yolakta yer alır. Bu çalışmada, regresyonun eşlik ettiği nörogelişimsel gerilik ve infantil distoni fenotipine sahip iki kardeşten yapılan tüm ekzom dizileme analizinde dopamin sinyal yolağındaki gende biallelik missens varyant saptadık. Bu geni OMIM veri tabanında bilinen herhangi bir fenotiple ilişkilendirmemiş olup bu geninin downstream sinyal yolağında bulunan genlerdeki patojen varyantların distoni ve/veya nörogelişimsel gerilik fenotipine neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, literatürde distonili bir hastada Dopamin reseptör geninde biallelik varyant tanımlanmıştır. Bulgularımız saptanan varyant ile infantil distoni arasında bağlantı kuran öncü kanıtlar sunmaktadır. Devam eden çalışmalarımızda distoni ve nörogelişimsel geriliğe neden olan novel varyantın reseptör düzeyinde fonksiyonel analizleri sürmektedir. Ayrıca, infantil distoni için potansiyel terapötik olasılıkların saptanması da hedeflenmiş olup, hastalara uygun konvansiyonel tedaviler uygulanmıştır. Bu çalışma ile yeni tanımlanmış bir fenotip olarak infantil distoni ve nörogelişimsel geriliğın tanı, takip ve terapötik uygulamaları için umut verici veriler sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Dopamin, nörogelişimsel gerilik, hareket bozukluğu

S-005 (ID-5662) ALS Hastalığında Güncel in vitro Gen Terapisi: OPTN Gen Mutasyonunu Düzeltmek İçin Prime Editing Yaklaşımı

Zeynal Sütkurt¹, Batuhan Şanlıtürk¹, Muhammed Emin Sarı¹, Gülsüm Türkoğlu¹, Nadir

Koçak¹, Tülün Çora¹, Feyza Mermer¹, Fatma Tunçez Akyürek²

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

2 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Abd

ALS Tip 12, OPTN genindeki heterozigot/homozigot mutasyonların neden olduğu nadir görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, disfaji, hafıza kaybı, dizartri gibi semptomları olan bu hastalıkta; şikayetler erişkin yaşlarda görülür, ilerleyicidir ve solunum yetmezliğinden dolayı erken yaşta ölüm görülür. Tüm büyük nörodejeneratif bozukluklarda olduğu gibi, hastalık modifiye edici tedavilerin geliştirilmesinin birçok nedenden dolayı zor olduğu kanıtlanmıştır. CRISPR-Cas sisteminin yakın zamanda keşfedilmesi, moleküler biyoloji ve tıp alanında devrim yaratmıştır. CRISPR aracılı genom düzenleme, DNA'daki çift zincir kırığının (DSB) homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) mekanizmaları veya homolojiye yönelik onarım (HDR) ile onarır. Her ne kadar HDR, DNA dizisinin kesin restorasyonu için spesifik bir DNA şablonu eklemek üzere kullanılabilse de bu yol, yüksek oranlarda istenmeyen indel mutasyonları ile karakterize olduğundan sınırlı verimlilik ve mutasyonun onarılmasından elde edilecek potansiyel faydayı geçersiz kılar. Üstelik, homolog rekombinasyona dayanılması nedeniyle, HDR aracılı düzenleme, bölünen hücre tipleriyle sınırlıdır ve hedeflenebilecek hastalıkların aralığını sınırlandırır. Prime Editing (PE); DSB'ler gerektirmeden memeli hücrelerinde tek nükleotid değişimlerinin, insersiyonların ve delesyonların programlanabilir kurulumunu sağlayan hassas bir gen düzenleme teknolojisidir. PE'nin mekanizması, HDR yaklaşımlara kıyasla hücresel replikasyona ve endojen DNA onarımına daha az bağımlı olmasını sağlar ve DSB'ler oluşturmadan düzenlemeleri hassas bir şekilde düzeltme yeteneği sayesinde indelleri ve diğer istenmeyen sonuçları en aza indirir. Gen terapisi, kalıtsal hastalıkların tedavisinde muazzam bir potansiyele sahiptir. Sadece semptomları tedavi eden geleneksel ilaçların aksine, gen terapisi sorunun kökü olan genetik mutasyonları ele alarak hastalığı iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bugüne kadar kistik fibrozis, beta-talasemi, X'e bağlı ciddi kombine immün yetmezlik ve kanser üzerinde denenmiş PE teknolojisi, bu çalışmada ALS Tip 12 hastalığının in vitro düzeyde tedavisi açısından ilk defa denenmiştir. Bu çalışmada ALS tanısı almış ve OPTN geninde mutasyon saptanmış vakanın numunesinde hücre kültürü yapılmış ve PE teknolojisi pegRNA (hedef mutasyona yönelik kılavuz RNA ve RTT içeren) ve Cas9-MMLV_RT plazmitleri klonlanıp, bu hücre kültüründe OPTN genindeki önceden saptanan mutasyonun düzeltilmesi in-vitro ortamda denenmiştir.

Anahtar Kelimeler: OPTN, Prime Editing, ALS

S-005 (ID-5662) Current In Vitro Gene Therapy In ALS Disease: Prime Editing Approach To Correct OPTN Gene Mutation

Abstract

Objective: It is aimed to correct the mutation in the OPTN gene through the cell culture to be obtained from the patient by using CRISPR Prime Editing (PE) technology, one of the most up-to-date gene editing technologies for the treatment of ALS Type 12 disease caused by biallelic mutations in the OPTN gene, and to investigate its effect on ALS Type 12 disease in vitro.

Method: A biallelic c.1242+1G>A variant in the OPTN gene was detected by Next Generation Sequencing (NGS) in a patient who was admitted to the Medical Genetics Department of Selçuk University Faculty of Medicine with a preliminary diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subsequently, cell culture was performed from the patient's sample. Using databases, guide RNA for the target mutation was designed and transfected into the cell culture together with a plasmid encoding Cas-9 and Reverse Transcriptase proteins.

Findings: After transfection, DNA was isolated from the cell culture and Allele Specific PCR and Melting Curve analysis were performed.

Result: The conclusion of the study shows that the application of Prime Editing in genetic diseases with single nucleotide mutations can be a promising process for both in vitro and animal research and for patients.

Key Words: OPTN, Prime Editing, ALS

GİRİŞ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), primer motor korteks, beyin sapı ve omurilik motor nöronlarının dejenerasyonu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır.(1) ALS vakalarının çoğu sporadiktir, ancak yaklaşık %10'u aileseldir. Klasik ailesel ALS'ye (FALS) neden olduğu bilinen genler, süperoksit dismutaz 1 (SOD1), anjiogenin kodlayan ANG, transaktif yanıtı kodlayan TARDP (TAR) DNA-bağlayıcı protein TDP-43 ve sarkomda kaynaşmış/liposarkomda (LS olarak da bilinen FUS) genleridir. Bununla birlikte, bu genetik mutasyonla FALS vakalarının sadece yaklaşık %20-30'unda ortaya çıkar ve FALS'a neden olan çoğu gen bilinmemektedir.(2) Daha önceden Erişkin Başlangıçlı Primer Açık Açılı Glokom (3) ve Frontotemporal Demans(4) ile ilişkilendirilen ve Optinörin proteinini kodlayan OPTN genindeki heterozigot veya homozigot varyantların, Amyotrofik Lateral Sklerozis Tip 12'ye neden olduğu saptanmıştır.(2)

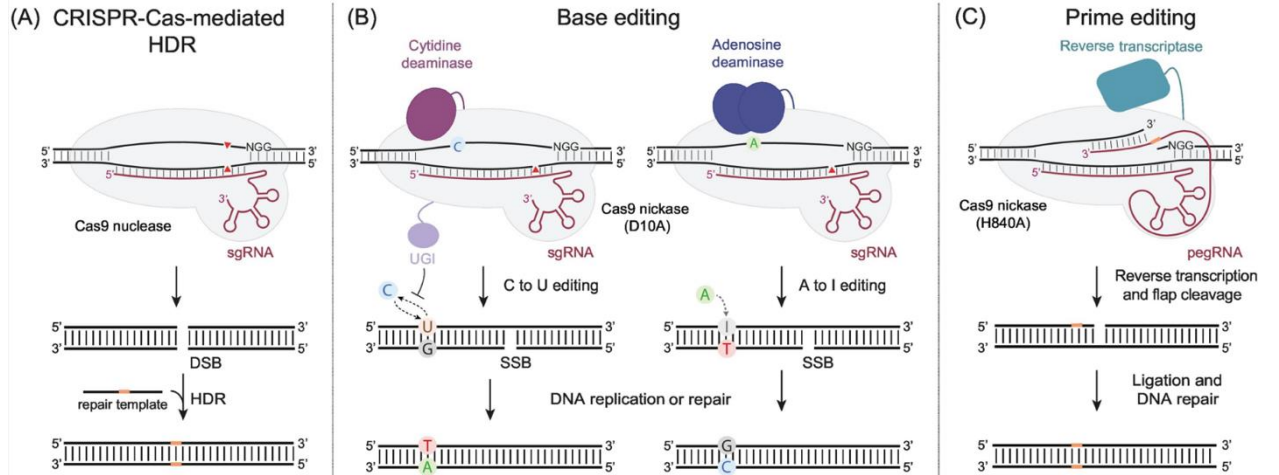
Tüm büyük nörodejeneratif bozukluklarda olduğu gibi, hastalık modifiye edici tedavilerin

geliştirilmesinin birçok nedenden dolayı zor olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte ALS, hastalık modifiye edici tedavilerin onaylandığı birkaç nörodejeneratif hastalıktan biridir. Son 10-15 yılda ALS klinik öncesi modeller, genetik, patoloji, biyobelirteçler, görüntüleme ve klinik okumalarda önemli keşifler ve ilerlemeler yapılmıştır.(5) CRISPR-Cas aracılı genom

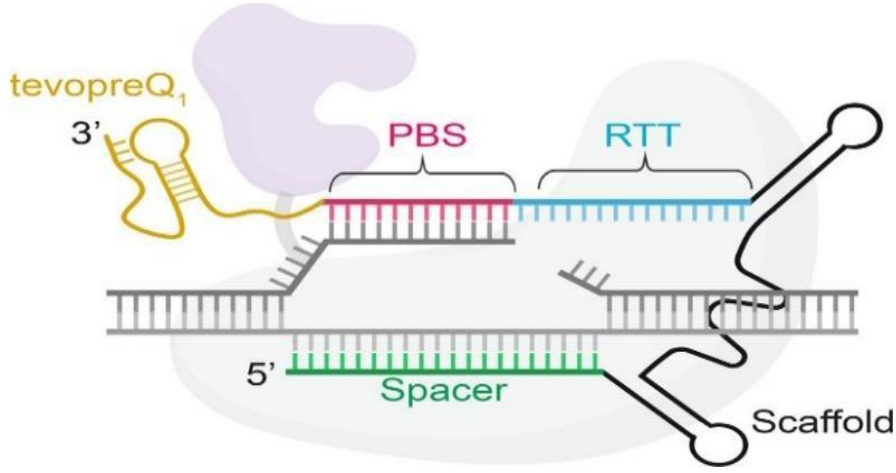
düzenleme, biyomedikal araştırmalarda tanı ve tedavi alanında devrim yarattı. Ancak DNA çift sarmal kırılması(DSB) onarım yollarını aktive ederek DNA'yı düzenleyen CRISPR-Cas9, hassas mutasyon onarımının gerekli olduğu gen terapisi uygulamaları için her zaman yeterli değildir. Genom düzenleme teknolojilerindeki en son devrim olan Prime Editing(PE), DSB'lere ihtiyaç duymadan olası her türlü baz değişimlerini, insersiyon veya delesyonları gerçekleştirebilir (8) (Şekil 1). Bu çalışmanın amacı, ALS hastalarının tedavisinde, gen tedavi alanında yeni bir yaklaşım olan Prime Editing'i kullanarak, OPTN genindeki mutasyonları düzeltmektir. Prime Editing, genetik mutasyonları düzeltmek için kullanılan bir moleküler düzenleme teknolojisi olarak öne çıkar. Bu teknoloji, çift sarmallı DNA kırıkları oluşturmadan, tek nükleotid değişimleri, insersiyonlar ve delesyonları programlanabilir bir şekilde gerçekleştirebilir.

Gen terapisi, kalıtsal hastalıkların tedavisinde muazzam bir potansiyele sahiptir. Sadece semptomları tedavi eden geleneksel ilaçların aksine, gen terapisi sorunun kökü olan genetik mutasyonları ele alarak hastalığı iyileştirme potansiyeline sahiptir(6). Genom çapındaki çalışmalarda uygulanması, ilaç hedefleri ve diğer fenotiplerin geniş ölçekli taranmasına olanak tanıyacak ve farmakolojik çalışmalara ve insan hastalıklarının anlaşılmasına fayda sağlayacak tasarlanmış hayvan modellerinin oluşturulmasını kolaylaştıracaktır (2).

Standart bir epegRNA'nın (engineered prime editing guide RNA) beş bileşeni vardır: Aralayıcı (Spacer), Yapı İskelesi (Scaffold), RTT (Ters Transkriptaz Şablonu), PBS (Primer Bağlanma Bölgesi) ve tevopreQ 1 motifi(7) (Şekil 2). Scaffold ve tevopreQ1 bölümleri sabit kalmak koşuluyla Spacer, PBS ve RTT bölgeleri hedef OPTN gen bölgesindeki düzeltilmesi amaçlanan mutasyona yönelik optimize edilecektir.



Şekil 1: CRISPR-Cas aracılı hassas genom düzenleme sistemleri (8).



Şekil 2: epegRNA ve bileşenleri(7).

(Hedef DNA bölgesine kılavuz olarak bağlanan Spacer ve PBS, tüm epegRNA'larda sabit olan ve Cas9 proteininin bağlandığı Scaffold, hedef bölgede mutasyonu geri döndürmek için özel olarak tasarlanan ters transkriptaz şablonu(RTT) ve epegRNA'nın degrade olmasını önlemek amacıyla tasarlanan tevopreQ1 motifi)

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı:

Daha önce başka hastalıklar üzerinde denenmiş PE yöntemini ALS hasta grubunda denemek, bu hastalıkta in vitro ortamda PE etkinliği göstermek ve PE yöntemini ileride başka hastalıklar üzerinde denemek için pratik tecrübe edinmektir.

GEREÇ-YÖNTEM

David Lui ve arkadaşlarının çalışmasından alınan metodoloji, şu şekilde özetlenebilir(7) :

1. NCBI (National Center for Biotechnology Information) veri tabanı kullanılarak OPTN geninin dizisinin belirlenmesi ve nokta mutasyonu da içeren EpegRNA'ların(Spacer, Scaffold ve Extension) tasarımı

EpegRNA yapılarının online araçlar ile tasarlanması, hazırlanması ve etkinliğinin değerlendirilmesi

(<https://primeedit.nygenome.org/>(9);<http://pegfinder.sidichenlab.org/>(7);
<https://pegit.giehlmlab.dk/>(10))

2. Sırasıyla Spacer, Scaffold ve Extension olarak adlandırılan Golden Gate bölüm 1, 2 ve 3'ün, tek zincirli DNA oligonükleotidlerinin annealingi:

Thermocycler cihazı ile annealingi reaksiyonu gerçekleştirilir

95°C'de 3 dk ve saniyede 0,1 °C olacak şekilde 22 °C'ye kadar kademeli soğutulacaktır

3. Golden Gate klonlama yöntemi ile epegRNA bileşenlerinin T4 DNA Ligaz kullanılarak birleştirilmesi

4. EpegRNA ekspresyon vektörünün kesim ve agaroz jel ekstraksiyonu. Bunun için halihazırda tevopreQ 1 3' yapısal motifi ve bir insan U6 promotörünü ve seçim için RFP (Red Fluorescent Protein) içeren pU6-tevopreq1-GG-alıcı (Addgene ID: 174038)8 plazmidini kullanılarak epegRNA'ların klonlanması.

5. pU6-tevopreq1-GG-alıcıdan oluşan bir kısıtlama enzimi (Bsa-1) ile kesimi.

6. Restriksiyon sindiriminden sonra, başarılı sindirimi doğrulamak için agaroz jel elektroforezi kullanılması ve lineerleştirilmiş klonlama vektörünü jele yüklenmesi.

7. epegRNA'yı birleştirmek için Golden Gate reaksiyonunun kurulması (anneal edilmiş Spacer, Scaffold ve RTT/PBS oligoları ile daha önceden (5. Aşamada) kesilmiş pU6-tevopreq1-GG-alıcı Plazmidinin(Part 4) birleştirilmesi ve bir Thermocycler ile reaksiyonun

amplifikasyonu.

8. Golden Gate düzeneğini kimyasal olarak yetkin E. coli'ye aktarılması.

9. Plazmit tarafından alınmış hedef bölgeyi içeren (Kırmızı Floresan Protein negatif) kolonilerin seçilmesi.

10. Karışıma 100 µL LB medyumunu eklenmesi ve tüm hacmi 50 µg mL⁻¹ ampisilin içeren bir LB agar plakasına plakalanması ve 37 °C'de gece boyunca kuluçkaya yatırılması

11. EpegRNA ekspresyon plazmitinin Jel elektrofore yöntemi ile doğrulanması.

12. Doğrulanmış kolonilerin Plazmit DNA'sının izolasyonu

13. Hastalardan elde edilen numuneden hücre kültürü yapılması. (%20 FBS ile desteklenmiş DMEM)

14. İnsan hücre kültürüne Lipofektamin 3000 ile plazmitlerin transfeksiyonu (PEMax (hedef bölgede tek zincir kırığı için SpCas9 ve ters transkriptaz için MMLV_RT içeren) ve epegRNA'nın (OPTN geninde hedef mutasyona yönelik optimize edilen Spacer, Scaffold ve RTT/PBS bölgelerini içeren)).

15. Hedef genomik bölgenin PCR ile doğrulanması.

Düzenleme verimliğinin en üst seviyeye çıkabilmesi için optimizasyon çalışmaları yapılmaya devam etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

En güncel gen tedavisi yöntemi olan Prime Editing teknolojisinin, nadir görülen genetik bir hastalık olan ALS Tip 12'ye sebep olan OPTN genindeki mutasyona uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, daha önce Prime Editing yöntemi ile bazı sınırlı sayıda hastalık tedavisinde için denenmiş olan gen terapi yaklaşımının, ALS tedavisine alternatif bir yaklaşım sunmaktadır. Bu çalışma, genetik düzeydeki kökenleri anlama ve bu nadir hastalığın tedavisinde gen terapisi yöntemlerinin kullanılabilirliğini inceleme fırsatı sunmuştur. Bu önemli bulgu, gen terapisinin klinik uygulamada nadir hastalıkların tedavisinde etkili bir seçenek olabileceğine dair umut vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Leigh PN. Chapter 13 Amyotrophic lateral sclerosis. In: Eisen AA, Shaw PJ, editors. Handbook of Clinical Neurology. 82: Elsevier; 2007. p. 249-78.
2. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 2010;465(7295):223-6.
3. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, et al. Adult-Onset Primary Open-Angle Glaucoma Caused by Mutations in Optineurin. Science. 2002;295(5557):1077-9.
4. Feng S-M, Che C-H, Feng S-Y, Liu C-Y, Li L-Y, Li Y-X, et al. Novel mutation in optineurin causing aggressive ALS+/-frontotemporal dementia. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2019;6(12):2377-83.
5. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. Nature Reviews Drug Discovery. 2023;22(3):185-212.
6. Godbout K, Tremblay JP. Prime Editing for Human Gene Therapy: Where Are We Now? Cells. 2023;12(4).
7. Doman JL, Sousa AA, Randolph PB, Chen PJ, Liu DR. Designing and executing prime editing experiments in mammalian cells. Nat Protoc. 2022;17(11):2431-68.
8. Zhao Z, Shang P, Mohanraju P, Geijsen N. Prime editing: advances and therapeutic applications. Trends in Biotechnology. 2023;41(8):1000-12.

9. Morris J, Rahman J, Guo X, Sanjana N. Automated design of CRISPR prime editors for thousands of human pathogenic variants2020
10. Anderson, M. V, Haldrup, J., Thomsen, E. A., Wolff, J. H., & Mikkelsen, J. G. pegIT - a web-based design tool for prime editing. *Nucleic Acids Research* (2021).

S-051 (ID-6092) Evre 5 Kronik Böbrek Hastalığı Tanısı Alan Olgularda KLF5 ve Mir-145-5P Ekspresyon Düzeylerinin Sarkopeni ve Preaterosklerotik Belirteçlerle İlişkinin İncelenmesi

Hande Nur Cesur Baltacı¹, Mehmet Akif Baltacı², Yavuz Metin³, Volkan Atmış⁴, Serdal

Kenan Köse⁵, Sim Kutlay⁶, Ezgi Gökpınar İli¹, Halil Gürhan Karabulut¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

5 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

6 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Amaç: Sarkopeni, Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP) tanımına göre iskelet kas kütlelerinin ve fonksiyonunun ilerleyici ve jeneralize kaybı ile karakterize edilen, fiziksel engellilik, yaşam kalitesinde düşüş ve ölüm gibi riskler taşıyan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Sarkopeninin, kronik hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitesini düşürmenin yanında kardiyovasküler komplikasyonları ve bu komplikasyonlara bağlı mortalite oranlarını artırdığı gözlemlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, kronik hemodiyaliz hastalarında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Kronik hemodiyaliz hastalarında sarkopeninin erken saptanması, gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler olay riskini öngörmek ve erken müdahale etmek açısından büyük önem taşımaktadır. Sarkopeni etyolojisi multifaktöriyel olup, alta yatan genetik nedenler henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. KLF5 (Kruppel-like factor 5) geninin sarkopeni ile ilişkili olduğu, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar için bir biyobelirteç ve terapötik hedef olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca miR-145-5p'nin hedef geni olan KLF5 üzerinden VSMC farklılaşması için ana denetleyici olarak önemli bir rol oynadığı ve ateroskleroz patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, evre 5 kronik böbrek hastalığı tanısı olan hastalarda KLF5 ve miR-145-5p ekspresyon düzeylerinin sarkopeni, preaterosklerotik belirteçler ve mortalite ve/veya kardiyovasküler olay ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kapsamında, sarkopeni saptanan 27 ve sarkopenisi olmayan 22 hemodiyaliz hastasına ait periferik kan mononükleer hücre (PBMC) örneklerinden miR-145-5p ve KLF5 ekspresyon düzeyleri real-time PCR yöntemiyle incelenmiştir. Sarkopenisi olan ve olmayan olgular arasındaki ekspresyon düzeylerindeki fark, göreceli kantitasyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen ekspresyon düzeyleri, sarkopeni, preaterosklerotik belirteçler ve mortalite ve/veya kardiyovasküler olaya göre oluşturulan gruplarda incelenmiştir. Bulgular: Çalışmamızın sonucunda, sarkopenisi olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında mortalite ve/veya kardiyovasküler olayların görüldüğü bireylerde KLF5 ekspresyon düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuç: Bu çalışmanın, KBH olan hastalarda gelişebilecek sarkopeni ve buna bağlı kardiyovasküler olayların erken tanı ve tedavisine yönelik gelecekteki araştırmalara öncülük etmesi öngörülmektedir. Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından '1002-Hızlı Destek Programı' kapsamında 321S205 proje numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: KLF5, mikroRNA, miR-145-5p, sarkopeni, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık, preaterosklerotik belirteç

S-132 (ID-6256) Modeling A Novel Muscular Dystrophy Caused By Recessive SNUPN Mutations in Zebrafish

Hilal Pırıl Saracoğlu¹, Marwan Nashabat¹, Burak Sarıbaş¹, Elanur Yılmaz², Şeymanur Tur¹, Duygu Naz Kutlu², Emre Yaşı³, Şahin Avcı⁴, Hülya Kayserili⁵, Nasrinsadat Nabavizadeh¹, Nathalie Escande-Beillard⁶

1 Laboratory Of Functional Genomics, Department Of Medical Genetics, Koç University, School Of Medicine (Kusom), İstanbul, Turkey

2 Koç University Research Center For Translational Medicine (Kuttam), Koç University, İstanbul, Turkey

3 Koç University Research Center For Translational Medicine (Kuttam), Koç University, İstanbul, Turkey / Kavli Institute For Systems Neuroscience And Centre For Neural Computation, Norwegian University Of Science And Technology (Ntnu), Trondheim, Norway

4 Diagnostic Center For Genetic Diseases, Koç University Hospital, İstanbul, Turkey

5 Diagnostic Center For Genetic Diseases, Koç University Hospital, İstanbul, Turkey / Department Of Medical Genetics, Koç University School Of Medicine (Kusom), İstanbul, Turkey

6 Laboratory Of Functional Genomics, Department Of Medical Genetics, Koç University, School Of Medicine (Kusom), İstanbul, Turkey / Koç University Research Center For Translational Medicine (Kuttam), Koç University, İstanbul, Turkey

Muscular dystrophies (MDs) are a group of phenotypically and genotypically heterogeneous disorders characterized by progressive muscle weakness and fibrosis. Approximately 40% of the genetic etiopathogenesis of MDs remains unresolved. We and others have recently identified SNUPN loss-of-function mutations as the genetic cause of a novel muscular dystrophy, expanding the spectrum of limb-girdle muscular dystrophy types (Iruzubieta, 2024 & Nashabat, 2024). SNUPN encodes SNURPORTIN-1 (SPN1), a key transporter involved in the nuclear import of spliceosomal small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs). To date, the function of SPN1 has been studied only in cellular systems, leaving its endogenous role in organisms uncharacterized. Zebrafish is a well-established model for studying muscular diseases due to the strong similarities in its neuromuscular system to humans. Additionally, the high conservation of SNUPN across species, combined with the lack of gene duplication in zebrafish, makes it an ideal model for studying SPN1's role in muscle homeostasis. Using CRISPR/Cas9 technology, we generated a zebrafish snupn mutant line carrying a premature stop codon in the junction of exon 3 and 4 (c.220_221insACTGGAGC), resulting in a truncated protein (p.Ser116Ter). Quantitative PCR analysis confirmed a reduction in snupn mRNA levels in mutant larvae and muscle. Muscle integrity was assessed using birefringence assays and immunofluorescence staining, revealing significant muscle fiber disorganization. Detailed histological evaluation further showed disrupted and smaller muscle fibers, consistent with the defects observed in patients' muscle. Additionally, mutants exhibited a significant reduction in locomotor activity, as assessed by the Zantiks automated behavioral system. In conclusion, our Spn1-deficient zebrafish model faithfully recapitulates the human disorder, offering a valuable

tool to further investigate disease pathogenesis and to explore new therapeutic strategies aimed at alleviating muscle defects in patients.

Keywords: muscular dystrophy, zebrafish, disease modeling

S-031 (ID-6002) RAVER2 Geninin Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemideki Yeri

Berna Özaydın¹, Şule Altın¹, Nüket Yürür Kutlay¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında izlemde genetik belirteçler kullanılır. Bazı MDS hastaları AML'ye dönüşürken bazılarında bu ilerleme görülmez. MDS hastalarının AML'ye dönüşümünü öngörebilen belirteç henüz tanımlanmamıştır. RAVER2'nin kodladığı ribonükleoprotein splicing düzenleyicisidir. Bu çalışmada RAVER2 gen ekspresyonunun; MDS'den AML'ye dönüşüm aşamasında rolü olup olmadığını ve AML seyirinde prognostik belirteç olarak anlamını araştırmak amaçlandı. Çalışmaya, MDS, AML-MDS, primer yeni tanı AML (p-AML) ve AML remisyon (AML-r) olarak dört gruptan toplamda 85 hasta alınarak kemik iliği RNA örneklerinde RAVER2 gen ekspresyonu real-time PCR ile değerlendirildi. MDS, AML-MDS ve p-AML hastaları, uluslararası kılavuzlardaki genetik belirteçlere göre daha küçük gruplara ayrılarak ekspresyon profilleri istatistiksel olarak değerlendirildi. MDS, AML-MDS, p-AML ve AML-r hastaları karşılaştırıldığında AML-MDS grubunda RAVER2 geni ifadesi diğer gruplara göre ve remisyon hastalarında RAVER2 ekspresyonunun, p-AML grubuna göre düşük olduğu görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. MDS hastaları IPSS-R sitogenetiğine göre karşılaştırıldığında; iyi grupta çok kötü gruba göre RAVER2 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı. MDS hastalarında; 5q delesyonlu grupta normal moleküler sitogenetik sonuçlara göre RAVER2 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı. Diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. RAVER2 ekspresyonunun MDS, AML-MDS, p-AML ve AML-r hasta gruplarındaki değişikliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte IPSS-R'ye göre iyi grupta artmış RAVER2 ekspresyonunun ve 5q delesyonlu MDS hastalarında azalmış RAVER2 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olması sınıflandırma ve tedavi seçeneği olarak farklı değerlendirilen "5q delesyonu" grubunun özelliği olarak değerlendirilebilirse de bu bulgu daha geniş gruplarda doğrulanmalıdır. IPSS-R'ye göre "normal karyotip" ve "5q delesyonu" iyi risk grubunda yer almakta ve çalışmamızda RAVER2 ekspresyonu bu iki grupta istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Sonuç olarak RAVER2, MDS AML geçişinde veya AML klinik seyirinde tek başına belirteç olarak anlamlı bulunmasa da, bugün prognostik gidişte yol gösteren sınıflamada RAVER2 ekspresyonu aday belirteç olabilir. Bu çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimince TTU-2023-2849 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi, gen ekspresyonu, RAVER2, real-time PCR

S-100 (ID-6194) X Kromozomundaki CNV'lerin Fenotipe Etkisi

Ahmet Cevdet Ceylan¹, Tuna Eren Esen², **Ahmet Celal Balvan¹**

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş Kopya sayısı değişiklikleri(CNV), 50 baz çiftinden(bç) büyük genomik dozaj farklılıklarını tanımlamaktadır. Çoğu CNV zararsız olup, klinik bir etkisi bulunmamaktadır; ancak bazıları patojenik olabilir. Gelişim geriliği, otizm spektrum bozukluğu(OSB) ve zihinsel gerilik(İD) gibi fenotiplerle ilişkili geniş çaplı kohort çalışmalarında, mikroarray analiziyle X kromozomunda CNV saptama oranı %0-5 aralığında değişmiştir. Bu sunuda, farklı klinik endikasyonlarla merkezimizde mikroarray çalışması yapılan hastalarda, X kromozomundaki CNV'lerin etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Materyal ve Metod Mayıs 2019 - Mayıs 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'ne çeşitli endikasyonlarla (ID, OSB, doğumsal anomali, aile çalışması) başvurmuş olan 8767 kadın, erkek, fetal örneğe mikroarray analizi yapılmıştır. Illumina 850k CytoSNP Array, Illumina Infinium HTS Assay ve Affymetrix® SNP 6.0 Cytogenetics platformları kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada, klinik etkisi olmadığı düşünülen ve frekansı %1'den fazla olan CNV'ler çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuçlar 8767 örnekten 106'sında(%1.22) X kromozomunda CNV saptanmıştır. Bu CNV'lerin 16'sı patojenik(%15.09), 19'u muhtemel patojenik(%17.9) ve 71'i klinik önemi belirsiz(%66.9) olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 33 hastada aile çalışması yapılmış ve 5 hastada (%15.15)CNV'nin de novo(1 patojenik,4 VUS) olduğu belirlenmiştir. Diğer 28 hastada ise CNV, ebeveynlerden birinde saptanmış olup, 22'si maternal, 6'sı paternal kaynaklıdır. Belirlenen 13 CNV literatürde daha önce tanımlanmış varyantlardır. Tartışma X kromozomundaki CNV'lerin klinik yorumlanması fenotipik varyasyon, kadınlarda X inaktivasyonun öngörülememesi sebebiyle zor olabilmektedir. Mikroarray ve NGS teknolojilerinin gonozomal CNV'leri saptamadaki düşük duyarlılığına rağmen, X kromozomundaki varyantların tanısal süreçlerinde önemini korumaktadır. Çalışmamızda tespit edilen varyantlar, gen içeriği, bilinen CNV bölgeleri ve ACMG ile ClinGen önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. X kromozomundaki CNV saptama oranı %1.22 olup, literatürde bildirilen %0-5 aralığıyla uyum göstermektedir. 34 (%0.38) patojenik veya muhtemel patojenik CNV tespit edilmiştir. Aile çalışması yapılan 33 hastanın 22'sinde maternal kalıtım belirlenmiştir.X kromozomundaki CNV'lerin belirlenmesi ve değerlendirilmesi özellikle mikroarrayin ilk basamakta kullanıldığı klinikler de dahil birçok sendromun etiolojisinin aydınlatılmasında önemlidir. Elde edilen veriler ile literatüre ve varyantların yorumlanmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: X Kromozomu, mikroarray, cnv, değişken fenotip

S-001 (ID-5650) Comparative Analysis of Copy Number Variations in Prenatal and Postnatal Patients

Ali Torabı¹, **Burak Aktas**¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Özkan Bağcı¹, Nadir Koçak¹, Tülin Cora¹

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

This study aimed to investigate the prevalence of copy number variations (CNVs) in prenatal and postnatal patients, focusing on hotspot genes known to be associated with genetic disorders. A total of 73 patients, including 23 prenatal and 50 postnatal individuals, underwent SNP-Microarray analysis for CNV detection. CNV analysis was performed on a comprehensive panel of 388 genes representing various gene pathway categories. Statistical analysis was conducted using the R programming language. The results revealed a significant difference in CNV prevalence between prenatal and postnatal patients for the hotspot genes, supporting our hypothesis that CNV prevalence is higher in prenatal patients. Interestingly, pathways related to signal transduction, transcriptional regulation, developmental biology, and immune system function were found to be prominent pathways with high CNV prevalence. We speculate that this is related to the needed pathway activity in the embryonic and fetal periods in contrast with postpartum life. This kind of dynamic cluster behavior has been found in methylation activity during embryogenesis. We offer this dynamicity as another epigenetic factor that may contribute to controlling developmental discipline by temporarily changing the needed pathway's genes dosages.

Keywords: CNV, SNP Microarray, Prenatal, Post-natal

1. **Introduction:** Copy number variations (CNVs) are structural variations in the genome that involve deletions, duplications, or insertions of DNA segments. These variations play a crucial role in human genetic diversity and contribute to various genetic disorders. Understanding the prevalence and distribution of CNVs in different patient populations is essential for elucidating the genetic basis of diseases and improving diagnostic and therapeutic approaches.

2. **Methodology:**

2.1. **Patient Population:** A total of 73 patients, comprising 23 prenatal and 50 postnatal individuals, were included in this study. All patients underwent microarray analysis for the detection of CNVs, using Illumina SNP BeadChip array- Infinium assay technology utilizing GSA+Booster kit (>700K SNP).

2.2. **Selection of Genes:** A comprehensive panel of 388 genes was assembled, representing various gene pathway categories including Metabolism, Cellular Processes, Transport and Trafficking, Gene Expression and Regulation, Immune Response and Defense, Development and Differentiation, Signal Transduction, Cancer-Related Genes, Hormone Regulation, Environmental Response, Metabolite and Small Molecule Processing, Aging-Related Genes, Cellular Structure and Motility, Extracellular Matrix and Cell-Cell Interactions, and others.

The genes included in the panel were curated based on their known associations with genetic disorders, pathways relevant to human health, and involvement in critical cellular functions.

- 2.3. **CNV Analysis:** CNV analysis was conducted using the prenatal patient cohort (n = 23) to identify CNVs within the selected panel of 388 genes. This analysis aimed to elucidate the prevalence and distribution of CNVs in the patient population and identify potential hotspot genes associated with genetic disorders.
- 2.4. **Identification of Hotspot Genes:** Following the CNV analysis, genes exhibiting CNVs in the prenatal patient cohort were identified. Among the panel of 388 genes analyzed, the following genes were found to have CNVs in the prenatal patients: CYP2A7, MLH1, CYP2D6, RB1, COL3A1, BRCA1, LDLR, BRCA2, GSTM1, PTEN, KCNQ1, MSH2, MYH7, COL4A1, SCN1A, LAMB1, NF1, LAMA1, LAMA5, TP53, NF2, UGT1A1, COL1A1, CDH4, GPT, BCKD, BET1L, SRSF11, HDAC1, SOX15, TUBA1A, TUBB4B, MYL2, MYO3B, DYNC1I2, ITGA3, COL5A1, COL5A3, COL6A1. These genes were considered hotspot genes, indicating a higher likelihood of CNV occurrence and potential relevance to genetic disorders.
- 2.5. **Statistical Analysis:** The R programming language was utilized for statistical analysis. A chi-squared test was performed to compare the total CNV counts between prenatal and postnatal patients for the identified hotspot genes. A significance level of $\alpha=0.05$ was used to determine statistical significance.
3. **Results:** The chi-squared test revealed a significant difference in CNV counts between prenatal and postnatal patients for the hotspot genes ($X^2 = 165.09$, $df = 1$, $p\text{-value} < 2.2e-16$). Specifically, prenatal patients exhibited a higher prevalence of CNVs in the hotspot genes compared to postnatal patients.
4. **Discussion:** The findings of this study support the hypothesis that CNV prevalence is higher in prenatal patients than in postnatal patients for the selected hotspot genes. These results underscore the importance of comprehensive genetic testing, particularly in prenatal diagnostics, for early detection and intervention in genetic disorders. Further research is warranted to elucidate the clinical implications of CNV patterns in different patient populations. Based on the pathway analysis conducted, it is evident that the studied genes are involved in a diverse array of biological processes and signaling pathways. The integration of data from both sources, the GeneCards and the Reactome online platform, revealed a comprehensive landscape of molecular interactions and cellular functions. The analysis identified several key pathways enriched with common gene entities. Notably, pathways related to signal transduction, transcriptional regulation, developmental biology, and immune system function emerged as prominent themes. These pathways play crucial roles in orchestrating cellular responses to external stimuli, regulating gene expression, guiding tissue development, and modulating immune responses. Furthermore, the identification of genes involved in extracellular matrix organization, cell cycle regulation, and metabolism underscores their importance in maintaining tissue homeostasis and cellular integrity. The intricate interplay between these pathways

highlights the complexity of biological systems and the interconnected nature of cellular processes. Overall, the comprehensive pathway analysis provides valuable insights into the molecular mechanisms governing cellular function and highlights potential targets for further investigation in the context of various physiological and pathological conditions. This integrated approach enhances our understanding of the underlying biology and offers opportunities for the development of novel therapeutic strategies targeting key pathways involved in disease pathogenesis.

5. **Conclusion:** In conclusion, this study provides valuable insights into the comparative analysis of CNVs in prenatal and postnatal patients. Prevalence of CNVs in the selected hotspot genes shows the dynamicity of the CNV clusters before and after birth. We speculate that this is related to the needed pathway activity in the embryogenic and fetal periods in contrast with postpartum life.

S-002 (ID-5655) Yaşla Bağlı Olarak Klotho Genindeki Epigenetik Değişikliklerin Araştırılması

Meyrem Osum¹, Ayşe Ertay², Rasime Kalkan²

1 Yakın Doğu Üniversitesi

2 Lefke Avrupa Üniversitesi

Yaşlanma baskılayıcı gen olarak tanımlanan Klotho (KL) geni, yaşlanma sürecine ilişkin anlayışın ilerlemesine katkı sağlamış ve birçok moleküler sinyal yolağı ve hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. KL' nin yaşlanma karşıtı, sağlık süresi ve yaşam süresini uzatıcı, bilişsel güçlendirici, anti-oksidatif, anti inflamatuvar ve anti-tümör özelliklerine sahip olduğu bilinmekte ve seviyesi yaşla birlikte ve birçok hastalıkta azalmaktadır. Bu çalışmada, 21-84 yaş aralığında toplam 152 gönüllü bireyde MS-HRM (Metilasyon Spesifik Yüksek Rezolüsyonlu Erime Eğrisi Analizi) kullanarak KLOTHO promotör metilasyon durumu analiz edilmiştir. Klotho metilasyonu ile yaş ivmesi arasındaki ilişki, Fisher's exact test kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Klotho metilasyonu ile kronolojik yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.005$). Yaşla bağlı gen transkripsiyon değişikliklerini tetikleyen mekanizmaların anlaşılması, normal yaşlanma ile hastalıkların gelişimi arasındaki kırılma noktalarının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Çalışmamız KL'nin metilasyon yoluyla kronolojik yaş ile paralel olarak sessizleştirildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Klotho, Metilasyon, Kronolojik yaş

S-003 (ID-5656) Sars-Cov-2 Pseudovirus Üretimi ve Sars-Cov-2 Nötralizan Antikorların Pseudovirüs Tabanlı Tespiti

Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Muhammed Emin Sarı¹, Zeynep Betül Sarı¹,
Gülsüm Türkoğlu¹, Batuhan Şanlıtürk¹

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı

COVID-19 pandemisi, 2019 yılının sonlarında ortaya çıkan ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu küresel bir sağlık krizidir. Hastalığın hızlı yayılımı ve yüksek bulaşıcılığı dünya çapında milyonlarca insanın enfekte olmasına ve ölümüne neden olmuştur. SARS-CoV-2 ile ilgili araştırmalar, virüsün biyogüvenlik seviyesi 3 veya daha yüksek laboratuvarlarda çalışılmasını gerektirdiği için sınırlıdır. Bu, virüsün yayılımını ve etkilerini anlamada, etkili aşı ve tedavi yöntemleri geliştirmede zorluk yaratmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılarda ve terapötikler, nötralizan antikorların varlığı ve etkinliği ile değerlendirilmektedir. Nötralizan antikorlar, virüsün hücrelere girişini engelleyerek enfeksiyonu önler. Canlı virüs kullanarak yapılan nötralizasyon testleri yüksek biyogüvenlik önlemleri gerektirir ve zaman alıcıdır. Bu nedenle, daha güvenli ve hızlı alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Pseudovirüsler, belirli viral gen dizilerinden yoksun olan ve biyogüvenlik seviyesi 2 laboratuvarlarında çalışılabilir modeller olarak öne çıkmaktadır. SARS-CoV-2 pseudovirüsleri, virüsün spike proteinini ekspres eden, ancak replike olamayan virüs partikülleridir. Bu özellikleri, onları aşı ve terapötik geliştirme çalışmalarında ideal araçlar haline getirir. Bu çalışmada, SARS-CoV-2'ye karşı nötralizan antikorların tespiti amacıyla pseudovirüs tabanlı bir yöntem kullanılmıştır. HEK293T hücre hattı, pseudovirüs üretimi için kullanılmıştır. Plazmid DNA'ları transfeksiyon işlemi ile hücrelere aktarılmış ve pseudovirüslerin başarılı bir şekilde üretildiği raporör gen ekspresyonu ile doğrulanmıştır. Üretilen pseudovirüslerin fiziksel titrasyonu için qPCR analizleri yapılmıştır. Pseudovirüslerin başarılı bir şekilde üretildiği ve raporör gen ekspresyonu ile doğrulandığı gösterilmiştir. qPCR analizleri, üretilen pseudovirüslerin fiziksel titrasyonunu sağlamıştır. Nötralizan antikorların tespiti için yapılan testler, pseudovirüslerin güvenli ve etkili bir model olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma, SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşı ve terapötiklerin etkinliğini test etmek için güvenli ve etkili bir model sunmaktadır. Pseudovirüsler, canlı virüs kullanılarak yapılan deneylerden daha güvenli ve hızlı sonuçlar sağlamaktadır. Pseudovirüsler gelecekte gerek SARS-CoV-2 gerek diğer viral ajanlar için yapılacak araştırmalar ve farklı hastalıkların yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir araç olabilirler.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Nötralizan antikor, Pseudovirüs, Aşı geliştirme

S-004 (ID-5661) Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Mmr Genlerinde Varyant Spektrumunun Değerlendirilmesi

Ege Rıza Karagür¹, Aydın Demiray¹
1 Pamukkale Üniversitesi

Meme Kanseri Tanılı Hastalarda MMR genlerinde Varyant Spektrumunun Değerlendirilmesi
Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Meme kanseri vakalarının %5-10'unu ailesel geçişli olgular oluşturmaktadır. Mismatch Repair (MMR) sistemi, DNA replikasyonu sırasında oluşan yanlış baz eşleşmesinin düzeltilmesi yoluyla genomik stabiliteyi korur. Eksikliğinin, meme kanserinin bir alt kümesinin tümör oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rolü vardır. MMR sistemi yalnızca baz çifti uyumsuzluklarını düzeltmekle kalmaz aynı zamanda hücre döngüsü kontrol noktalarında ve apoptozisin düzenlenmesinde de rol alır. Sonuç olarak MMR'deki hatalar, onkogenezi teşvik eder ve yüksek mutasyon yüküne sebep olur, akabinde klinik olarak kötü prognoza yol açar. Genomik çalışmalar da MMR kaybının meme kanserinde (%1-2) nadir olduğunu gösterilmektedir. Bu bağlamda; Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılan Hereditör Kansere Yatkınlık Panelinde 454 meme kanseri hastasında MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 genleri analiz edilmiştir. Analiz sonrasında 8 (%1,76) meme kanseri hastasında, MSH2 geninde c.2732 T>G (p.Leu911Trp) missense heterozigot, MSH6 geninde c.2963 G>T (p.Arg988Leu) missense heterozigot, PMS2 geninde c.635G>A (p.Tyr212Cys) missense heterozigot, MLH1 geninde c.91_92delGCinTG (p.Ala31Cys) missense heterozigot, MLH1 geninde C.1360 G>C (p.Gly454Arg) missense heterozigot, MSH6 geninde c.3514dupA (p.Arg1172Lysfs*5) patojenik çerçeve kayması mutasyonu heterozigot, PMS2 geninde c.2186_2187delTC (p.Leu729Glnfs*6) patojenik çerçeve kayması mutasyonu heterozigot, PMS2 geninde c.182delA (p.Tyr61Leufs*15) patojenik çerçeve kayması mutasyonu heterozigot, olmak üzere 8 farklı varyant saptanmıştır. Varyantların 3'ü patojenik, 5'i klinik önemi belirsiz varyanttır. Çalışmadaki hastalarda en sık PMS2 geninden sonra MLH1 ve MSH6 genlerindeki varyantlar eşlik etmektedir. Bu çalışma Türkiye'deki meme kanseri hastaları üzerine MMR gen mutasyonu spektrumuna yönelik ilk çalışmadır. Çalışmamız MMR genlerinde saptanan varyantlar ve klinik önemi göz önüne alındığında hedefe yönelik tedavi çalışmaları için literatüre katkı sağlamaktadır. Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, MMR, Hereditör Kansere Yatkınlık Paneli

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, MMR, Hereditör Kansere Yatkınlık Paneli

S-006 (ID-5663) Lcshddx Aracı Kullanılarak Lcsh Bölgelerinin Tespiti ve Ayırıcı Tanısının Yapılmasına Yönelik Tek Merkezli Çalışma

Talha Laçın¹, Ali Torabi¹, Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Tülin Çora¹, Ömer Özcan², Muhammed Karaaltun³

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Abd

2 Selçuk Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilgisayar Yazılımı Anabilim Dalı

Genom üzerindeki homozigot bölgeleri tanımlamak için farklı terimler kullanılabilir (LCSH, heterozigotluk kaybı-LOH, heterozigotluğun yokluğu-AOH vs.). Bu çalışmada , genomik kopya sayısı iki olan kesintisiz bir homozigot alel bölgesini tanımlamak için uzun bitişik homozigotluk uzantısı (LCSH) terimini kullanıyoruz. LCHS,uniparental dizomi (UPD),akrabalık ve replikatif DNA onarım olaylarının göstergesi olabilir, ancak normal popülasyonlarda da yaygın bulgulardır. Klinik olarak iyi huylu olabilir. Bu sebeple ayırıcı tanısına yönelik yapılan analizler önemlidir. Mekanizması veya boyutu ne olursa olsun, tüm LCSH bölgeler homozigot resesif mutasyonları barındırma potansiyeline sahiptir. LCSH, tek nükleotid polimorfizmlerine (SNP'ler) özgü problemler aracılığıyla mikrodizin platformları tarafından tespit edilebilir. Merkezimizde GenomeStudio v2.0.5 (Illumina) uygulamasını kullanarak >700K SNP prob içeren SNP mikrodizin testiyle 5 trio ve ayrıca 10 proband analizi yaptık. Geliştirdiğimiz LCSHddx aracını merkezimizde bu hasta grubu üzerinde kullanarak GenomeStudio analiz sonuçlarıyla karşılaştırdık. LCSHddx, GenomeStudio uygulamasından elde edilen “FinalReport”u giriş dosyası olarak kullanmaktadır. Bunun dışında diğer uygulamalardan elde edilebilecek gerekli parametreleri içeren dosyalarla da kullanılabilir. LCSHddx aracı, GenomeStudio’da kullandığımız CNV partition eklentisinin tespit ettiği tüm LCSH’leri saptayabilmekte ve hatta tespit edemediği LCSH’leri de saptayabilmektedir.En önemlisi, GenomeStudio’da olmayan , LCSH’nin oluş mekanizmasına yönelik ayırıcı tanı analizine de imkan sağlamaktadır. LCSHddx aracı, veriye hızlı erişebilmek için ham verileri indeksleyerek saklamaktadır. İndekslenen veriler hızlıca yüklenebilmekte ve üzerinde analiz yapılabilmektedir. Örneğin bir kromozom üzerinde milyon bp boyutta LCSH bölgelerinin tespiti 1 dakikadan daha kısa sürelerde yapılabilmektedir. Bu araç ile verinin tamamı üzerinde LCSH bölgelerinin araştırılması yapılabildiği gibi belirli kromozomlar ve belirli pozisyon aralıklarında da araştırma yapılabilmektedir. LCSHddx aracının bir diğer avantajı da platform bağımsız olmasıdır. Böylece analizlerde bu aracı kullanmak için zorunlu bir platform ihtiyacı olmamaktadır. LCSHddx aracı çevrimdışı olarak kullanmaya uygun olduğu gibi uçtan uca şifreleme ile veri gizliliği olan WEB tabanlı hali de halihazırda kullanıma açıktır.

Anahtar Kelimeler: LCSH,LCSHddx,UPD,akrabalık

**S-007 (ID-5665) Erişkin Başlangıçlı Multisistemik Tutulum Gösteren Novel ‘STN1’
Biallelik Mutasyonu Olgusu**

Diyar Sayıt¹, Beyza Adaçoğlu¹, Sena Çetin¹, Elif Yılmaz Güleç², Filiz Özen¹

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

2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts (CRMCC, OMIM # 617341) STN1 genindeki biallelik patojen değişimler sonucu ortaya çıkan multisistemik bir hastalıktır. STN1 geni, insan CTC1-STN1-TEN1 (CST) kompleksinin bir üyesini kodlar ve telomer C-iplikçik sentezinin yanı sıra genom çapında replikasyonda ve replikasyon stresinden kurtulmada rol oynar. Bu sebeple STN1 genindeki biallelik değişimler telomer defektlerine, hatalı DNA onarımına ve artmış apoptozise neden olur. Hastalık bu nedenle kısa telomer sendromlarına has nörolojik bozukluklar, intrauterin gelişim geriliği (IUGR), erken yaşlanma, gastrointestinal sistem bulguları, vasküler ektazi, retinal telenjektazi, hiposelüler kemik iliği ve pansitopeni ve özel nörogörüntüleme bulguları ile kendini gösterebilir. Olgu: 39. gestasyonel haftada 1900 gram olarak IUGR ile doğan hastanın postnatal dönemde gelişim basamakları zamanına uygun olarak ilerlemiştir. Yapılan kranial MR görüntülemeleri de dahil olmak üzere herhangi bir nörolojik anomali tespit edilmemiştir. Hastanın 10 yaşında saçlarının tamamına yakınında ağarma ve 30'lu yaşlarda duodenal ülser perforasyonu tanısıyla operasyon öyküsü bulunmaktaydı. GİS kanama ön tanısıyla yatan hastanın özofagoskopi sonucunda mide ve duodenumda vasküler ektazik lezyonlar saptanmış. Bozulan böbrek fonksiyonları sonrası yapılan tahliller sonucunda hastaya kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı konmuştur. Böbrek nakli planlanan hastada bisitopeni görülmüş ve kemik iliği biyopsisi myelodisplastik sendrom ile uyumlu sonuçlanmıştır. Takiplerinde görmede bulanıklık yaşaması üzerine yapılan retinal anjiyografisinde makula inferiorunda telenjektazi, sol gözde yoğun vitre kondansasyonu, vitritis ve makula inferiorunda atrofik alan saptanmıştır. Tarafımıza yönlendirilen hastanın periferik kan örneğinden IlluminaNextSeq 500 platformunda SOPHIA Clinical Exome Solution kiti kullanılarak Klinik Ekzom Dizileme (CES) çalışması yapıldı. Yapılan analiz sonucunda STN1 geninde (NM_024928.5) c.470A>T biallelik yanlış anlamlı değişimi saptandı. Novel olan bu değişim hastanın kliniği ile uyumlu bulundu. Sonuç: Literatürde STN1 geninde bu semptomlarla uyumlu iki patojenik varyant bildirilmiştir. Bizim vakamızda literatüre ek olarak kronik böbrek yetmezliği bulunmaktadır. Bu bildiriye amacımız nadir görülen bu sendromun yeni bulgularla birlikte literatüre kazandırılması ve kısa telomer sendromlarına dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Kısa telomer sendromları, Novel STN1 mutasyonu

**S-008 (ID-5666) Boy Kısalığı Şikayeti ile Başvuran İki Kardeşte 16P13.11 Bölgesindeki
1.2 Mb' Lık Mikrodelesyon**

Simge Tuana Ay Öner¹, Elif Yılmaz Güleç¹, Filiz Özen²

1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi/göztepe Prof.dr.süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

2 Göztepe Prof.dr.süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Kliniğimize Çocuk Endokrinoloji bölümünden boy kısalığı nedeni ile yönlendirilen 2 kız kardeşten biri 5 diğeri 10 yaşındadır.Kardeşlerin ikisi de term olarak sırasıyla 3250gr , 3300 gr ve 48cm ,49 cm olarak doğmuş. 5 yaşındaki kardeşin muayenesinde boyu 95 cm (-3 SDS) olarak ölçüldü.Aşağı eğimli palpebral fissürler ve hipermobilitate saptandı.Sık hastalanma öyküsü ile Çocuk Göğüs hastalıkları bölümünden takipli olduğu öğrenildi. 10 yaşındaki ablanın muayenesinde boy 126,5 cm (-2,34 SDS) olarak ölçüldü. Aşağı eğimli palpebral fissürler, hipermobilitate, hafif mikrosefali (BÇ: -2,1 SDS), bilateral pes planus ve hafif skolyoz saptandı. Ayrıca baş ağrısı şikayeti ile Çocuk Nöroloji tarafından takipte olduğu ve çekilen Beyin MR görüntülemesinde Pineal glandda yaklaşık 6x5mm boyutlarında kist görüldüğü öğrenildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda kardeşlerden eş zamanlı olarak kromozom ve microarray analizleri çalışıldı.Sonuç olarak 16p13.11'de 1.2 MB' lık Patojenik delesyon saptandı.Bu bölgedeki delesyonlar literatürde gelişim geriliği,mikrosefali,boy kısalığı,epilepsi,dismorfizm ve davranışsal problemlerle ilişkilendirilmiştir. Bunun üzerine anne babadan da segregasyon testleri istendi.Aynı delesyon babada da saptandı.Babanın boyu 172 cm olup topluma göre normal sınırlardaydı ancak aile öyküsünde erkek kardeşinin kendisinden 15 cm uzun olduğu bilgisi edinildi.Babanın bilinen bir hastalığı bulunmuyor.Bu değişimin baba ve kızlarını beklenen boy gelişimlerinden geri tutmuş olabileceği düşünüldü. Ayrıntılı genetik danışmanlık verildi.

Anahtar Kelimeler: microarray,mikrodelesyon,boy kısalığı

S-009 (ID-5667) SLURP1 Geninde Stop Kodon Mutasyonuna Sahip Hücre Hattında Gentamisin Stop Kodon Atlama Etkisinin Araştırılması

Nadir Koçak¹, Zeynal Sütçü¹, Zeynep Betül Sarı², Ali Torabi¹, Muhammed Emin Sarı³, **Feyza Mermer**¹, Fatma Tunçez Akyürek⁴, Fatma Betül Maden¹, Süleyman Nergiz¹,

Özkan Bağcı¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Tülün Çora¹

1 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü

4 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

GİRİŞ

Hereditör palmoplantar keratoderma (PPK) 'lar otozomal resesif veya otozomal dominant geçiş gösteren bir deri hastalığı grubudur. Özellikle el içi ve ayak tabanlarında hiperkeratozla seyretmektedir. PPK'lardan biri olan Mal de Meleda (Mdm) hastalığı otozomal resesif geçiş gösteren, nadir görülen bir genetik geçişli bir cilt hastalığıdır (Bouadjar ve ark 2000). Klinik olarak, yaşam boyu seyri görülen ve yaşla ilerleyen, kötü koku, el ve ayaklarda fildişi sarısı görünümü olan, perioral eritem, hiperhidroz, likenoid plaklar ve tırnak anormalliklerinin eşlik ettiği ayak tabanları ve avuç içlerinde simetrik kalınlaşma görülen iki taraflı hiperkeratoz ile karakterize bir palmoplantar keratodermadır (Perez ve ark 2016). Mdm, kromozom 8q24.3 memeli Ly-6/ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) ilişkili protein-1 (SLURP-1)' kodlayan SLURP1 genindeki mutasyonlardan meydana gelmektedir. SLURP-1, $\alpha 7$ tipi nikotinik asetilkolin reseptörleri ile etkileşim kurarak keratinositlerin farklılaşmasını büyümesini ve apoptozunu kontrol eder (Shulepko ve ark 2021, Fischer ve ark 2001). SLURP1 proteini fonksiyonel olarak aktif olmadığı durumlarda, keratinosit apoptozu uygun bir şekilde düzenlenmez ve hiperkeratoz (derinin kalınlaşması) ortaya çıkmaktadır (Fischer ve ark 2001).

Gentamisin, aminoglikozitler kategorisine ait klasik geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. (Weinstein ve ark 1964). Gentamisin, klinik olarak antimikrobiyal aktivitesi olarak kullanılmaktadır. Ancak son on yılda kalıtsal hastalıkların tedavisinde terapötik yaklaşımlara önemi ilgi duyuldu. Genetik yapısından kaynaklı oluşan deri hastalıklarının bir kısmı erken sonlandırma kodonları oluşturan ve işlevsel olmayan ya da kısa (güdük) proteinlerin üretimine yol açan anlamsız mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Gentamisin uygulanması ise anlamsız mutasyonların tetiklediği ve tam uzunluktaki proteinlerin sentezini mümkün kıldığı görülebilmektedir (Wang ve ark 2021). Anlamsız mutasyonlar DNA sentezi sırasında erken sonlandırma kodonu (UGA, UAG, veya UAA) dahil edilmesiyle meydana gelir bu da protein sentezinin durmasına veya işlevsiz proteinleri meydana getirir. Yapılan çalışmalarda gentamisin ve benzer ilaçların memeli rRNA'sına bağlanabilmesine, sonlandırma kodonlarını atlamasına, rastgele amino asit eklenmesine ve tam uzunluktaki proteinlerin ekspres etmesine neden olabileceğini göstermiştir (Bidou ve ark 2012, Linde ve ark 2008).

Gentamisin, genetik anormalliklere bağlı olarak ortaya çıkan deri hastalıkları (genodermatoz) için topikal uygulamanın yapılabilir olması klinik uygulama için bir avantajdır. Son yıllarda çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri palmoplantar türü olan ve Asya popülasyonlarında en sık görülen Nagashima tipi palmoplantar keratoz (NPPK'dır.). Serpin proteaz inhibitörü süper ailesinin bir üyesi olan SERPINB7'de medyan gelen mutasyonlardan kaynaklı olarak Mdm'de de görülen avuç içleri ve ayak tabanlarında

palmoplantar keratoz ve eritem ile karakterize otozomla resesif bir hastalıktır, ancak MdM'den farklı olarak daha hafif bir klinik durumdur (Wang ve ark 2021, Kubo 2014). 2021 yılında Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada in vitro olarak belirli dozlarda gentamisin merhemi uygulamıştır ve c.796C>T için heterozigot veya homozigot hastalarda kötü koku ve hiperkeratozda anlamı bir iyileşme görülmüştür (Li ve ark 2021). Ohguchi ve arkadaşları ise 2018 yılında gentamisinin r.796C> U mutasyonlu SERPİNB7 cDNA ile transfekte edilmiş hücrelerde doza bağlı geçişi indükleyebileceğini ve NPPK keratinositlerinde tam boyutta SERPİNB7 protein üretimini teşvik edebileceğini gösterdi (Ohguchi ve ark 2018).

Daha önce kesin bir tedavisi bulunmayan ve sistemik retinoidler, oral retinoid asit veya oral asitretin (20 mg/gün), topikal antimikrobiyal ve keratolitik tedavi ile şikayetlerde kısmi gerileme yanıtı alınan, nadir görülen ve genetik bir hastalık olan MdM için gentamisin uygulanması MdM hastalarına umut vadeden potansiyele sahip bir tedavi sunabilir. Ayrıca hastalığın dokunun üzerinde etki göstermesi ileriki çalışmalarda hızlı sonuçlar almamıza katkıda bulunabilir.

AMAC

Mal de Meleda (MdM) hastalığı için tek bir hastadan alınacak doku örneğinden elde edilecek keratinosit kültürü üzerinden belirli dozlarda gentamisin uygulanarak MdM hastalığı üzerindeki etkilerinin araştırılması ve bu hastalığa neden olan SLURP1 genindeki anlamsız mutasyonunun düzeltilmesi hedeflenmektedir.

GEREC VE YÖNTEMLER

Selçuk Üniversitesi Dermatoloji bölümünde gluteal bölgesindeki epidermis dokusundan alınan biyopsi materyalinin RPMI-1640 besiyeri içeren tüple taşınarak Selçuk Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümüne getirilmiştir. Alınan örnek bistüri yardımıyla küçük parçalara kesilerek içerisinde DMEM-F12 besiyerinin bulunduğu T25 flasklarına ekilerek keratinosit hücre kültürü çalışması yapılmıştır. %70 oranında keratinosit elde edildikten sonra hücreler 96'lık well plate'in kuyucuklarına ekim yapıldı. Kuyucuklarda bulunan keratinosit hücrelerine değişen dozlarda gentamisin uygulanmıştır. Uygulanan gentamisin doz oranları ($\mu\text{gr/ml}$) aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

2000	1000	512	256	128	64
32	16	8	4	2	1,5
1,25	1	0,75	0,512	0,256	0,128
0,64	0,32	0,16	0,08	Kontrol (hücre)	Kontrol (hücre)

Kuyucuklara RİPA Buffer ekleyerek yapışan hücreler kaldırıldı ve her bir kuyucuk ayrı 0,5 ml'lik eppendorf tüplerin içine alındı. Doğruluğu sağlanması için bu işlem üç kez tekrarlandı. Kaldırılan hücrelere ELISA (Enzime Bağlı İmmunosorbent Analizi) testi uygulanmıştır. Ayrıca, hücre canlılığı ve apoptoz testi gerçekleştirilmiştir. ELISA testi ile SLURP1 protein seviyeleri belirlenmiştir. Apoptoz testleri ile keratinosit apoptozu incelenmiştir. İstatistiksel analizler, ANOVA ve Tukey'nin post hoc testi kullanılarak yapılmıştır. Gentamisin ile tedavi edilen gruplar ile kontrol arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Tüm grafiklerdeki hata çubukları, üçlü deneylerin standart sapmasını (SD) temsil etmektedir.

SONUÇ

ELISA sonuçları, gentamisin ile tedavi edilen keratinositlerde doz bağımlı olarak SLURP1 protein seviyelerinde artış gösterdi. Daha yüksek konsantrasyonlar, kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artışla sonuçlandı ve ara dozlar da önemli bir iyileşme gösterdi. Ancak, en düşük konsantrasyonlar, tedavi edilmeyen kontrol grubuna kıyasla protein ekspresyonunda önemli bir artış göstermedi. Hücre canlılığı testleri, daha yüksek dozlarda gentamisinin hafif bir hücre canlılığı düşüşü ile ilişkilendirildiğini, ancak seviyelerin terapötik uygulama için kabul edilebilir sınırlar içinde kaldığını gösterdi. Mikroskop altında yapılan morfolojik inceleme, tedavi edilen hücrelerin normal keratinosit morfolojisini koruduğunu ve terapötik dozlarda belirgin sitotoksikite veya stres belirtileri göstermediğini ortaya koydu.

Apoptoz testleri gibi fonksiyonel testler, gentamisin ile tedavi edilen hücrelerde keratinosit apoptozunun arttırdığını gösterdi ve bu, işlevsel SLURP1'in keratinosit hücre ölümünü önlemedeki rolü ile tutarlıydı.

Tüm veriler, ANOVA ve ardından Tukey'nin post hoc testi kullanılarak analiz edildi. Gentamisin ile tedavi edilen gruplar ile kontrol arasındaki farklılıklar, protein ekspresyonu ve gen ekspresyonu testlerinde belirli eşiklerde ve üzerindeki dozlar için istatistiksel olarak anlamlıydı. Tüm grafiklerdeki hata çubukları, gözlemlenen etkilerin güvenilirliğini sağlamak için üçlü deneylerin standart sapmasını (SD) temsil etmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın bulguları, gentamisinin SLURP1 geninde erken durdurma kodonlarını etkili bir şekilde atatabileceğini ve MDM hastasından elde edilen keratinositlerde işlevsel SLURP1 proteininin artmış üretimine yol açtığını göstermektedir. Bu gözlem, gentamisinin anlamsız mutasyonların üzerine okuyarak tam uzunlukta işlevsel proteinlerin sentezini teşvik etme yeteneğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Örneğin, Bidou ve arkadaşları, gentamisin ve benzer bileşiklerin memeli rRNA'sına bağlanarak durdurma kodonlarının atlatılmasına ve rastgele amino asit eklenmesine izin verdiğini ve böylece tam uzunlukta proteinlerin ekspresyonunu mümkün kıldığını vurgulamıştır(Bidou ve ark 2012).

Bu çalışmada gözlemlenen doz bağımlı yanıt, terapötik etkinlik ve hücre canlılığını dengelemek için optimal dozajın kritik olduğunu göstermektedir. Daha yüksek dozlar SLURP1 protein seviyelerinde önemli bir artışla sonuçlanırken, aynı zamanda hafif bir hücre canlılığı düşüşü ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, gentamisin tedavisinin faydalarını en üst düzeye çıkarmak ve potansiyel sitotoksik etkileri en aza indirmek için uygun bir terapötik pencerenin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Gentamisin ile tedavi edilen hücrelerde gözlemlenen keratinosit apoptozundaki artma, gentamisinin terapötik potansiyelini daha da desteklemektedir. SLURP1'in, keratinosit farklılaşmasını, büyümesini ve apoptozunu kontrol eden $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörleri ile etkileşime girdiği bilinmektedir(Shulepko ve ark 2021). İşlevsel SLURP1 proteininin yeniden sağlanması, muhtemelen keratinosit apoptozunun düzenlenmesine katkıda bulunarak MDM'nin karakteristik hiperkeratozunu hafifletir.

Sonuç olarak, bu çalışma, gentamisinin anlamsız mutasyonlardan kaynaklanan genetik deri hastalıkları için potansiyel bir topikal tedavi olduğunu desteklemektedir. Bulgular, gentamisinin SLURP1 geninde erken durdurma kodonlarını etkili bir şekilde atatabileceğini, işlevsel SLURP1 proteininin üretimini artırabileceğini, keratinosit apoptozunu artabileceğini göstermektedir. Doz stratejilerini optimize etmek ve gentamisin tedavisinin uzun vadeli etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Bidou, L., Allamand, V., Rousset, J. P., & Namy, O. (2012). Sense from nonsense: therapies for premature stop codon diseases. *Trends in molecular medicine*, 18(11), 679-688.
2. Bouadjar, B., Benmazouzia, S., Prud'homme, J. F., Cure, S., & Fischer, J. (2000). Clinical and genetic studies of 3 large, consanguineous, Algerian families with Mal de Meleda. *Archives of dermatology*, 136(10), 1247-1252.
3. Fischer, J., Bouadjar, B., Heilig, R., Huber, M., Lefèvre, C., Jobard, F., ... & Prud'homme, J. F. (2001). Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. *Human molecular genetics*, 10(8), 875-880.
4. Kubo, A. (2014). Nagashima-type palmoplantar keratosis: a common Asian type caused by SERPINB7 protease inhibitor deficiency. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(8), 2076-2079.
5. Linde, L., & Kerem, B. (2008). Introducing sense into nonsense in treatments of human genetic diseases. *Trends in genetics*, 24(11), 552-563.
6. Ohguchi, Y., Nomura, T., Suzuki, S., Takeda, M., Miyauchi, T., Mizuno, O., ... & Shimizu, H. (2018). Gentamicin-induced readthrough and nonsense-mediated mRNA decay of SERPINB7 nonsense mutant transcripts. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(4), 836-843
7. Perez, C., & Khachemoune, A. (2016). Mal de Meleda: a focused review. *American journal of clinical dermatology*, 17, 63-70.
8. Shulepko, M. A., Bychkov, M. L., Shenkarev, Z. O., Kulbatskii, D. S., Makhonin, A. M., Paramonov, A. S., ... & Lyukmanova, E. N. (2021). Biochemical basis of skin disease Mal de Meleda: SLURP-1 mutants differently affect keratinocyte proliferation and apoptosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(9), 2229-2237.
9. Wang, S., Yang, Z., Liu, Y., Zhao, M. T., Zhao, J., Zhang, H., ... & Yang, Y. H. (2021). Application of topical gentamicin—a new era in the treatment of genodermatosis. *World Journal of Pediatrics*, 17, 568-575
10. Weinstein, M. J., Luedemann, C. M., Oden, E. M., & Wagman, C. H. (1964). Gentamicin, a new broad spectrum antibiotic complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*-1963.
11. Yue, L. I., Xia, Y. U., Chaolan, P. A. N., Yumeng, W. A. N. G., Jianwen, H. A. N., Zhirong, Y. A. O., & Ming, L. I. (2021). Effect of gentamicin ointment in patients with nagashima-type palmoplantar keratosis: a double-blind vehicle-controlled study. *Acta Dermato-Venereologica*, 101(2).

S-010 (ID-5669) Tespit Edilen CNV'lerde Breakpoint Bölgeleri Olarak SİNE, LİNE ve LTR'nin Araştırılması: Tek Merkezli Bir Çalışma

Ali Torabi¹, **Ali Çiçekli**¹, Sara Razzaghi², Burak Aktaş¹, Hüseyin Saylam¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülin Çora¹

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş:

Kopya sayısı varyasyonları (CNV'ler), genomda büyük genomik bölgelerin çoğalmasında veya silinmesiyle sonuçlanan ve belirli genlerin kopya sayısında değişikliğe yol açan değişikliklerdir. CNV'ler önemli bir genetik çeşitlilik kaynağıdır ve gelişimsel ve nöropsikiyatrik bozuklukların yanı sıra kanser de dahil olmak üzere çeşitli genetik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Düşük kopyalı tekrarlar (LCR'ler), allelik olmayan homolog rekombinasyonu (NAHR) kolaylaştıran yüksek dizi homolojileri nedeniyle CNV oluşumundaki rolleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

Bununla birlikte, kısa serpiştirilmiş nükleer elementler (SINE'ler), uzun serpiştirilmiş nükleer elementler (LINE'lar) ve uzun terminal tekrarları (LTR'ler) gibi diğer tekrar eden elementler de CNV'lerin oluşumunda kritik rol oynayabilir. SINE'ler, LINE'lar ve LTR'ler kendilerini genom içinde çeşitli konumlara yerleştirebilen, potansiyel olarak genomik instabiliteye ve CNV oluşumuna yol açan transposable elementlerdir. Potansiyel önemlerine rağmen, bu elementlerin CNV breakpointleri olarak rolü tam olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, tek merkezli bir kohortta tespit edilen CNV'lerde kırılma noktası bölgeleri olarak SINE'lerin, LINE'ların ve LTR'lerin prevalansını ve önemini araştırmaktır.

Metodoloji:

Aralık 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında merkezimizde SNP-Mikroarray analizi yapılan toplam 116 postnatal hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri CNV'lerin varlığına dayanıyordu ve ilgili CNV'lere odaklanmak için normal sonuçlar, mozaik sonuçlar, uniparental disomi (UPD), anöploidili ve segmental anöploidili sonuçlar hariç tutuldu. Bunun sonucunda 19 hastadan oluşan nihai bir çalışma popülasyonu elde edilmiştir. Seçilen hastalarda bildirilen CNV'ler SNP-Mikroarray teknolojisi (Illumina Beadchip Microarray, Infinium HTS) kullanılarak analiz edilmiştir. CNV'lerin genomik koordinatları elde edilmiş ve RepeatMasker track kullanılarak tekrarlayan elementlerin (SINE, LINE, LTR) varlığını belirlemek için UCSC Genome Browser ile karşılaştırma yapılmıştır. Seçilen hastalardan toplam 30 CNV analiz edilmiştir. CNV'lerin başlangıç ve bitiş noktalarında bulunan aynı sınıf ve aileden tekrarlar potansiyel breakpoint olarak kabul edilmiştir. Analiz, bu breakpoint bölgelerinde SINE'lerin, LINE'ların ve LTR'lerin varlığını belirlemeye odaklanmıştır.

Bulgular:

Bu çalışma, CNV'lerin yaklaşık %23.3'ünün SINE'ler, LINE'lar ve LTR'ler ile zenginleştirilmiş bölgelerde yer aldığını ortaya koymuştur. Bu CNV'lerin çoğunluğu LINE aileleriyle, özellikle de L1 ile ilişkilendirilmiştir. Bu elementlerin CNV breakpointlerinde bulunması, CNV oluşumunu kolaylaştırmada önemli bir rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.

Özellikle, bu tekrarlayan elementler arasında bulunan CNV'ler, bu bölgelerin allelik olmayan homolog rekombinasyona uğrama eğilimi ile uyumlu olan daha yüksek bir nüks olasılığı

sergilemiştir. Bu bulgu, CNV oluşumu ve genomik instabilite çalışmalarında sadece LCR'lerin değil, çeşitli tekrarlayan element türlerinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Tartışma:

Bulgularımız, SINE'ler, LINE'lar ve LTR'ler gibi tekrarlayan elementlerin CNV oluşumunda son derece önemli olduğuna dair artan kanıtlara katkıda bulunmaktadır. Önceki çalışmalar LCR'lerin genomik yeniden düzenlemelerdeki rolünü kapsamlı bir şekilde belgelemiştir, ancak diğer tekrarlayan elementlerin katılımı daha az dikkat çekmiştir. Çalışma kohortumuzda CNV kırılma noktalarında SINE'lerin, LINE'ların ve LTR'lerin tanımlanması, bu elementlerin genomik instabiliteye ve CNV'lerin oluşumuna da katkıda bulunduğunu göstermektedir.

LINE'lar, özellikle de L1 ailesi, kendilerini kopyalayabilen ve genom içinde yeni konumlara yerleştirebilen otonom retrotranspozonlardır. Bu aktivite genleri ve düzenleyici elementleri bozarak genomik instabiliteye yol açabilir. LINE'lar ayrıca delesyonlar, duplikasyonlar ve diğer yapısal varyasyonlarla sonuçlanan rekombinasyon olaylarına aracılık ederek genomun yapısını ve işlevini şekillendirmede rol oynar. Ek olarak, LINE'ların retrotranspozisyonu gen ifadesini etkileyebilir ve yeni ekzonlar ve promotörler oluşturarak gen ailelerinin evrimine katkıda bulunabilir. Alu elementleri gibi SINE'ler, mobilizasyonları için LINE'ların enzimatik mekanizmasına dayanan otonom olmayan retrotranspozonlardır. Alu elementleri insan genomunda en bol bulunan transpozon elementlerdir ve çeşitli genomik yeniden düzenlemelere dahil olmuşlardır. Allelik olmayan homolog rekombinasyona aracılık ederek delesyonlara, duplikasyonlara ve inversiyonlara yol açabilirler. Ayrıca, SINE'ler promotör bölgelerine girerek veya alternatif splice bölgeleri oluşturarak gen regülasyonunu etkileyebilir, böylece gen ekspresyon modellerini değiştirebilir. LTR'ler, konak genomla entegre olmuş endojen retrovirüslerden türetilmiş dizilerdir. Promotör, enhancer veya silencer olarak hareket ederek yakındaki genlerin ifadesini etkileyebilen regülatör elementler içerirler. LTR'ler ayrıca rekombinasyon olaylarına aracılık ederek CNV'lerin ve diğer yapısal varyasyonların oluşumuna katkıda bulunabilir. Ek olarak, LTR'ler bağışıklık tepkileri ve hücrel farklılaşmada yer alan gen ağlarının düzenlenmesinde rol oynar. Genomik instabilite ve CNV oluşumundaki rollerine ek olarak, LINE'lar, SINE'lar ve LTR'ler genomun genel plastisitesine ve evrimine katkıda bulunur. Bu unsurlar yeni genetik varyantlar ve düzenleyici ağlar oluşturarak genetik çeşitlilik yaratabilir. Yeni işlevlerin ve düzenleyici mekanizmaların edinilmesini kolaylaştırarak türe özgü özelliklerin ve adaptasyonların evriminde rol oynarlar. Örneğin, amilaz gen ailesi, tekrarlayan elementlerin aracılık ettiği duplikasyonlar yoluyla evrimleşerek farklı popülasyonlar arasında nişasta sindirim yeteneklerinde farklılıklara yol açmıştır. Ayrıca, tekrarlayan elementler genomun üç boyutlu organizasyonunu etkileyebilir. Genomun komşu bölgelere kıyasla birbirleriyle daha sık etkileşime giren bölgeleri olan topolojik olarak ilişkili domainlerin (TAD'ler) oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu organizasyon, gen ifadesinin düzenlenmesi ve genomik bütünlüğün korunması için çok önemlidir. Tekrarlayan elementlerin neden olduğu TAD'lerdeki bozulmalar, anormal gen ifadesine ve hastalığa yol açabilir.

SINE'lerin, LINE'ların ve LTR'lerin allelik olmayan homolog rekombinasyona aracılık etme eğilimi, DNA replikasyonu veya onarım süreçleri sırasında yanlış hizalanabilen dizi homolojisi bölgeleri oluşturma yetenekleri ile desteklenir. Bu mekanizma, LCR'lerin CNV oluşumunu nasıl kolaylaştırdığına benzerdir ve birden fazla tekrarlayan element türünün CNV'lere yol açan rekombinasyon olayları için substrat olarak hareket edebileceğini gösterir.

Çalışmamız, tekrarlanan dizilerin CNV breakpointlerinin çevresinde zenginleştiğini gösteren önceki araştırmalarla uyumludur. Bu zenginleşme, tekrarlayan elementlerin genomik instabilite için hotspotlar oluşturduğunu ve onları genom içinde yapısal varyasyonların oluşumunda kilit oyuncular haline getirdiğini göstermektedir. Çalışmamızda LINE'ların, özellikle de L1'in

katılımı, retrotranspoze etme ve yeni genomik konumlara entegre olma ve genomik instabiliteye daha fazla katkıda bulunma konusundaki bilinen yetenekleriyle tutarlıdır.

Farklı tekrarlayan element türleri ve genomik instabilite arasındaki etkileşim, genomun yapısal varyasyonlarının karmaşıklığını vurgulamaktadır. CNV breakpointlerinde SINE'ler, LINE'lar ve LTR'ler gibi tekrarlayan elementlerin varlığı, bu elementlerin genomik mimarinin dinamik doğasına katkıda bulunduğunu ve potansiyel olarak hem zararlı hem de faydalı varyasyonları kolaylaştırdığını göstermektedir. Örneğin, SINE'ler, özellikle de Alu elementleri, nörofibromatozis tip 1 (NF1) ve Peutz-Jeghers sendromunda yer alanlar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili CNV'lere dahil edilmiştir.

LINE'ların, özellikle de L1 ailesinin, retrotranspoze olma ve allelik olmayan homolog rekombinasyon olaylarına aracılık etme yetenekleri sayesinde genomik instabiliteyi teşvik ettikleri bilinmektedir. Bu olaylar, zihinsel engellilik ve diğer nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olanlar gibi patojenik CNV'lerin oluşumuna yol açabilir. Endojen retrovirüslerden türetilen LTR'ler, rekombine olabilen ve CNV'lerle sonuçlanabilen diziler sağlayarak genomik yeniden düzenlemelerde de önemli bir rol oynar. LTR aracılı CNV'ler, bağışıklık tepkisini ve hücrel farklılaşmayı etkileyenler de dahil olmak üzere çeşitli genetik bozukluklarda gözlemlenmiştir.

Ayrıca, CNV oluşumunda birden fazla tekrarlayan element türünün yer alması, klinik ortamlarda kapsamlı genomik analizlere duyulan ihtiyacın altını çizmektedir. Breakpoint bölgeleri de dahil olmak üzere CNV'leri doğru bir şekilde tespit edip karakterize edebilen tanı araçları, çeşitli bozuklukların genetik temelini anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek için gereklidir. Yüksek verimli dizileme teknolojilerinin ve gelişmiş biyoinformatik yaklaşımların entegrasyonu, CNV'leri ve bunlarla ilişkili tekrarlayan unsurları belirleme ve yorumlama becerimizi geliştirebilir ve bu sayede hasta bakımını ve sonuçlarını iyileştirebilir.

Gelecekteki araştırmalar, SINE'lerin, LINE'ların ve LTR'lerin CNV oluşumuna katkıda bulunduğu spesifik mekanizmaları keşfetmeye devam etmelidir. Ek olarak, çalışmalar bu unsurların aracılık ettiği CNV'lerin etkilerini azaltabilecek potansiyel terapötik müdahaleleri araştırmalıdır. CNV oluşumunda rol oynayan tekrarlayan elementlerin daha geniş bir manzarasını anlamak, genomik instabilite ile ilişkili genetik bozuklukları ele alma yeteneğimizi artıracaktır.

Sonuç:

Sonuç olarak, çalışmamız SINE'lerin, LINE'ların ve LTR'lerin CNV'lerin oluşumunda breakpoint bölgeleri olarak önemli rolünü vurgulamaktadır. Bu tekrarlayan elementler, LCR'lere benzer şekilde, genomik instabiliteye katkıda bulunur ve allelik olmayan homolog rekombinasyon gibi mekanizmalar yoluyla CNV'lerin oluşumunu kolaylaştırır. Bu mekanizmaların anlaşılması, genetik bozukluklara ilişkin değerli bilgiler sağlamakta ve tanı ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi için potansiyel yollar sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, tekrarlayan elementlerin genomik instabilitedeki çeşitli rollerini ve bunların klinik genetikteki etkilerini keşfetmeye devam etmelidir.

Anahtar Kelimeler: CNV, Breakpoint, SINE, LINE, LTR

S-011 (ID-5670) Molecular and Clinical Profiles of Patients With Rasopathies: Targeted Next-Generation Sequencing Panel Results and Identification of Twelve Novel Disease-Causing Variants

Kübra Ates¹, Murat Öztürk², Zeynep Esener³, Mustafa Doğan⁴, Alper Gezdirici⁴, Hatice Saraç⁵, Emine Çamtosun⁶, Serdal Güngör⁷, Bilge Özgör⁷, İbrahim Tekedereli⁵

1 Department Of Medical Genetics, Sakarya University Training And Research Hospital, Sakarya, Turkey

2 Department Of Medical Genetics, Batman Training And Research Hospital, Batman, Turkey

3 Department Of Medical Genetics, Balıkesir University Faculty Of Medicine, Balıkesir, Turkey

4 Department Of Medical Genetics, Basakşehir Cam And Sakura City Hospital, Istanbul, Turkey

5 Department Of Medical Genetics, Inonu University Faculty Of Medicine, Malatya, Turkey

6 Department Of Pediatric Endocrinology, Inonu University Faculty Of Medicine, Malatya, Turkey

7 Department Of Pediatric Neurology, Inonu University Faculty Of Medicine, Malatya, Turkey

Objective: RASopathies are a group of disorders caused by germline mutations in the Ras-mitogen-activated protein kinase signaling pathway. These disorders exhibit a diverse range of phenotypic features. While some overlap in clinical findings exists, distinct characteristics are crucial for accurate differential diagnosis. This study aims to present the results of targeted next-generation sequence analysis, and introduce the molecular and clinical features of patients focusing on Neurofibromatosis 1 (NF1) and non-NF1 RASopathies. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed 61 cases referred to our outpatient clinic over a span of six years, all of whom were molecularly diagnosed with RASopathy. Cases that were clinically and molecularly diagnosed with RASopathy were included in the study. However, cases without molecular analysis were excluded. Based on the clinical findings, targeted NGS was performed, followed by Sanger sequencing for confirmation. **Results:** In the study, we detected 41 pathogenic mutations, 17 likely pathogenic mutations, and 3 variants of uncertain significance according to ACMG criteria. Notably, 12 novel variants were identified, 11 of which were in the NF1 gene, and one in the SOS1 gene. Mutations in NF1 were present in 42 of the index cases. Additionally, clinically relevant variants were found in PTPN11 (9 cases), RAF1 (3 cases), SOS1 (3 cases), KRAS (1 case), NRAS (1 case), SOS2 (1 case), and RIT1 (1 case). **Conclusion:** RASopathies are among the most common groups of genetic disorders, with an extensive molecular and clinical spectrum. Clinical correlation is crucial, alongside molecular analysis, when differential diagnosis is challenging. This is because different RASopathy syndromes can arise from mutations in the same genes, while the same type of RASopathy syndrome may result from different gene mutations. Among the index cases, NF1 was the most common diagnosis, followed by Noonan syndrome. In addition, 12 novel mutations were identified, contributing to the literature.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, Next generation sequencing, Noonan syndrome, RASopath

S-012 (ID-5672) Prime Editing Teknolojisi Kullanılarak Kronik Myeloid Lösemi Hücre Hattında BCR-ABL Füzyon Geninin Terapötik Amaçlı Düzenlenmesi

Büşra Göksel Tulgar¹, Batuhan Şanlıtürk¹, Feyza Mermer¹, Muhammed Emin Sarı², Gülsüm Türkoğlu³, Zeynep Betül Sarı⁴, Özkan Bağcı¹, Tülün Çora¹, Nadir Koçak¹

1 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya/ Türkiye,

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya / Türkiye

3 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya/ Türkiye

4 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara/ Türkiye

Kronik miyeloid lösemi(KML),lökositoz ile seyreden malign bir hematolojik hastalıktır.Patofizyolojisinde BCR-ABL onkogeni yer alır ve t(9;22)(q34;q11.2)translokasyonundan kaynaklanır.Bu translokasyon,KML patogeneğinde ana faktör olan aktifleştirilmiş bir BCR-ABL kinazına yol açar.KML'nin hedefli tedavilerine karşı direnç gelişimi,ikinci ve üçüncü nesil inhibitörlerin geliştirilmesini gerektirmiş ve aynı zamanda bu direnç mekanizmaları bilim insanlarını yeni tedavi arayışlarına yönlendirmiştir.Gen düzenleme teknolojileri bu tarz genetik kökeni belirlenmiş hastalıklara yaklaşımda yeni bir dönem açabilme umudu taşımaktadır.Şu anda memeli hücrelerinde,hedeflenen bölgede DNA değişiklikleri yapabilen CRISPR-Cas teknolojileri arasında yer alan prime editörler,hassasiyet,hedef özgüllüğü ve hedef dışı etki azlığı gibi özelliklerle,gen tedavileri açısından ciddi bir potansiyel olarak görülmektedir.KML'deki hedefli ilaç direnci sebebiyle yeni tedavi arayışları hızla devam etmekte ve genom düzenleme teknolojileri bu alanda ciddi bir potansiyel vadetmektedir ve Prime Editing(PE) çok yeni bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir.Bizde yüksek verimlilik ve seçilen diziyeye yüksek spesifiklik gösteren ve yeni bir yaklaşım olan PE yöntemini K562 hücre dizisinde uyguladık.Projemizde KML hücre hattında BCR-ABL füzyon bölgesini hedefledik.Metadolojide David Lui ve arkadaşlarının oluşturduğu protokol esas alınmıştır.Öncelikle kullanılacak olan K562 hücre hattında BCR-ABL füzyonundaki hedef bölge dizisi belirlendi.PE sistemi (PE1-PE5),prime editör ve aday epegRNA'lar ilgili veritabanları ve araçlar kullanılarak tasarlandı.Golden Gate klonlama yöntemi ile epegRNA'ları (Spacer, Scaffold, PBS/RTT parçalarından oluşur)birleştirildi ve kimyasal olarak yetkin E. coli'ye aktarıldı.Son olarak plazmid transfeksiyonu yoluyla K562 hücrelerinde prime düzenleme uygulandı.Deneysel kontroller ile doğrulamalar yapıldı.Çalışmamızda,KML tedavisine yeni bir yaklaşım olan PE yöntemiyle BCR-ABL füzyonunu hedefleyerek sadece hasta hücrelerde gen düzenlemeyi amaçladık.Sonuç olarak literatürle uyumlu etkinlikte ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik.Bu projenin KML tedavisinde araştırmalara yeni kapılar açabilme potansiyeli oluşturacağına inanıyoruz.Aynı zamanda PE yöntemi,genetik olarak kökeni belirlenmiş diğer hastalıklar için de gen düzenleme tedavilerinin geliştirilmesine katkı sunma potansiyeline sahiptir.Projemizle,gen düzenleme araçları arasında çok yeni bir teknoloji olan bu yöntemi daha iyi öğrenmek,bu teknolojiyi gen tedavilerinde kullanabilme

becerisi elde etmek ve bu alandaki güncel gelişmeleri yakından takip ederek hızla uyum sağlayabilmeyi hedefliyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gen düzenleme, Prime editing, KML

S-013 (ID-5677) Erişkin Başlangıçlı İzole Kardiyomiyopatisi Olan Hastada LZTR1 Geninde Homozigot Varyant: Vaka Sunumu

Fatma Zehra Yalçın¹, Abdullah Sezer¹, Özge Kurmuş Ferik², Sinan Boz²

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Noonan sendromu (NS; OMIM 163950) konjenital kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), postnatal büyüme geriliği, dismorfik yüz bulguları, iskelet bozuklukları, hematolojik-lenfatik anomaliler, değişken entelektüel yetersizlik ve bazı malignitelere yatkınlık ile karakterizedir. Noonan sendromu, klinik heterojendir ve genellikle otozomal dominant (OD) kalıtılır. Son zamanlarda, tersine genetik yaklaşımların kullanılması, Zipper-Like Transcriptional Regulator 1 (LZTR1) dahil olmak üzere yeni NS genlerinin keşfedilmesine olanak sağlamıştır. LZTR1 geninin, klasik RAS-MAPK sinyal yolağına ait olmayan bir düzenleyiciyi kodladığı düşünülmektedir. LZTR1 genindeki patojenik varyantların hem otozomal resesif (OR) hem OD kalıtılan NS fenotipine ve yetişkin başlangıçlı Schwannomatosis yatkınlığına neden olduğu gösterilmiştir. Bu bildiriye, LZTR1 geninde homozigot yanlış anlamlı varyantı olan ve HKMP dışında NS fenotipinin klasik bulgularını göstermeyen erişkin hastayı sunmayı amaçladık. 38 yaşında, birkaç aydır çarpıntı ve halsizlik şikayeti olan erkek hasta HKMP tanısı almıştı. Hastanın çocukluk döneminde kalp hastalığı veya ameliyat öyküsü yoktu. Nörolojik gelişimi, büyümesi, okul başarısı normaldi. EKG ve holter monitörizasyonunda sinüs ritmindeydi ve ritim bozukluğu yoktu. Ekokardiyografi ve kardiyak MR HKMP ile uyumluydu. Hastada Noonan sendromunda görülen karakteristik bulgular veya tipik dismorfik özellikler yoktu. Antropometrik ölçümleri normaldi. Hastanın 42 yaşındaki erkek kardeşi de klinik olarak HKMP tanısı almıştı ancak polikliniğimizde değerlendirilemedi. Probandın kardiyomiyopati paneli analizinde, LZTR1 geninde (NM_006767) c.2387T>C p.(Ile796Thr) varyantı homozigot olarak tespit edildi. Literatürde OR kalıtlı NS hastalarında bildirilen bu varyant olası patojen olarak sınıflandırıldı. LZTR1 genindeki bialelik varyantlar ilk olarak kardiyak problemler, dismorfik yüz özellikleri, kısa boy ile karakterize erken başlangıçlı tipik NS fenotipine sahip hastalarda bildirilmiştir. Sonraki bazı raporlar, sadece kardiyak tutulumun mevcut olduğu sendromik olmayan hastaları tanımlamaktadır. Literatürde yalnızca HKMP ile geç başlangıçlı prezentasyon gösteren en az bir vaka daha bildirilmiştir. Erişkin başlangıçlı izole HKMP sunumu hastalığın fenotipik değişkenliğine bağlı olabilir veya LZTR1 ilişkili yeni bir klinik antiteyi temsil edebilir. Bu durumu açıklığa kavuşturmak için daha fazla hasta raporuna ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Noonan Sendromu, İzole kardiyomiyopati, LZTR1 geni

S-014 (ID-5747) İnfertil 45, X/46,XY Mozaik Turner Vakasında Y Kromozomu Yeniden Düzenlenmesi : Nadir Bir Olgu

Rahime Laçın¹, Emine Göktaş², Ayşe Gül Zamani²

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

Mozaik Turner sendromu, bireyin bazı hücrelerinde normal kromozom yapısına sahip olduğu, diğer hücrelerinde ise monozomi X veya başka kromozomal anormalliklerin bulunduğu nadir görülen bir genetik hastalıktır. Mozaik Turner sendromu tanısı genellikle konvansiyonel sitogenetik, moleküler sitogenetik veya moleküler genetik yöntemler kullanılarak konur. Moleküler genetik yöntemlerden özellikle SNP (Tek Nükleotid Polimorfizmi) mikroarray genellikle cinsiyet kromozomlarındaki anomalileri tespit etmek için kullanılan etkili bir teknolojidir ancak sınırlılıklar gösterebilir. SNP mikroarray teknolojisi, düşük çözünürlüklü platformlarda düşük orandaki mozaikliği doğru bir şekilde tespit etme yeteneği sınırlıdır ve mozaikizm şüphesi olan durumlarda başka yöntemlerin kullanılması gerekebilir. Primer infertilite tanısıyla tarafımıza yönlendirilen hastanın 25 senelik evli olduğu ve dış merkezde yapılan spermogramında azospermi olduğu belirtilmişti. Hastanın fizik muayenesinde boy 161 cm (percentil <3) görüldü. Ebeveynlerin aynı köyden olduğu belirtildi. Hormon tetkiklerinde total testesteron 177 ng/dl (249-836) olduğu görüldü. Sitogenetik analiz karyotipi $45, X [50]/46, X \text{ psu idic } (Y)?[10]$ şeklindeydi. Hastaya yapılan C-bantlamada qh+ bölgesi Y kromozomunun kısa kolunda izlendi. İlave yapılan moleküler sitogenetik (FISH) analizde, hastada SRY pozitif 45, X hücre hattının yanı sıra yapısal anomalili Y kromozomu varlığı tespit edildi. Y kromozomunun yeniden düzenlenmesi, FISH (SHOX Probe ve SRY Probe (Diagen, TR) ve Y mikrodelyasyon (AZF) STS-PCR yöntemleriyle değerlendirildi. Moleküler sitogenetik (FISH) analizde 46 XY izlenen metafazlarda Y kromozomunun iki SHOX ve iki SRY bölgesi içerdiği tespit edildi. 45 X izlenen metafazlarda ise X kromozomunun iki SRY bölgesi içerdiği tespit edildi. AZF Testi normal olarak sonuçlandı. Hastanın SNP Mikroarray analizi 45 X kromozom kuruluşu ile uyumluydu. Çalışmamız 45, X/46, XY mozaikliği olan hastaların klinik belirtilerini ve uzun vadeli sonuçlarını daha iyi tanımlamak, 45, X/46, XY mozaikliği ile ilişkili tanı zorluklarını vurgulamak, konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerin, karmaşık genetik analizler için temel veri sağlama açısından halen kritik bir öneme sahip olduğunu belirtmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, cinsiyet kromozomları üzerinde SNP mikroarray analizi sırasında doğruluğu artırmak için gerekirse ek testler veya yöntemlerin kullanılması gerekliliğine dikkat çekmeyi hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: Mozaikizm, Turner Sendromu, SNP Mikroarray

S-015 (ID-5748) The Genetic Landscape of Androgen Insensitivity Syndrome in A Turkish Cohort

Senol Demir¹, Bilgen Bilge Geçkinli ¹

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

Introduction: Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a common disorder of sexual development (DSD) with a 46, XY karyotype. Pathogenic variants in the androgen receptor (AR) gene on the X chromosome are the primary pathogenesis of AIS. According to the clinical phenotype, it is divided into 3 groups as complete (CAIS), partial (PAIS), and mild (MAIS). Herein, we have evaluated the clinical and molecular findings of 15 patients who were investigated for DSD. **Method:** After anamnesis, detailed clinical examination and karyotyping, DNA was isolated from peripheral blood samples of the patients using Zeesan Lab-Aid 824s Blood Isolation Kit. The SOPHIATM Clinical Exome Solution (CES) V3 new generation sequencing kit covering 6300 genes and Illumina NovaSeq system were used for DNA sequencing. A custom designer panel containing 24 genes associated with 46, XY DSD was created. Data was analyzed via Sophia DDM platform. **Results:** The patients were evaluated according to clinical severity, 7 patients were evaluated as CAIS (46%), 6 patients as PAIS (40%), and 2 patients as MAIS (14%). The most common initial complaint was primary amenorrhoea (40%), while cryptorchidism was observed as the second (20%) . The karyotype was 46,XY in all patients. Of the total of nine variants detected in the AR gene, three of which are novel variants, five are missense, two are frameshift and two are nonsense variants. **Discussion:** AIS is a highly heterogeneous group of DSD. Genetic diagnosis is very important for the management of AIS, sex determination, timing of gonadectomy, fertility, physiological outcomes, and genetic counseling. In addition, this study contributes to the literature with three novel variants.

Keywords: Androgen Insensitivity Syndrome, Next generation sequencing, CAIS, PAIS, MAIS

S-016 (ID-5792) Co-Occurrence of Cri-Du-Chat Syndrome and Goldenhar Syndrome

Firdevs Dincsoy Bir¹, Umut Can Tekbaş¹

¹ Ankara Etlik City Hospital

Introduction: Cri-du-chat syndrome is an autosomal dominant disorder caused by a deletion on the short arm of chromosome 5, characterized by microcephaly, hypertelorism, epicanthal folds, and intellectual disability. The most distinctive feature is a high-pitched, cat-like cry. Craniofacial microsomia (Goldenhar syndrome) is also autosomal dominant and is marked by facial asymmetry, microtia, preauricular skin tags, lateral oral clefts, mandibular hypoplasia, and cardiac anomalies such as septal defects. This report presents a 16-month-old Turkish girl exhibiting features of both Cri-du-chat syndrome and Goldenhar syndrome. **Case Report:** A female newborn was referred to our clinic due to dysmorphism and poor sucking. Born at 35+3 weeks to non-consanguineous parents with a birth weight of 2250 grams (-2.56 SDS), she passed the newborn hearing and metabolic screening, and there was no relevant family history. Physical examination revealed microcephaly, facial asymmetry, hypertelorism, epicanthal folds, a depressed nasal bridge, preauricular skin tags, a lateral oral cleft, microretrognathia, mandibular hypoplasia, and scoliosis. Cardiac imaging showed an atrial septal defect. On neurological examination she had hypotonia. Esophagogastroduodenoscopy, transfontanelar ultrasound, and abdominal ultrasound were normal. Karyotype and chromosomal microarray analysis were performed. **Results:** Karyotype results showed 46,XX,del(5)(p13) and microarray analysis confirmed a loss of 29Mb within the 5p15.33p13.3 chromosomal regions. Both karyotype and microarray analysis confirmed Cri-du-chat syndrome. The parents' karyotype and microarray analysis were normal, suggesting that the patient's deletion was de novo. **Discussion:** This case is significant for presenting both Cri-du-chat syndrome and craniofacial microsomia features, aligning with rare literature reports. The combination of symptoms may suggest potential candidate genes for Goldenhar syndrome in the 5p region. The rarity and complexity of such cases highlight the need for additional research to understand potential interactions between these syndromes and to enhance patient care. Further studies could provide insights into the genetic and clinical aspects of these conditions.

Keywords: Cri-du-chat syndrome, Craniofacial microsomia, Goldenhar, co-occurrence

S-017 (ID-6123) TNXB Duplikasyonu ile Giden Klasik Benzeri Ehlers-Danlos Sendromu Olgusu

Ömer Alpay¹, Aslı Ece Solmaz¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

TNXB Duplikasyonu İle Giden Klasik benzeri Ehlers-Danlos Sendromu olgusu Ehler-Danlos sendromları(EDS) eklem hipermobilitesi, artmış deri elastikiyeti ve doku kırılabilirliği ile giden heterojen kalıtsal bağ doku hastalığı grubudur. Şu ana kadar tanımlanmış 14 alt- tipi mevcuttur, bunlardan biri olan klasik benzeri EDS (cEDS) deri elatikiyeti ve diğer deri bulguları ile diğer EDS alttiplerinden ayrılır. cEDS otozomal resesif bir hastalıktır ve TNXB geninin biallelik varyantları sonucu ortaya çıkar. Bu olgu sunumunda kollajenopati ön tanısı ile gelen hastanın MLPA ve yeni nesil sekanslama (NGS) ile TNXB missense varyantı ile birlikte gen duplikasyonunu saptadığımız hastamızı sunacağız Olgu sunumu 34y kadın hasta eklem hipermobilitesi, eklem ağrısı ve MVP şikayetleri ile polikliniğimize yönlendirildi. Hastanın fizik muayenesinde kas güçsüzlüğü, pectus excavatum, kolay kanama, eklemlerde laksite, mitral valve prolapsusu lomber lordoz artışı gözlenmiş. Göz muayenesinde hipermetrop ve astigmatizm saptanmış. Uterus USG'de anormalite saptanmamış, cilt muayenesinde seboreik dermatit ve egzama gözlemlendi. Hastaya yapılan hedefli yeni nesil dizileme(NGS) analizi sonucu olarak TNXB c.6493 G>A(NM_01915/6) değişikliği ve CYP21A2 geninde olası duplikasyon saptandı. Hastaya MLPA analizi yapıldı ve TNXB geninde duplikasyon gözlemlendi.Ebeveynlere yapılan segregasyon sonucunda TNXB missense varyantı babadan TNXB duplikasyonunun anneden geldiği gözlemlendi.ebeveynlerde cl-EDS açısından bulgu saptanmadı. Literatürde daha önceden TNXB duplikasyonu ile bildirilmiş cEDS hastası bulunmamaktadır. Bu vaka cEDS hastalığının duplikasyonla birlikte oluşabileceğinin göstermek açısından sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: TNXB, Ehler-Danlos sendromu, MLPA

S-018 (ID-5776) Epidermolitik Palmoplantar Keratoderma’da Tanımlanan Yeni Bir KRT9 Varyantı: Bir Aile Olgusu Sunumu

Hülya Tarım¹, Mahmut Selman Yıldırım¹, Recep Dursun²

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Giriş: Epidermolitik Palmoplantar Keratoderma; avuç içi ve ayak tabanlarını etkileyen, histopatolojik olarak akantoz, epidermolitik hiperkeratoz ve epidermisin granüler dejenerasyonu ile karakterize edilen, 1.0-4.4/100000 prevalansa sahip nadir bir otozomal dominant cilt hastalığıdır. Hiperhidroz, kaşıntı, kamptodaktili, eklem yastıkçıkları ve parmak mutilasyonu eşlik edebilir. Genetik etyolojide KRT1 ve KRT9 genleri yer almaktadır. Burada, üç kuşak soyağacında dokuz üyenin etkilendiği ve yeni bir KRT9 varyantının tanımlandığı bir Türk aile sunulmaktadır. **Yöntem ve Bulgular:** 14 yaşında kız hasta; 4 aylıkken başlayan, progresif seyir gösteren el ve ayaklarda hiperkeratotik ve skuamatöz lezyonlar nedeniyle, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği’ne refere edildi. Fizik muayenesinde el avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz izlendi. Tırnakları normal görünümdeydi ve ek dismorfik bulgusu yoktu. Probandın ebeveynleri akraba değildi. Pedigri değerlendirmesinde, üçü kadın beşi erkek olmak üzere toplam sekiz aile üyesinin benzer kliniğe sahip olduğu görüldü. Hastanın periferik kan örneğinden KAPA HyperCap Heredity Panel kullanılarak klinik ekzom analizi (CES) gerçekleştirildi. KRT9 geninde heterozigot formda ENST00000246662:c.487C>G, R163G missense varyantı tespit edildi. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre “Olası Patojenik” olarak sınıflandırıldı (PM1, PM2, PM5, PP3). Mevcut varyantın hastalıkla kosegregasyonunu değerlendirebilmek adına aile taraması planlandı. **Sonuç:** Bu vakanın sunumu ile, nadir görülen ve yüksek penetransa sahip Epidermolitik Palmoplantar Keratoderma’nın fenotipik spektrumunun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı ve yeni bir KRT9 varyantının tanımlanmasıyla genetik bilgi havuzunu zenginleştirmeyi amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Epidermolitik Palmoplantar Keratoderma, KRT9 geni, genetik varyasyon

Kaynaklar

1. Thomas, B. R., & O'Toole, E. A. (2020). Diagnosis and Management of Inherited Palmoplantar Keratodermas. *Acta dermato-venereologica*, 100(7), adv00094. <https://doi.org/10.2340/00015555-3430>
2. Xiao, H., Guo, Y., Yi, J., Xia, H., Xu, H., Yuan, L., Hu, P., Yang, Z., He, Z., Lu, H., & Deng, H. (2018). Identification of a Novel Keratin 9 Missense Mutation in a Chinese Family with Epidermolytic Palmoplantar Keratoderma. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 46(5), 1919–1929. <https://doi.org/10.1159/000489381>

S-019 (ID-5801) Kişiselleştirilmiş Floroprimidin Tedavisinde DPYD Varyantlarının Rolü

Huriye Sel Özdemir¹, Ayşe Gül Zamani¹, Emine Göktaş¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi

GİRİŞ DPYD geni dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimini kodlar. DPD enzimi, pirimidin nükleotitlerinin parçalanmasında kritik bir rol oynar ve urasili 5,6-dihidrourasil ve timini 5,6-dihidrotimine dönüştürür. Floropirimidinler (FP'ler), çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanlardır. Ancak, FP'lerin metabolizması ve detoksifikasyonu için DPD'nin etkili bir şekilde çalışması gerekmektedir. DPYD genindeki varyantlar, DPD enziminin aktivitesini azaltabilir ve bu da floropirimidinlerin metabolizmasını düşürerek ciddi toksisiteyle sonuçlanabilir. Literatür, hastaların yaklaşık %30'unda bu varyantların FP tedavisi sırasında ciddi toksisite riskini artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, DPYD genotipleme, FP tedavisinin güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmesi için önemlidir. **GEREÇ-YÖNTEM** Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik polikliniğine 2022-2024 yılları arasında kanser tanısı ile başvuran ve yeni nesil dizileme paneli sonucunda DPYD geninde varyant saptanan 10 hasta (8 kadın 2 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir **BULGULAR** DPYD genindeki varyantların incelendiğimiz çalışmada, 10 hastadan oluşan örnek grubunun önemli bir kısmını (%50) meme kanseri olguları oluşturmaktaydı. Bunu over, mide ve kolon kanseri vakaları takip etmekteydi. Varyantların patojenitesi değerlendirildiğinde, 4 hastada (%40) patojenik, 3 hastada (%30) önemi bilinmeyen (VUS) /olası patojenik ve diğer 3 hastada (%30) VUS varyant saptanmıştır. PharmGKB veritabanına göre, saptanan varyantların yarısı enzim aktivitesini düşürücü etkiye sahipken; diğer varyantlara yönelik sınıflandırma bulunmamaktaydı. **TARTIŞMA- SONUÇ** DPYD varyantlarının tespiti, floropirimidin tedavisinin dozajının ve yönetiminin optimize edilmesine olanak tanır, böylece tedaviye bağlı toksisitenin minimize edilmesi ve tedavi etkinliğinin artırılması mümkün hale gelir. DPYD geninin merkezimizde uygulanan herediter kanser panelinde yer alması, hem genetik yatkınlık hem de tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin kapsamlı bir değerlendirilmesini sağlayarak, klinik karar verme süreçlerinde önemli bir rol oynar. Sonuç olarak, floropirimidin tedavisinin kişiselleştirilmiş yaklaşım gerektirdiğini ve genetik varyantların değerlendirilmesinin tedavi yönetimi açısından kritik olduğunu vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: DPYD, floroprimidin, tedavi

S-020 (ID-5803) EXOC6B İlişkili Eklem Laksiteli Spondiloepimetafizyel Displazi: Nadir Bir Olgu Sunumu

Zeynep Özdemir¹, Umut Can Tekbaş¹, Abdullah Sezer¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi

EXOC6B genindeki biallelik patojenik varyantlar, eklem laksiteli spondiloepimetafizyel displaziye (EXOC6B-Related Spondyloepimetaphyseal Dysplasia with Joint Laxity, SEMD-JL, MIM #618395) yol açmaktadır. Bu hastalık; çoklu eklem dislokasyonları, eklem laksitesi, genu valgum, kısa boy gibi bağ doku ve iskelet displazisi özellikleri ve hidrosefali ile karakterizedir. EXOC6B geni, hücrel membran trafik düzenlenmesi ve veziküler taşıma süreçlerinde önemli rol oynayan Exocyst kompleksinin bir alt birimini kodlamaktadır. Burada nadir bir iskelet displazisi olan SEMD-JL tanılı bir hastanın sunulması amaçlanmıştır. 23 aylık erkek hasta; gelişme geriliği, hidrosefali ve keratit şikayetleri ile Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde bilateral gelişimsel kalça displazisi, kriptorşidizm ve keratit nedeniyle çoklu operasyon öyküleri bulunmaktaydı. Sağlıklı ebeveynler arasında 5. derece akrabalık mevcuttu. Ailede benzer klinik özelliklere sahip birey öyküsü yoktu. Fizik muayenede, vücut ağırlığı -1.9 SDs, boy -1.7 SDs ve baş çevresi -1.1 SDs olarak ölçüldü. Ayrıca, minör dismorfik yüz özellikleri ve iskelet displazisi bulguları tespit edildi. Beyin MR görüntülemesinde ventrikülomegali ve ince korpus kallozum görüldü. Hastanın dış merkezdeki kromozom analizi ve WES analizinde klinik bulguları açıklayabilecek bir değişiklik raporlanmamıştı. Merkezimizde yapılan moleküler karyotipleme (Infinium GSA Cyto, Illumina Inc., CA) analizi sonucunda, EXOC6B geninde 7-16. ekzonlarını içeren 120 Kb boyutunda homozigot delesyon (arr[GRCh37] 2p13.2(72717276_72837981)x0) tespit edildi. Biallelik fonksiyon kaybına yol açan bu varyantın SEMD-JL hastalığı ile uyumlu olduğu düşünüldü. Burada sunulan olgu, WES ile tanı alamayan bir hastada kromozomal mikrodizin analizi ile saptanan homozigot kopya sayısı değişikliğini tanımlamaktadır. Günümüzde yeni nesil dizileme yöntemlerinin kopya sayısı duyarlılığı artmış olsa da kapsam ve kısıtlılıklar platforma ve merkezlerin kabiliyetlerine göre değişmektedir. Ön tanıda otozomal resesif hastalık düşünüldüğü durumlarda dahi testlerin basamaklı olarak uygulanması veya geniş kapsamlı testlerin kısıtlılıklarına göre tamamlayıcı yöntemlerin sonraki basamaklarda uygulanması gereklidir. Son olarak literatürdeki yedinci SEMD-JL olgusunu yeni bulgu olan keratit ile birlikte tanımlayan bu rapor, genotipin yanında fenotip bilgisinin artmasına da katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: CNV, delesyon, EXOC6B, mikrodizin, spondiloepimetafizyel displazi

S-021 (ID-5893) SNP Array İle Klinik İlişkili Varyant Tespit Edilmeyen Hastalarda, WES Verilerinden Germline CNV Analizinin Tanıya Ek Katkısı ve CNV Araçlarının Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

Tuna Eren Esen¹, Ahmet Cevdet Ceylan²

1 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Kopya sayısı değişiklikleri (CNV), insan genomunda tek nükleotit değişikliklerinden (SNV) sonra en sık görülen genomik varyasyondur. CNV tespitinde başta mikrodizin (mikroarray) olmak üzere farklı moleküler genetik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada, yeni nesil dizileme (YND) verisinden CNV'ler araştırılarak, SNP array yapılmış olan hastalarda tanıya olan katkısının tespit edilmesi ve çalışmada kullanılan farklı CNV araçlarının elde ettiği verilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezine 2019-2022 yılları arasında başvurmuş, SNP-array çalışması sonucunda kliniği açıklayan değişiklik saptanmamış ve ortak ıslak laboratuvar/yüklemeye alınarak tüm ekzom dizileme (TED) testi çalışılmış 18 hasta cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmadan araştırmaya dahil edilmiştir. Hasta TED verileri ilk olarak yeniden analiz edildi, kliniği açıklayabileceği düşünülen ancak zigositesi uyumsuz aday varyantlar belirlendi. Daha sonra TED verisinden farklı CNV araçları kullanılarak patojenik CNV'ler ve aday varyantların karşı allellerini içeren CNV bölgeleri araştırıldı. Hastalarda klinik ilişkili veya ilişkisiz muhtemel patojenik/patojenik CNV saptanmamıştır. TED yeniden analizinde tespit edilen kliniği açıklayabileceği düşünülen aday varyantların karşı allelleri CNV bölgelerinde araştırılmış ancak varyantların/genlerin CNV bölgelerinde yer almadığı tespit edilmiştir. TED yeniden analizi sonucunda bir hastada patojenik varyant saptanıp tanı konmuştur. Hastalarda tespit edilen CNV'ler, kullanılan CNV araçları arasında sayı ve boyut olarak farklılıklar göstermiştir. CNV tespitinde araçlar arası büyük farklılıkların olması, araçların işleyiş algoritmalarında belirli bir standartizasyonun olmaması ve tespit edilen CNV'lerin ek genetik yöntemlerle konfirme edilme gerekliliği, bu araçların rutinde kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmamız sonucunda, yüksek çözünürlüklü SNP array yapılan hastalarda, dizileme verisinden CNV araştırılmasının tanıya ek katkı sağlamadığı görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, literatürle paralel olarak, genom boyu CNV araştırılmasında yeni nesil dizileme çağında bile bir süre daha SNP array yönteminin ilk basamak testi olarak yerini korumaya devam edeceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kopya sayısı değişikliği, Tüm ekzom dizileme, Yapısal varyant, Yeni nesil dizileme, Genomik varyasyon

S-022 (ID-5938) Optik Genom Haritalama Kullanılarak Resesif Hastalıklar İçin Tüm Ekzom Dizileme Analizinde Tek Bir Patojenik Heterozigot Varyantı Olan Hastalarda Olası Yapısal İkinci Varyantın Araştırılması

Özge Beyza Gündoğdu Öğütlü¹, Mehmet Burak Mutlu², Mehmet Ali Ergün³, Şengül Özdek⁴, Gülsüm Kayhan³

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

2 Detagen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Kayseri, Türkiye

3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

4 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Monogenik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın tanı ve yönetimi için genetik etiyojinin doğru bir şekilde belirlenmesi, çok önemlidir. Ancak, tüm ekzom dizileme (WES) gibi yeni nesil dizileme (NGS) teknikleri, yapısal varyantları tespit etmekte kısıtlılıklar oluşturmakta ve hastaların ancak %40-70'ine moleküler bir tanı verilebilmektedir. Optik genom haritalama (OGH), geleneksel NGS yöntemleriyle tespit edilemeyen yapısal varyantları belirleyebilen uzun-okuma genomik veriler sunarak bu sınırlamaya bir çözüm sunmaktadır. Bu çalışmada, OGH'nin resesif genetik hastalıklardan şüphelenilen hastalarda yapısal varyantları tespit etme konusundaki yararı değerlendirilmeye çalışılmıştır. Tarama yapılan 1.257 hasta arasından, WES ile tek bir heterozigot patojenik varyant tespit edilen ancak geleneksel karyotip ve mikroarray analizlerinde yapısal varyant bulunamayan yedi hasta belirlenmiştir. Bu yedi hastaya OGH uygulanmış ve iki hastada (%29) klinik açıdan önemli olabilecek yapısal varyantlar keşfedilmiştir. Hasta 5'te, TTLL5 geninde intronik bir insersiyon tespit edilmiş ve Hasta 6'da ise NMNAT1 genine yakın bir delesyon bulunmuştur. Her iki yapısal varyantın da gen fonksiyonunu bozabileceği ve hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, geleneksel dizileme yöntemleri tarafından gözden kaçırılacak yapısal varyantları ortaya çıkarmada OGH'nin önemini vurgulamakta ve monogenik hastalıklarda tanı oranlarını artırmada rol oynayabileceğini göstermektedir. Yapısal varyantların genetik hastalıklardaki rolünü daha iyi anlamak ve OGH'nin tamamlayıcı bir tanı aracı olarak kullanımını doğrulamak için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: OGH, yapısal varyant, TTL5, NMNAT1

S-023 (ID-6018) Serebrotendinöz Ksantomatozis Tedavi Edilebilir Kalıtsal Kolesterol Metabolizma Bozukluğu

Mustafa Yılmaz¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Arka Plan/Amaç: Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX) beyin, omurilik, göz ve tendonlar gibi dokularda anormal kolestanol birikimi ile karakterize kolesterol metabolizmasının nadir görülen otozomal resesif bir bozukluğudur. Bu çalışmada, 6 CTX hastasının klinik ve genetik özelliklerini sunmayı amaçladık. Gereç-Yöntem: Tüm hastalar aile öyküsü, nörolojik muayene, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektromiyografi ile değerlendirildi. Tüm vakalar yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak herediter ataksi gen paneli ile araştırıldı. Bulgular: 5 aileden toplam 6 olgudan oluşan hasta kohortumuzda tanı anındaki ortalama yaş 30 idi. 5 aileden 4'ünde ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. Klinik bulgular açısından, hastaların 3'ünde (%50) katarakt, 2'sinde (%33) polinöropati, 5'inde (%82) gelişimsel gecikme/entelektüel yetersizlik, 2'sinde (%33) nöbet, 1'inde (%16) osteoporoz ve 4'ünde (%66) ataksi mevcuttu. Beyin MRG analizinde serebral ve serebellar atrofi, dentat nükleusta hiperintensite rapor edildi. Moleküler analizde CYP27A1 geninde (NM_000784.4: c.1476+2T>C, c.1_5delATGGC (p.Met1fs*178), c.646G>C (p.Ala216Pro) olmak üzere üç farklı homozigot varyant tespit edilmiştir. İki farklı vakada saptanan frameshift (c.1_5delATGGC, p.M1fs*178) varyantı novel varyanttır. Üç hastanın plazma kolestanol seviyeleri yüksekti. Sonuç: Erken tanı ve tedavi CTX hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteyi önlemenin anahtarıdır. Oral kenodeoksikolik asit tedavisinin erken başlatılması nörolojik ve nörolojik olmayan semptomlar için tedavi seçeneğidir. Kalıtsal ataksi, spastik parapleji ve katarakt gen panellerine CYP27A1 geninin eklenmesi CTX hastalarının erken teşhisine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Serebrotendinöz ksantomatozis, kenodeoksikolik asit

S-024 (ID-5969) Çiftlerde WES ile Taşıyıcılık Testinin Önemi ve Tek Biyopsi ile Birden Fazla Hastalık İçin Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT-M) Uygulamaları

Hüseyin Avni Taç¹, Çağrı Oğur¹, Mesut Yeşil¹, Ebru Sarı¹, Gamze Usaç¹, Büşra Kaya¹, Berna Ayar¹, Ahmet Eren Sayın¹, Narmin Bakhshaliyeva¹, Hüseyin Karadayı¹, Yavuz Hakan Özön¹, Hakan Berkil¹

1 Genetiks Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Giriş Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon birey genetik hastalıklardan etkilenmekte olup, her dört kişiden biri ciddi bir genetik bozukluk taşımaktadır. İzole etnik gruplarda ve akraba evliliğinin yüksek olduğu topluluklarda ortak mutasyonların görülme riski daha yüksektir. Bazı çiftler birden fazla hastalığı paylaşabilir ve bu durum sınırlı veya hedeflenmiş genetik tarama testleriyle gözden kaçabilir. Bu nedenle, ACOG, ESHRE ve ESHG gibi saygın otoriteler, tüm ekzon dizilemesi (WES) kullanarak kapsamlı gebelik öncesi taşıyıcı taraması yapılmasını önermektedir. Metod Bu retrospektif çalışmaya, 2020 ile 2024 yılları arasında genetik hastalık öyküsü bulunan ve tek bir genetik birime yönlendirilen çiftler (n=94) dahil edilmiştir. Çiftlerin yaklaşık %50'sinde akraba evliliği bulunmaktadır. Tüm ekzon dizilemesi, Novaseq 6000 NGS platformu (Illumina) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik analiz, üretici önerileri ya da kurum içi protokoller kullanılarak yapılmıştır. Varyant analizi, ACMG kriterleri, ClinVar ve HGMD'ye uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bölgeye özgü primerler kullanılarak Sanger dizilemesi ile segregasyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar WES ve ardından yapılan segregasyon analizi sonucunda, 94 aileden 46'sında sevk nedenine sebep olabilecek raporlanabilir patojenik veya muhtemel patojenik varyantlar tespit etmiş olup, genel tanı doğrulama oranı %48.9 olarak belirlenmiştir. Çarpıcı bir şekilde, bu ailelerin 42'sinde her iki partnerde de birden fazla ortak gende mutasyon görülmüştür. Bugüne kadar, tek bir biyopsi ile birden fazla gen ve hastalık için PGT-M, 22 ailede başarıyla gerçekleştirilmiştir. Doksan altı embriyo transfer edilebilir olarak bulunmuş ve sağlıklı bebekler dünyaya gelmiştir. Tartışma WES tekniği, daha önce klinik olarak teşhis edilmemiş nadir bozuklukların teşhis edilmesine yardımcı olmuş ve akraba çiftler için ek risk değerlendirmesi sağlamıştır. Bu çalışma, PGT-M öncesinde çiftlerde kapsamlı gebelik öncesi taramanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu tür bir test yapılmaması, bilinmeyen genetik hastalıklardan etkilenen çocukların doğmasına neden olabilir. Bu çalışmada, tek bir trofektoderm biyopsisi ile birden fazla hastalık başarılı bir şekilde test edilebilmiş olup, WES, mutasyon doğrulama, segregasyon ve PGT uygulamalarının tek bir genetik birim içinde entegrasyonunun önemini gözler önüne sermektedir.

Anahtar Kelimeler: Taşıyıcılık testi, Tüm genom dizileme, Tek gen hastalıkları için preimplantasyon genetik tanı (PGT-M)

S-025 (ID-5972) Implementation of Plasma-Based ESR1 Mutation Testing For Breast Cancer Patients In Germany - A Harmonization Study

C. Jonas¹, J. Fassunke¹, **Achim Escherich**², W. Dietmaier³, S. Dintner⁴, S. Herold⁵, L. C. Heukamp⁶, K. Neumann⁷, S. Merkelbach-Bruse¹, R. Büttner¹

1 University Of Cologne, Faculty Of Medicine And University Hospital Cologne, Institute Of Pathology, Köln, Germany

2 A. Menarini Gmbh, Zürich, Switzerland

3 University Hospital Regensburg, Institute Of Pathology, Regensburg, Germany

4 General Pathology And Molecular Diagnostics, Faculty Of Medicine, University Of Augsburg, Augsburg, Germany

5 University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Institute Of Pathology, Dresden, Germany

6 Lungenkrebsmedizin Oldenburg, Oldenburg, Germany And Institute For Hematopathology Hamburg, Hamburg, Germany

7 City Hospital Dessau, Institute Of Pathology, Dessau, Germany

Implementation of plasma-based ESR1 mutation testing for breast cancer patients in Germany - a harmonization study
Methods Fourteen ESR1 mutated artificial plasma samples (8x single mutation, 1x wild type, 5x double mutations) with an allele frequency of 1% were analyzed by parallel sequencing and/or dPCR in different institutes of pathology (Augsburg, Dessau, Dresden, Oldenburg, Regensburg, Cologne). Assays and platforms from Qiagen, ThermoFisher, BioRad and Gencurix were used for the dPCR analysis. Custom and commercial assays from Qiagen, Agilent, Roche, ThermoFisher and Twist Biosciences as well as sequencing platforms from Illumina and ThermoFisher were used for parallel sequencing. Results dPCR: 2 participants correctly analyzed the mutation status of all 14 samples, 2 participants were unable to correctly analyze 2 samples. 1 participant was unable to analyze 4 samples correctly. 1 participant performed dPCR with two different assays. Due to a technical error, he was only able to analyze 2 samples correctly in the first analysis and was able to analyze 13 samples correctly when performing the analysis again with an assay from another provider. Parallel sequencing: 3 out of 6 participants correctly analyzed the mutations of all 14 plasma samples, 3 participants correctly analyzed all 14 samples after changing the filter criteria. 1 participant could not detect a double mutation due to quality control parameters.

Keywords: ESR1 mutation, dPCR, plasma samples, liquid biopsy

S-026 (ID-5989) Epidermolizis Bülloza Hastalarında Hedefe Yönelik Yeni Nesil Dizileme Paneli ile Novel Patojenik Varyantların Tanımlanması: 7 Aile, 11 Vakalık Seri

Murat Erdogan¹, Muhammet Ensar Doğan¹

1 Kayseri Şehir Hastanesi

Epidermolizis bülloza (EB), mukokutanöz fragilite ve minimal travma sonrası blister formasyonu ile karakterize bir grup nadir genetik hastalıktır. EB, klinik ve genetik olarak oldukça heterojendir; farklı şiddet seviyelerine sahip fenotipleri içerir ve en az 16 farklı gendeki değişiklikleri kapsar. Farklı tiplerinde farklı klinik prezentasyonlar dikkati çeker. Bu heterojenlik göz önüne alındığında, EB dört ana tipte ve klinik alt tiplerde sınıflandırılır. Ana sınıflandırma, blister oluşumunun meydana geldiği cilt tabakasıyla ilgilidir: EB simpleks (EBS; intraepidermal tabaka), junctional EB (JEB; bazal membranın lamina lucida'sı içinde), distrofik EB (DEB; bazal membranın altında) ve Kindler's EB (KEB; karışık cilt bölünme modeli. Bu çalışmada 26 gen içeren epidermolizis bülloza hedefe yönelik yeni nesil dizileme paneli ile klinik tanılu hasta örnekleri çalışıldı. Burada genetik olarak korfirme ettiğimiz 7 aileden toplam 11 EB hastasını sunuyoruz. Hastalarımızın 7 tanesi distrofik tip, 4 tanesi ise simpleks tipten oluşmaktaydı. Bu hastalarda COL7A1, PLEC, KRT5 ve EXPH5 genlerinde ACMG kriterlerine göre patojenik/muhtemel patojenik varyantlar tespit edildi. Varyantların 1'i nonsense, 4'ü frameshift ve 2'si missense idi. Bu varyantlardan dördü daha önce literatürde ve veri tabanlarında bildirilmemişti. Sonuç olarak bu çalışma ile nadir fenotipler ve novel varyantlar sunduk. Son dönemde COL7A1 mutasyonu bulunan DEB'li 6 aylık ve üzeri hastalardaki yaraların tedavisi için herpes simpleks virüsü tip 1 vektör tabanlı gen tedavisi 2023 yılında onaylandı. EB'nin farklı formlarında yapılan moleküler analiz, doğru genetik danışmanlık, yeni nesil tedaviler ve prenatal tanı için daha iyi bir alt sınıflandırmanın temelini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Nesil Dizileme, YND, NGS, Epidermolizis Bülloza

S-027 (ID-5990) Ailesel Cat-Eye Sendromu Tanısında İzlenen Algoritmalar

Esra Güneş¹, Gülsüm Kayhan¹, Yusuf Bahap¹, Ekin Alpaslan¹, Meral Yirmibeş Karaoğuz¹

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad, Ankara

Amaç: Mozaik marker kromozom sendromlarından biri olan cat-eye sendromundan 22. kromozomun q11 bölgesinin duplikasyonu sorumludur ve kliniğine mozaisizmin derecesine bağlı olarak iris kolobomu, anal atrezi, aşağı yerleşimli palpebral fissürler, preaurikuler skin tag/pit, renal ve kardiyak malformasyonlar eşlik etmektedir. Mozaisizmden dolayı klinik bulguların tamamı yaklaşık olarak hastaların sadece %9’unda görülmektedir.

Bu bildiride ortak klinik bulgusu anal atrezi olan ilk başvuruda bulunan 4 aylık (olgu 1, ek olarak kardiyak anomalileri; ASD ve PDA mevcuttu) ve sonra başvuran 4.5 yaşında (olgu 2, ek olarak epilepsi, boy kısalığı ve fistül mevcuttu) mozaik cat-eye sendromu tanısı alan iki kuzen ve onların ebeveynlerinde marker kromozomunun tespitinde izlenen algoritmalar ve aileye verilen bilgi/genetik danışma sunulmaktadır.

Materyal ve Metod: Olgular ile ebeveynlerine konvansiyonel sitogenetik analiz ve array-CGH (array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) analizi (olgu 2’de sadece babaya) yapılmıştır. Eş zamanlı her iki olguya ve 2. olgunun babasına (olgu 1’de marker kromozomunun paternal kalıtıldığı saptandığı için) kromozom 14/22’ye ait sentromer (D14Z1/D22Z1) ve 22. kromozoma ait tam boyama (wcp22) ve olgu 1’de ek olarak 22. kromozoma ait löküs problemleri (D22S75 ve ARSA) kullanılarak FISH (Floresan *insitu* Hibridizasyon) analizleri yapılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda her iki olguda yaklaşık %54 oranında mozaik marker kromozom (olgu 1’in 40 metafaz plağının 27’sinde; olgu 2’nin 46 metafaz plağının 25’inde) belirlenmiştir. Olgular ve ebeveynlerine array-CGH analizi yapılmış ve olguların her ikisinde de 22q11.1q11.21 bölgesinde 2-3 kopya (sırasıyla olgu 1 ve 2’de, 2.5 Mb ve 2.6Mb büyüklüklerinde) cat-eye sendromu ile uyumlu sinyal alınırken, olgu 1’in babasında 22q11.1 bölgesinde cat-eye sendromu ile ilişkili olabileceği lehine değerlendirilen 380 kb büyüklüğünde klinik önemi belirsiz bir duplikasyon belirlenmiştir. Olgu 2’nin anal atrezi klinik bulgusuna sahip olan babasında karyotipte %34 oranında belirlenen mozaik marker kromozomun kökeninin belirlenmesinde array-CGH analizi informatif olmamıştır. Olguların eş zamanlı yapılan FISH analizi marker kromozomun orijinini teyit etmiştir. Olgu 1 FISH analiz sonucu; ish mar(14/22)(D14Z1/D22Z1+,wcp22+,wcp14+,D22S75-,ARSA-), olgu 2 FISH analiz sonucu; ish mar(14/22)(D14Z1/D22Z1+,wcp22+). Array-CGH analizinin informatif olmadığı olgu 2’nin babasında, 22. kromozoma ait aynı proplar (D14Z1/D22Z1 ve wcp22) kullanılarak yapılan FISH analizi, marker kromozomun olgulardaki gibi 22. kromozom kaynaklı olduğunu teyit etmiştir.

Tartışma: Cat eye sendromu, ailesel anal atrezi, kolobom gibi bulgular ile seyreden mozaik bir marker kromozom sendromudur. İlk basamakta yapılan konvansiyonel sitogenetik analizde mozaik marker kromozom belirlendiğinde kökeninin belirlenmesi amacıyla (çok düşük mozaik olmayan ve/veya ökromatin gen içeriğine sahip olgularda) ilk aşamada hızlı tanı için array-CGH yöntemi tercih edilebilmektedir. Olgu 1, 2 ve olgu 1’in babasında array-CGH yöntemi marker kromozomun kökeninin belirlenmesinde etkin bir yöntem olmuştur. Array-CGH yönteminde marker kromozomun içerdiği kopya sayısı/gen içeriği, marker kromozomun büyüklüğü, DNA’nın kalitesi gibi durumlar marker kromozomun orijininin tespitinde önemli olan bileşenlerdir. Array-CGH’e kıyasla tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) kullanıldığı mikroarray analizleri mozaisizm hakkında daha fazla bilgi verici olsa da, olgu 2’nin babasında olduğu gibi düşük orandaki mozaisizmlerin tespitinde her iki mikroarray yöntemi de bilgi verici

olamayabilmektedir. Bu durumda, olgu 2'nin babasında uygulandığı gibi düşük mozaik olgularda informatif olan FISH analizi öncelikli tercih edilmesi geren yöntem olmalıdır. Her iki olgunun ailesine uygulanan testler ve kısıtlılıkları hakkında bilgi verilmiş ve sonraki gebelikleri için preimplantasyon ve/veya prenatal genetik tanı önerilmiştir.

S-028 (ID-5994) Retinal Dystrophies: Evaluation of Genetic Results With 7 Novel Disease-Causing Variants

Zeynep Esener¹, Hilmi Bolat¹

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Retinal dystrophies is a group of eye disorders that affect the retina, making vision difficulties. Diseases such as retinitis pigmentosa, cone rod dystrophy, and achromatopsia are in this group. Retinitis pigmentosa is the most commonly seen retinal dystrophy. To date, 367 genes associated with retinal dystrophy have been identified in Human Phenotype Ontology (HP:0000556). Detailed family histories and clinical examinations of 35 cases from 33 unrelated families with retinal dystrophy were evaluated, retrospectively. The diagnosis was achieved through targeted next generation sequencing, clinical exome sequencing and whole exom sequencing. Segregation analysis were performed with Sanger sequencing and next generation sequencing. We described pathogenic/likely pathogenic variants in BBS7, BBS10, BBS12, MKKS, USH1G, PCARE, MFSD8, RPGR, CYP4V2, RDH12, PRPF31, PROM1, USH2A, RD3, RPE65, ABCA4, CEP78, NR2E3, VPS13B, USH1C, CRB1, CRX, GUCY2D, ADGRV1, CLN3 genes. Variants in PCARE, MFSD8, RPGR, CYP4V2, RDH12, PRPF31, PROM1, USH2A, RD3, RPE65, ABCA4, NR2E3 genes were detected in isolated retinal dystrophy cases. Among the syndromic cases, 5 Bardet-Biedl syndrome (5/33 families), 4 Cohen syndrome (4/33 families), 3 Usher syndrome (3/33 families), 1 Neuronal Ceroid lipofuscinosis type 3 (1/33 families) were detected. 1 case was diagnosed with Cone-rod dystrophy and hearing loss phenotype. 7 novel variants were manifested in BBS7, RPGR, MKKS, BBS12, USH2A, ADGRV1, CLN3 genes. Retinal dystrophies are a genetic heterogeneity group of diseases that cause vision problems, mostly affecting children and young adults. In our study, We contribute to the literature with 7 novel variants and present our retinal dystrophy experience. We emphasize the importance of genetic testing and genetic counseling since gene therapy options are available in RPE65-related diseases.

Keywords: Retinal dystrophies, retinitis pigmentosa, next generation sequencing

**S-029 (ID-5998) SMA Sessiz Taşıyıcılığıyla İlişkili Polimorfizmlerin Taşıyıcılığı
Saptamadaki Yeri: Başkent Deneyimi**

Songül Purtuloğlu¹, Ayşe Pelin Toker¹, Ege Baltacı¹, Mert Polat¹, Mustafa Bakırtaş¹, Selin Akad Dinçer¹, Yunus Kasım Terzi¹, Zerrin Çelik¹

1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Klasik Spinal Musküler Atrofi (SMA), 5. kromozomda bulunan SMN1 geninin biallelik mutasyonları ile meydana gelen otozomal resesif kalıtılan motor sinir hastalığıdır. SMA en sık SMN1 geninin 7. ekzonunda meydana gelen delesyondan kaynaklanır. SMA'nın hem tanısı hem de taranması SMN1 geninin kopya sayısını belirleyen moleküler genetik testler ile gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemlerin önemli bir kısıtlılığı ise SMN1 geni kopyalarının hangi allel üzerinde taşındığının saptanamamasıdır. Yapılan çalışmalarda bir allel üzerinde birden fazla SMN1 kopyası varlığı ile korelasyon gösteren bazı tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlamıştır. SMN1 geni kopya sayısı 2'den fazla olan teorik olarak 2 kopyanın aynı allel üzerinde taşındığı düşünülen bireylerde SMN1:c.3+80T>G rs143838139 ve SMN1:c.211_212del rs200800214 tek nükleotid polimorfizmleri belirteç olarak kullanılmaktadır ancak bu SNP'lerin sıklığı popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada Ocak 2014-Ocak 2024 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'na SMA taşıyıcılığı tespiti amacıyla başvuran 1907 bireyin sonuçları geriye dönük incelendi. SMN1 genini en az 3 kopya taşıdığı bilinen 127 ve iki kopya taşıyan 18 bireyde SMN1 geninde belirtilen SNP'lerin varlığı, bu polimorfizmlerin SMN1 geni sessiz taşıyıcılarını tespit etme gücünü değerlendirmek amacıyla araştırıldı. DNA örnekleri SMN1 geni kopya sayısı ve g.27134T>G ve g.27706-27707delAT polimorfizmlerinin tespiti için, SALSA MLPA probmix P460 SMA (Sessiz) taşıyıcı kiti kullanılarak MLPA (Multipleks Ligasyon Prob Amplifikasyonu) yöntemi ile analiz edildi. Tüm bireyler içinde SMN1 kopyası üç ve üzeri olanların %6.7 oranında olduğu belirlenmiştir. Bu bireylerin 12'sinde (%9,4) g.27134T>G ve g.27706-27707delAT polimorfizmleri birlikte tespit edilmiştir. SMN1 geni 2 kopya olan 18 bireyde ise herhangi bir polimorfizm tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda kopya sayısı 3 ve üzeri olan kişilerin %90.6 oranında bu polimorfizmleri taşımadığı, bu nedenle sessiz taşıyıcıları tespit etmek amacıyla kullanımlarının sınırlı olacağı görülmüştür. Sonuçlarımız, bu polimorfizmleri içeren ticari kitlerin kullanılması durumunda, bireylerin test öncesi genetik danışma ile yapılan testin sessiz taşıyıcılığı kesin olarak dışlayamayacağı konusunda bilgilendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: spinal msküler atrofi, sessiz taşıyıcı, popülasyon genetiği, SMN1 , taşıyıcı taraması

S-030 (ID-6000) Pediatrik Lösemi Hastalarında Mikroarray Yönteminin Tanı, Risk Sınıflaması ve Tedaviye Katkısı

Mustafa Oğuz Acar¹, Şule Altın¹, Hatice Ilgın Ruhi¹

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

Hematolojik malignitelerde genetik incelemeler hasta yönetiminde önemli bir role sahiptir. Rutinde karyotip, FISH ve RT-PCR en sık kullanılan yöntemlerdir. Karyotipin hücre kültürü gerektirmesi ve çözünürlüğünün düşük olması, FISH/RT-PCR'ın hedefe yönelik olması ve bu yöntemlerle kopya nötral heterozigotluk kayıplarının (KN-HK) saptanamaması gibi nedenlerle bazı olgularda yeterli sonuç alınamamaktadır. Sunulan çalışmada; rutin genetik testleri yapılmış pediatrik lösemi hastalarında mikroarray analizinin katkısı araştırıldı. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince (Proje kodu: TTU-2024-3263) desteklenen bu çalışmada 16 B-ALL, 3 T-ALL, 1 AML, 1 JMML olmak üzere 21 olguya ait tanı/nüks kemik iliği DNA örneğinden mikroarray analizi yapıldı. Yeterli metafaz elde edilemeyen veya tanımlanamayan kromozomal anomalisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar 1-17 yaşları arasında olup, 10'u kız, 11'i erkekti. Saptanan varyantların sınıflandırmasında ACMG/CGC 2019 kriterleri kullanıldı. Burada rutin testlerin yakalayamadığı, tier 1/2 olan değişiklikler sunuldu. B-ALL olgularında P2RY8 delesyonu sonucu oluşan P2RY8::CRLF2 füzyonu, IKZF1 delesyonu, PAX5 delesyonu, atipik iAMP21 ve 14, 15, 17. kromozomlarda kromotripsis saptandı. Hiperdiploid hasta grubunda en sık 21, X, 18. kromozomlarda kazanım görüldü. IKZF1 delesyonu, bir tanesi Down sendromlu (DS) olmak üzere iki hastada saptandı. DS'li olguda PAX5 delesyonu, diğer olguda ise CDKN2A delesyonu, 9p KN-HK eşlik etmekteydi. İki hastanın da IKZF1-plus grubunda oldukları belirlendi. İnterfaz FISH'de 4 RUNX1 sinyali saptanan bir hastada, mikroarray analizinde 21. kromozomda aşamalı kazanç/kayıp örüntüsü görüldüğünden atipik iAMP21 olarak değerlendirildi. Ayrıca, 15. kromozomda kromotripsis, trizomi 10 ve 1q kazanımı eşlik etmekteydi. T-ALL'li olguların ikisinde STIL delesyonu sonucu oluşan STIL::TAL1 füzyonu, CDKN2A delesyonu, 9p ve 10q KN-HK birlikteliği saptandı. Germline CBL mutant JMML hastasında ikinci vuruşun 11q'da iki farklı KN-HK'yle gerçekleştiği gösterildi. Bu çalışmada mikroarray analizi ile yirmi olguda lösemi gelişimiyle ilişkili olabilecek genomik değişiklikler tanımlandı. Bunların dördünde risk grubunu değiştiren bulgular (Ph-benzeri ALL, IKZF1-plus, iAMP21) elde edildi. Sonuç olarak yeni tanı lösemi hastalarında mikroarray yönteminin rutin tanıda kullanımını destekleyici verilere ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: mikroarray, pediatrik lösemi, kopya sayısı, kopya nötral heterozigotluk kaybı, IKZF1, iAMP21, P2RY8, STIL

**S-032 (ID-6005) PTCH1 Patojenik Varyant Saptanan Olguların Değerlendirilmesi: 2
Novel Varyant ve Genotip-Fenotip İlişkisi**

Ayşe Pelin Toker¹, Mert Polat¹, Ege Baltacı¹, Yunus Kasım Terzi¹, Zerrin Çelik¹
1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş İnsan Patched 1 (PTCH1) geni Sonic hedgehog (SHH) yolağında smoothed (SMO) sinyal aktivitesini baskılayan bir integral membran proteinini kodlamaktadır. PTCH1, medulloblastom ve bazal hücreli karsinom gibi tümörlerin patogeneğinde tümör baskılayıcı gen olarak rol oynamaktadır. PTCH1'in normal allelinin inaktive olması, SHH yolundaki değişikliklere bağlı olarak odontojenik keratokist, over fibromları, kardiyak fibromlar, tipik yüz görünümü ve bazal hücreli karsinomlarla seyreden Bazal Hücreli Karsinom sendromu 1 (BCNS 1) ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada BCNS 1 novel varyantların raporlanması ve PTCH1 ilişkili fenotipler ile saptanan varyantların protein üzerindeki etkileri ve domainler ile genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yöntem Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik ABD'ye 2019-2024 yılları arasında başvuran hastalarda PTCH1 patojenik varyant saptanan 8 hasta değerlendirilmiştir. 4 hastada WES, 1 hastada CES ve 3 hastada ise daha önce aile bireylerinde saptanan belirli bir varyant için Sanger dizi analizi yapılmıştır. Saptanan varyantlar için in silico analiz yapılarak ACMG kriterlerine uygun şekilde patojenite sınıflandırılması yapılmıştır. Sonuçlar ve Tartışma Literatürde daha önce bildirilmemiş iki adet PTCH1 geni varyantı tespit edilmiştir. Bu varyantlardan PTCH1:c.1345_1347del'in yüksek olasılıkla patojenik, PTCH1:c.1719C>A varyantı klinik önemi bilinmeyen/yüksek olasılıkla patojenik varyant olarak değerlendirilmiştir. Dismorfik tipik yüz fenotipine sahip üç hastada PTCH1:c.2308C>T, PTCH1:c.2178dup ve PTCH1:c.1345_1347del varyantları bulunmuştur. Bu hastalardan PTCH1:c.2308C>T de novo olarak saptanırken, diğer iki varyant tekrarlayan bazal hücreli karsinom (BCC) öyküsü bulunan ebeveynlerinde de saptanmıştır. Bu 3 varyant da protein üzerinde delesyon ve ya stop kodonu oluşturarak protein sentezini durdurmaktadır. Annede rekürren BCC öyküsü olan kendisinde 28 yaşında BCC saptanan hastada ise PTCH1:c.3499G>A varyantı saptanmıştır. Gelişim geriliği ile başvuran bir diğer 9 yaşındaki hastada ve annesinde PTCH1:c.1719C>A varyantı saptanmış; hastalar ilgili bölümlere değerlendirilmeleri için yönlendirilmiştir. Bu iki varyant da yanlış anlamlı mutasyon olarak saptanmıştır. Hastaların ebeveynlerinde ilgili fenotipler daha geç yaşta ortaya çıkmış ya da izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: PTCH1, Gorlin Goltz sendromu, novel varyant, fenotip-genotip

S-033 (ID-6011) Çocukluk Çağında İnterstisyel Akciğer Hastalığına Neden Olan Nadir Genetik Hastalıklar: Türkiye Çocukluk Çağı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Kayıt Sistemi Verileri

Ayşe Ceren Sağdıç¹, Ahmet Cevdet Ceylan¹, Satı Özkan Tabakçı², Gökçen Dilşa Tuğcu², Uğur Özçelik³, Sinem Can Oksay⁴, Çiğdem Korkmaz⁵, Fazılcan Zirek⁶, Handan Kekeç⁷, Figen Gülen⁸, Melih Hangül⁹, Beste Özsezen¹⁰, Derya Ufuk Altıntaş¹¹, Hanife Tuğçe Çağlar¹², A.erdem Başaran¹³, Zeynep Seda Uyan¹⁴, Ali Özdemir¹⁵, Tuğba Ramaslı Gürsoy¹⁶, Nural Kiper³, Ebru Yalçın³, Nagehan Emiralioğlu³, Saniye Girit⁴, Ayşe Ayzıt Kılınç⁵, Nazan Çobanoğlu⁶, Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu⁷, Sevgi Pekcan¹², Yasemin Gökdemir¹⁷, Berna Oğuz¹⁸, Diclehan Orhan¹⁹

1 Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara

2 Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

4 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

5 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

6 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

7 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

8 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

9 Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Gaziantep

10 Şanlıurfa Eyyübiye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa

11 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı, Adana

12 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya

13 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya

14 Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

15 Mersin Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Mersin

16 Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Van

17 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

18 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

19 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ: Çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalıkları (chILD) genetik ve edinsel nedenlere bağlı görülebilen, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan kronik akciğer hastalıklarıdır. Genetik tanı yöntemlerinin yaygınlaşması, chILD fenotipi hastaların daha iyi tanınması nedeniyle nadir görülen bazı hastaların da tanı alma sıklığı artmıştır. En sık görülenleri Surfaktan metabolizma bozuklukları ve infant döneminin nöroendokrin hiperplazisi (NEHI) olmasına rağmen 50'den fazla nadir hastalığın chILD ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Genetik incelemelerin yaygınlaşmasıyla birlikte MARS, aminoasit-tRNA sentetaz

(ARS), OAS1 mutasyonu-pulmoner alveolar proteinozis, otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili COPA, STING1 ve daha da nadir görülen FLNA, TBX4, NHLRC2 ve ZNFX1 mutasyonu gibi hastalıkların saptanma sıklığı artmıştır. Çalışmamızda Türkiye Çocukluk Çağı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Kayıt Sistemi'ne göre, nadir görülen genetik hastalıkların neden olduğu chILD tanısı olan hastaların özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmamızda 2022-2023 yılı Türkiye Çocukluk Çağı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Kayıt Sistemi'ne kayıtlı 667 klinik ve radyolojik olarak chILD ile uyumlu olan hasta incelenmiş ve 46'sının genetik verileri retrospektif olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Güncel literatür verileri ve ACMG kriterlerine göre sınıflandırılarak klinik olarak uyumu bakımından incelenmiştir. SONUÇLAR: Kayıt sistemindeki 667 hastada yapılan 46 hastanın nadir genetik hastalık şüphesi üzerine, tespit edilen genler; immün yetmezlik, metabolik hastalık, pulmoner fibrozis/ chILD ilişkili genler olarak 3'e ayrılmıştır. Sınıflandırılmayanlar "Diğer" kategorisine dahil edilmiştir (Tablo 1). Klinikle ilişkili olabilecek toplam 55 varyant tespit edilmiştir. Bunlardan 21'i "Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS)" varyant (%38), 20'si "Muhtemel Patojenik (LP)" varyant (%36), 14'ü "Patojenik" varyant (%25) olarak sınıflandırılmıştır. TARTIŞMA: CHILD projesi ile Türkiye'nin en büyük merkezlerince çocukluk çağının interstisyel akciğer hastalığı kayıt altına alınmaktadır. chILD hastalarının genetik değişikliklerin tespit edilmesi, neden oldukları akciğer hastalığı ilişkisinin belirlenmesi, çocukluk çağında oldukça az sayıda verinin bulunduğu bu hastalık grubuna olan farkındalığı arttırarak hastaların daha erken tanı alması ve etkin tedavisine fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: chILD; interstisyel akciğer hastalıkları; nadir hastalık

İmmün Yetmezlik/Disregülasyon İlişkili Genler	Metabolik Hastalık İlişkili Genler	Pulmoner Fibrozis/chILD İlişkili Genler	Diğer Genler
TERT(3)	SMPD1(4)	MUC5B(4)	NKX2-1(2)
STAT3(2)	GBA1(2)	SLC34A2(3)	IRAK3(1)
RNF168(2)	GALC(2)	MARS1(2)	TTC21B(1)
ADA(1)	NPC1(2)	STING1(2)	PLG(1)
FAS(1)	FMO3(2)	FARSB(1)	SLC11A1(1)
CASP10(1)	PEPD(1)		TBL1XR1(1)
ZNFX1(1)	SLC7A7(1)		RAD54L(1)
PIK3CD(1)			DNAJB4(1)
LRBA(1)			A2M(1)
ATM(1)			SMAD4(1)
COPA(1)			FGFR3(1)

Tablo 1: Hastalarda tespit edilen genlerin dağılımı; hasta sayıları parantez içinde belirtilmiştir.

S-034 (ID-6014) Parkinson Ön Tanılı Hastaların Klinik Ekzom Analizi Verileriyle Değerlendirilmesi

Hanife Saat¹, **Esmâ Ertürkmen Aru**¹, Öznur Kaya Güneş¹
1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Giriş: Parkinson hastalığı, merkezi sinir sisteminin sık görülen progresif nörodejeneratif bozukluklarından biridir. Klinik bulguları istirahat tremoru, kas rijiditesi, bradikinezi ve sıklıkla postural instabilite ile karakterizedir. Temel histopatolojisi dopaminerjik nöronların kaybı ve kalan nöronlarda alfa-sinnüklein içeren intrasitoplazmik inklüzyonların bulunmasıdır. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm parkinson hastalarının yaklaşık %5-10'u monogenik kalıtım modeliyle ilişkilendirilmiştir. Türkiye'de Parkinson hastalığının prevalansı, dünya genelindeki oranlara benzer şekilde, 65 yaş üstü popülasyonda yaklaşık %1-2 düzeyindedir. Amaç: Bu çalışmada merkezimize parkinson ilişkili klinikler açısından yönlendirilen hastalarda tespit edilen genetik varyantların literatürle karşılaştırılması; hastaların aile öyküleri, kalıtım paternleri ve genotip-fenotip korelasyonlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Yöntem: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniklerine parkinson ilişkili klinik bulgular ile yönlendirilen 84 hasta klinik ekzom analizi ile değerlendirildi. Bulgular ve Sonuç: Kohortun ortalama tanı yaşı 39,6 olup hastaların 11'i juvenil başlangıçlıydı. 7 tanesi kopya sayısı değişikliği olmak üzere hastaların 30'unda anlamlı genomik değişiklik tespit edildi. Bu değişikliklerden 4 tanesi ise novel olarak saptandı. Parkinson ilişkili klinikler ve parkinson yatkınlığı açısından tanı başarısı %35,7 olarak saptandı. Parkinson klinik tanısı ile takip edilen hastaların 3'ü metabolik ve parkinson dışı nörolojik hastalık tanısı aldı. Bu durum parkinsonizm ile prezente olan kliniklerin ayırıcı tanısında diğer nadir genetik hastalıklar açısından da ayrıntılı genetik değerlendirme yapılmasının önemine dikkat çekmektedir. Ayrıca genetik profillemenin önemi, parkinson hastalığının risk değerlendirmesi ve tedavi araştırmalarında hedeflenmiş stratejilerin geliştirilmesi açısından öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, klinik ekzom analizi, nörodejeneratif hastalık, hareket bozukluğu

S-035 (ID-6016) Paternal Resiprokal Translokasyonun Nadir Bir Segregasyonuna Bağlı Oluşan 47,XY,+der(9)t(9;20)(q21.2;p12) Olgusu

Gözde Uzun Kaya¹, Ahmet Dursun¹, Zühal Örnek², Mürsel Hazaloğlu¹

1 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Trizomi 9p, 9. kromozomun kısa kolunun kısmi veya tam trizomisinden kaynaklanan, geniş fenotipik değişkenliğe sahip; tipik olarak zihinsel yetersizlik, kraniofasial dismorfizm, ekstermite anomalileri ve kısa boy ile karakterize nadir bir kromozomal anomali sendromudur. Bununla beraber hastalar kardiyopati, üriner sistem ve merkezi sinir sistemi malformasyonları ile başvururlar. Parsiyel trizomi 20'nin ise iskelet anomalileri, fasial dismorfizm ve ventriküler septal defekt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vaka; 11 günlükken dismorfik yüz bulgularına eşlik eden iskelet anomalileri, iç organ patolojileri ve bilateral kriptorşidizm nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda takip edilmekteyken tarafımıza danışıldı. Yapılan değerlendirmede hastada üçgen yüz, frontal bossing, prominent burun görünümü, posterior rotated kulaklar, retromikrognati, sol el bilek kontraktüre, rocker bottom feet, overlapping ayak parmakları, bilateral kriptorşidizm, grade 2 germinal matrix kanaması, sol böbrekte evre 2 hidronefroz, kardiyak bulgular ve gelişimsel kalça displazisi bulguları mevcuttu. Hastaya yapılan kromozom analizinde hastanın karyotipi; 47,XY,+der(9)t(9;20)(q21.2;p12) olarak saptandı. Anne ve babadan kromozom analizi istendi. 9. kromozomun kısa koluna (p) ait duplikasyon sık olarak görülmekle birlikte hem kısa hem de uzun kolun (q) duplikasyonu daha çok ailesel translokasyonlar ve inversiyonlara bağlı oluşan ve nadir olarak görülen bir kromozomal yeniden düzenlenmedir. Ailesel translokasyonlara bağlı oluşan dengesiz gebelik ürünleri daha çok 2:2 segregasyonun adjacent-1 aktarımı ile oluşmakta iken, adjacent-2 veya 3:1 aktarımı nadir bir durumdur. Bu çalışmada 46,XY,t(9;20)(q21.2;p12) karyotipindeki babadan nadir görülen bir segregasyon sonucu doğan 9p24.3-q21.31 ve 20p13-p12.3 bölgelerinde duplikasyonu olan dismorfik bir çocuk sunulmaktadır. Hastanın amcasının oğlunun kromozom analizi de babayla aynı 46,XY, t(9;20)(q21.2;p12) olarak saptanmıştır. Yapılan array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon sonucunda ise hastada 9. kromozomda 79,5 Mb'lık ve 20. kromozomda 5,9 Mb'lık duplikasyon olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak olgumuzda anneden geldiği tespit edilen ve daha önce otizm ile ilişkilendirilen Xp22.31 bölgesinde 1.5 Mb büyüklüğünde heterozigot duplikasyon saptanmıştır. Özetle bu olgu, nadir bir segregasyon tipiyle parsiyel trizomi 9 ve parsiyel trizomi 20'nin nadir bir örneği olarak sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel trizomi 9, Parsiyel trizomi 20, resiprokal translokasyon, adjacent-2 segregasyonu, 3:1 segregasyon, kromozomal yeniden düzenlenme, array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

S-036 (ID-6017) Novel Variant in Wiedemann-Steiner Syndrome

Zhanara Anarbaeva¹, Halil İbrahim Aydın², Zerrin Çelik¹

1 Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

2 Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd

Wiedemann-Steiner syndrome (WDSTS) is a rare autosomal dominant disorder caused by mutations in the KMT2A gene. Clinically, it presents with a broad spectrum of features, including intellectual disability, growth retardation, hypertrichosis, and distinctive facial dysmorphisms. However, phenotypic expression is highly variable, ranging from mild dysmorphic signs to complex multisystem anomalies. This variability underscores the importance of genetic testing in confirming WDSTS, particularly in atypical cases. We report a 6-year-old Azerbaijani girl with an atypical presentation of WDSTS, harboring a novel heterozygous KMT2A variant, c.8170G>C (p.Asp2724His)-NM_001197104.2, inherited from her mother. This variant, identified through whole exome sequencing (WES), is not listed in the ClinVar database and has not been previously reported. Clinically, the patient exhibited intellectual disability, developmental delay, microcephaly, hypotonia, and epilepsy, with infantile spasms and optic nerve atrophy. Notably, hypertrichosis, a common feature of WDSTS, was absent in this case. Brain MRI revealed multiple structural abnormalities, and additional clinical findings included motor and cognitive impairment as well as hypodontia. This case adds to the limited literature on WDSTS and highlights the expanding phenotypic spectrum associated with KMT2A mutations. Our findings emphasize the crucial role of comprehensive molecular diagnostics in identifying novel and atypical presentations of this rare genetic syndrome.

Keywords: Wiedemann-Steiner syndrome, developmental delay, intellectual disability, KMT2A

S-037 (ID-6023) Variable Clinical Findings Related With The Deletion Size in 22q11 Microdeletion Syndrome: A Single Centre's 5-Year Experience With Molecular Karyotyping Results

Miray Zorluer¹, Gülay Güleç Ceylan², Büşranur Çavdarlı², Said Furkan Yıldırım¹, Esra Kılıç³, C. Nur Semerci Gündüz²

1 1-Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 1-Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği 2-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

3 3-Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

Introduction: Contiguous gene deletion syndromes are caused by the rearrangement of low-copy-repeat (LCR) regions, and 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is the most common microdeletion syndrome. 22q11.2DS diagnosis is difficult because of the variable and wide phenotype. Eight different LCR (LCR22A to H) are located on the 22q11.2 region and 22q11.2DS arises with deletion of diverse combinations of these LCRs. The aim of this study is to investigate the correlation between different LCRs in the patients diagnosed with 22q11.2DS in our centre and their clinical presentation. Methods: We screened patients who had microarray analysis in our centre between 2019 and 2024, and individuals diagnosed with 22q11.2DS were included. The clinical findings identified in 61 patients were divided into five clinical subgroups including cardiologic, neurodevelopmental, endocrinologic, immunological, and dysmorphic findings. Deletion regions were also grouped as proximal, central, and distal according to the localisation. Results: Most of the deletions (51 out of 61) were localized within the proximal region; 5 patients had deletion within the central-region, and 5 patients within the distal-region. Patients with proximal deletion had very variable clinical findings, whereas patients with central and distal deletion often presented with neurological and/or cardiological findings. The gender distribution of the patients was close, with 30 male and 28 female cases. Three cases were detected during the prenatal follow-up, and 41 cases were diagnosed in the first decade and 15 of them were in the second decade. 2 cases, aged 31 and 43 years, were detected in adulthood. Conclusion: 22q11.2DS, clinical presentation isn't uniform even in the same genetic imbalances. Although it is known that the patients in the proximal LCR group showed a more apparent phenotype, only (19/61) 31% of these patients had a clinical prediagnosis. Therefore, more studies are needed to find factors other than deletion size in the variety of clinical findings.

Keywords: 22q11.2 microdeletion syndrome; Low copy repeat region; Microarray

S-038 (ID-6024) Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Tip-I'E Otizmin Eşlik Ettiği Yeni Bir Olgu

Begüm Beril Yalçın¹, Güneş Çakmak Genç¹, Meliha Esra Bilici¹

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi(AHH), kalsiyum algılayıcı reseptör ilişkili genlerdeki mutasyonların reseptör aktivitesini azaltması sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Hastalık hiperkalsemi ile karakterizedir ve hastaların çoğu asemptomatik kalırken, bazıları yorgunluk, halsizlik, kabızlık, poliüri, polidipsi veya baş ağrısı yaşayabilir. Çoğu vakada, CASR(OMIM:601199) geninde işlev kaybı ile sonuçlanan mutasyonlardan kaynaklanan AHH tip-1(OMIM:145980) görülmektedir. Nadir görülen Tip 2 ve 3(OMIM:145981,600740) AHH vakaları ise sırasıyla GNA11(OMIM:139313) ve AP2S1(OMIM:602242) genindeki işlev kaybına neden olan mutasyonlara bağlı olarak gelişir. AHH tip-3'de hastaların >%65'inin nörogelişimsel bozukluklar gösterdiği bildirilmiştir. Hastalarda öğrenme güçlüklerinin yanı sıra otizm spektrum bozukluğu(OSB) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi davranış bozuklukları görülebilir. Yapılan literatür taramalarında AHH tip-3'deki nörogelişimsel anormalliklerin kronik hiperkalsemi zemininde olduğu ileri sürülmüştür. AHH tip-1'in kronik hiperkalsemi zemininde gittiği bilinmekle birlikte nörogelişimsel bozuklukla birlikteliği daha önce literatürde bildirilmemiştir. Bu bildiri de atipik otizmlili, AHH tip-1 tanısı alan 4 yaşında erkek hasta sunulmaktadır. Olgumuz hipokalsiürik hiperkalsemi ve minör dismorfik bulguları olması sebebiyle çocuk hastalıkları tarafından polikliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın muayenesinde; 5. parmak bilateral klinodaktili, uzun ince filtrum, hafif büyük kulak kepçesi saptanmıştır. Yapılan radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre de renal agenezi mevcuttur. Soygeçmişinde amcasının bilinmeyen bir nedenle böbrek nakli öyküsü olduğu anlaşılmaktadır. Hastaya AHH öntanısıyla hiperkalsemi paneli çalışılmış ve CASR geninde c.554G>A(p.Arg185Gln) mutasyonu heterozigot olarak tespit edilmiştir. Kalsiyum sinyali, sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar ve OSB patogeneğinde etkilidir. CASR geni, kalsiyum homeostazında rol oynar ve parathormon salgısını düzenleyerek kandaki iyonize kalsiyumun fizyolojik seviyesinin korunmasına yardımcı olur. Tedavi edilmediği takdirde hastalarda çeşitli komplikasyonlar gelişir. Henüz etkilenmemiş aile bireylerinin saptanmasında genetik tanı oldukça değerlidir. Erken tanı, hastaların multidisipliner takibe alınmaları ve genetik danışmanlık sağlanması için önemlidir. AHH tip-3 ile otizm birlikteliği çok sayıda vakada gösterilmekle birlikte AHH tip-1 tanısı konulan olgumuzun atipik otizm ile birlikteliği bildirilen ilk vaka olması nedeniyle bu olgunun literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, otizm, hiperkalsemi, CASR geni

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance, caused by mutations in genes related to calcium-sensing receptors, which reduce the receptor's activity. The disease is characterized by hypercalcemia, and while most patients are asymptomatic, some may experience fatigue, weakness, constipation, polyuria,

polydipsia, or headaches. Most cases involve FHH type 1 (OMIM: 145980), resulting from loss-of-function mutations in the *CASR* gene (OMIM: 601199). Rare cases of FHH are type 2 and 3 (OMIM: 145981, 600740) linked to loss-of-function mutations in the *GNAI1* (OMIM: 139313) and *AP2SI* (OMIM: 602242) genes, respectively.

In FHH type 3, it has been reported that more than 65% of patients exhibit neurodevelopmental disorders. These patients may present with learning difficulties and behavioral disorders such as autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder. Literature reviews suggest that the neurodevelopmental abnormalities in FHH type 3 occur in the chronic hypercalcemia background. Although chronic hypercalcemia is known to occur in FHH type 1, its association with neurodevelopmental disorders has not been previously reported in the literature.

This report presents a 4-year-old male patient diagnosed with FHH type 1 who also has atypical autism. Our case was referred to our pediatric clinic due to hypocalciuric hypercalcemia and minor dysmorphic findings. Upon examination, bilateral clinodactyly of the 5th finger, a long thin philtrum, and slightly large auricles were observed. Radiological imaging also revealed renal agenesis. The family history indicated that the patient's uncle had undergone a kidney transplant for an unknown reason. Genetic testing for hypercalcemia showed a heterozygous mutation in the *CASR* gene, c.554G>A (p.Arg185Gln).

Calcium signaling plays a significant role in regulating synaptic function and is involved in the pathogenesis of ASD. The *CASR* gene regulates calcium homeostasis and helps maintain physiological levels of ionized calcium by modulating parathyroid hormone secretion. If left untreated, patients can develop various complications. Genetic diagnosis is crucial for detecting unaffected family members, and early diagnosis is vital for ensuring multidisciplinary follow-up and providing genetic counseling. While the association between FHH type 3 and autism has been documented in multiple cases, this case is the first to report a patient diagnosed with FHH type 1, who also has atypical autism, suggesting that it may provide a valuable contribution to the literature.

Keywords: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia, Autism, Hypercalcemia, *CASR* Gene

Giriş:

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), kalsiyum algılayıcı reseptör ilişkili genlerdeki mutasyonların reseptör aktivitesini azaltması sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtım gösteren, hiperkalseminin neredeyse %100 penetransla görüldüğü nadir bir genetik hastalıktır. Hastalık hiperkalsemi ile karakterizedir ve hastaların çoğu asemptomatik kalırken, bazıları yorgunluk, halsizlik, kabızlık, poliüri, polidipsi veya baş ağrısı yaşayabilir. Kadınları ve erkekleri eşit derecede etkiler. Spesifik prevalansı bilinmemekle birlikte 78.000'de 1 ile 1.000'de 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Öte yandan, gerçek prevalansın daha yüksek olması beklenmektedir çünkü bu hastalığa yakalanan birçok kişi hiperkalsemi varlığından habersizdir (1).

AHH genellikle üç tip olarak sınıflandırılır. AHH Tip 1 (OMIM: 145980) en yaygın görülenidir ve hastaların neredeyse %65'inden fazlasını etkiler. 3q21.1'de lokalize olan kalsiyum algılayıcı reseptördeki *CASR* (OMIM:601199) geninde işlev kaybı ile sonuçlanan mutasyonlardan kaynaklanır (2). CaSR proteininin işlev kaybı, paratiroid ve böbrek hücrelerinin kalsiyum (Ca) seviyesini algılamasında azalmaya neden olur. Homozigot *CaSR* mutasyonlarına sahip çocuklarda bu hastalığın neonatal çok şiddetli bir formu görülür. AHH Tip 2 ise

(OMIM:145981) hastaların %35'inde görülmekte olup G-protein alt birimi α -11'de *GN11* (19p13.3)(OMIM:139313) fonksiyon kaybı ile ilişkilidir.

AHH Tip 3 (OMIM:600740)'de adaptör ilişkili protein kompleksi 2 alt birimi sigma 1'deki *AP2S1* (19q13.2-q13.3)(OMIM:602242) mutasyonu bulunur (3,4). AHH Tip 3'de hastaların >%65'inin nörogelişimsel bozukluklar gösterdiği bildirilmiştir. Hastalarda öğrenme güçlüklerinin yanı sıra otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi davranış bozuklukları görülebilir. Yapılan literatür taramalarında AHH Tip 3'deki nörogelişimsel anormalliklerin kronik hiperkalsemi zemininde olduğu ileri sürülmüştür (5). AHH Tip 1'in kronik hiperkalsemi zemininde gittiği bilinmekle birlikte nörogelişimsel bozuklukla birlikteliği daha önce literatürde bildirilmemiştir. AHH hastalığının sadece bildiren hastalarda değil, diğer aile üyelerinde de teşhis edilmesi erken tanı, takip ve tedavi açısından önemlidir. Bu bildiri de atipik otizmliler, AHH Tip 1 tanısı alan 4 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu:

Olgumuz 4 yaşında erkek hasta, hipokalsiürik hiperkalsemi ve minör dismorfik bulguları olması sebebiyle çocuk hastalıkları tarafından tıbbi genetik polikliniğine yönlendirilmiştir. Hasta baş ağrısı, kabızlık, karın ağrısı gibi bir klinik bulgu tariflememiştir. Hastanın fizik muayenesinde; 5. parmak bilateral klinodaktili, uzun ince filtrum, hafif büyük kulak kepçesi saptanmıştır. Hastanın kilosu 20,5 kg (97 persentil) boyu 112 cm (90-97 persentil)'dir. Takipleri esnasında hastanın serum Ca değeri: 11,5; paratiroid hormonu (PTH) değeri: 492,7; idrarda Ca: <0,3 değerlerinde saptanmıştır. Yapılan manyetik rezonans radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre de renal agenezi mevcuttur. Üriner USG görüntülemesinde sağ böbrek normal sınırlarda saptanmıştır. Hasta otizm nedeniyle özel eğitim almaktadır. Sol testisi retraktibl olduğu için gözetim altındadır. Soygeçmişinde amcasının bilinmeyen bir nedenle böbrek nakli ve otizm tanısı olduğu anlaşılmaktadır. Hastaya AHH öntanısı ile hiperkalsemi paneli çalışılmıştır. Yapılan genetik tetkik sonucunda 3. kromozomda yer alan *CASR* geninde c.554G>A(p.Arg185Gln) mutasyonu heterozigot olarak tespit edilmiştir.

Tartışma:

CASR geni, kalsiyum homeostazında rol oynar, hücre dışında bulunan kalsiyum seviyesini belirleyerek, PTH düzenlemesiyle idrardaki kalsiyum seviyesini değiştirir. Bu sayede, kandaki kalsiyum seviyesi yükseldiğinde, PTH sentezi azalır ve idrarda kalsiyum atılımı artar. AHH tedavi edilmediği takdirde hastalarda kabızlık, dehidrasyon, nefrolitiazis, kronik böbrek hastalığı ve ikincil osteoporoz gibi çeşitli komplikasyonlar gelişir. Henüz etkilenmemiş aile bireylerinin saptanmasında genetik tanı oldukça değerlidir. Erken tanı almaları, AHH hastalarının multidisipliner bir yaklaşımla kapsamlı bir şekilde takip altına alınmaları ve tüm aileye ayrıntılı bir genetik danışmanlık sağlanması için önemlidir. Özellikle henüz etkilenmemiş aile bireylerinin saptanmasında genetik tanı oldukça değerlidir.

Otizm, üç yaşından önce dil gelişiminde gecikme, sosyal etkileşimde bozulma ve kısıtlayıcı stereotipik davranış kalıplarının varlığı ile karakterize edilen, DSM-IV kriterleriyle tanımlanan bir spektrum bozukluğudur. Yaygın gelişimsel bozukluk olarak da bilinen atipik otizm, hafif ile orta şiddette otizmin belirtileriyle karakterize bir otizm spektrum bozukluğu türüdür. Otizmin tedavisinde tek bir yaklaşımın etkinliği kanıtlanmamıştır; bu nedenle, profesyoneller ve aileler, otizmliler bireylerin işlevselliğini zorlaştıran semptomlar ve davranışların tedavisinde bir tedavi kombinasyonunun etkili olabileceğini tespit etmişlerdir. Bu tedavi yaklaşımları, psikososyal ve farmakolojik müdahaleleri içerebilir.

Hiperkalsemi, nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Kalsiyum algılama ve sinyalizasyonundaki bozukluklar otizmin patogenezinde kilit bir rol oynamaktadır (6). Merkezi sinir sisteminde *CaSR*; nöronal farklılaşma, gelişim ve göç, glial hücre farklılaşması, sinaptik plastisite ve nörotransmisyon için çok önemlidir (7). Kalsiyum sinyali, sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynaması nedeniyle OSB patogenezinde etkilidir (8).

AHH Tip 3'lü çocuklarda, gelişimsel gecikme, öğrenme güçlükleri, disleksi, otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile karakterize edilen bir dizi nörogelişimsel bozukluk gözlenmektedir. AHH3 hastalarındaki nörogelişimsel anormalliklerin nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Düşünülen patogenezlerden biri hiperkalseminin nörolojik gelişimi olumsuz etkilemesidir. Buna örnek olarak idiopatik infantil hiperkalsemi, çocukluk döneminde bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (9) ve primer hiperparatiroidizm, yetişkinlikte bilişsel bozukluklar ve demans ile ilişkilidir (10). AHH Tip 3 ile otizm birlikteliği çok sayıda vakada gösterilmekle birlikte, hiperkalsemi ile seyrettiği bilinen AHH Tip 1 hastalığında daha önce otizm eşlik eden bir vaka daha önce bildirilmemiştir.

Olgumuzun atipik otizm ile birlikteliği bildirilen ilk AHH Tip 1 vakası olması nedeniyle bu olgunun literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

KAYNAKÇA:

1. AL-Ramdhan, A., AL-Ashwal, A., Albagshi, H., Alhamrani, A., Fahmy, E., Alhamrani, H., & Ben Solan, I. (2024). Case report: familial hypocalciuric hypercalcemia. İçinde AME Case Reports (C. 8, ss. 55-55). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/acr-23-132>
2. Nesbit MA, Hannan FM, Graham U, et al. Identification of a second kindred with familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 (AHH3) narrows localization to a <3.5 megabase pair region on chromosome 19q13.3. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1947-54.
3. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, et al. Cinacalcet Rectifies Hypercalcemia in a Patient With Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (AHH2) Caused by a Germline Loss-of-Function $G\alpha(11)$ Mutation. J Bone Miner Res 2018;33:32-41.
4. Aashiq M, Malallah AJ, Khan F, et al. Clinical and Biochemical Features in a Case of Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 3 with AP2S1 Gene Mutation in Codon Arg15His. Case Rep Pediatr 2020;2020:7312894.
5. Chinoy, Amish & Skae, Mars & Nicholson, Jacqueline & Mughal, Zulf & Padidela, Raja. (2017). Variable learning disability and behavioural difficulties in children with familial hypocalciuric hypercalcaemia type 3. Bone Abstracts. 10.1530/boneabs.6.P194.
6. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR. Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. PLoS One. 2016;11(4):e0153329. Published 2016 Apr 7. doi:10.1371/journal.pone.0153329
7. Giudice ML, Mihalik B, Dinnyés A, Kobolák J. The Nervous System Relevance of the Calcium Sensing Receptor in Health and Disease. Molecules. 2019; 24(14):2546. <https://doi.org/10.3390/molecules24142546>
8. Pourtavakoli A, Ghafouri-Fard S. Calcium signaling in neurodevelopment and pathophysiology of autism spectrum disorders. Mol Biol Rep. 2022;49(11):10811-10823. doi:10.1007/s11033-022-07775-6

9. O. Udwin, W. Yule, N. Martin Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia *J Child Psychol Psychiatry*, 28 (1987), pp. 297-309
10. I. Lourida, J. Thompson-Coon, C.M. Dickens, M. Soni, E. Kuzma, K. Kos, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review *PLoS One*, 10 (2015), p. e0127574

S-039 (ID-6026) Obstrüktif Olmayan Azospermi Hastalarında Genetik Etiyolojilerin Araştırılması

Kübra Adanur Sağlam¹, Göktuğ Atnallar², Mehmet Akif Ramazanoğlu³, Neslihan Cinkara⁴, Şenol Demir⁵, Pınar Ata⁵, İlke Onur Kazaz², Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹

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

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

4 Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Trabzon

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

Giriş: Azospermi santrifüje edilmiş semen pelleti dahil ejakülatta hiç sperm olmamasıdır ve erkek infertilitesinin sık sebeplerinden olup olguların %10-15'ini oluşturur. Azospermiye eşlik eden küçük testis hacmi, normal semen hacmi ve yüksek FSH varlığında non-obstrüktif azospermiden (NOA) şüphelenilir. NOA'nın genetik değerlendirilmesinde uzun yıllardır rutinde kromozom analizi ve Y kromozomu mikrolezyon (YKM) analizi ile Klinefelter sendromu gibi kromozomal hastalıklar ve Y kromozomu AZF bölgesi delesyonları araştırılmaktadır. Son 20 yılda gelişen dizileme teknolojileri pek çok hastalıkta olduğu gibi erkek infertilitesi alanında da moleküler düzeyde genetik sebepleri ortaya çıkarmaya katkı sağlamıştır. Yöntem: 2022 kasım-2024 haziran tarihleri arasında KTÜ Farabi hastanesi tıbbi genetik polikliniğine NOA bulgusu nedeniyle başvurmuş 31 yetişkin erkek çalışmaya dahil edildi. Hastalar FSH ve total testosteron düzeyleri, testis volümü, semen volümü ve pH'sına göre NOA ön tanısı aldılar. Azospermiye sebep olabilecek sekonder sebepleri olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. 31 hastanın tamamına öncelikle kromozom analizi ve YKM analizi yapıldı. Azospermiyi açıklayacak sebep saptanmayan 25 hastaya Tüm Ekzom Dizileme (TED) testi yapıldı. Bulgular: Toplam olguların genetik değerlendirme başvuru yaşı medianı 31 (22-46) yılıdır. Olguların %61'inde ailesinde infertilite, %55'inde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı. Toplam 31 NOA olgusunun %16'sında kromozomal hastalıklar (47, XXY (3 olgu), 45,X/46,X,del(Y)(q11.23) (1 olgu), 46,X,der(Y) t(Y;?)(q12;p13) (1 olgu)) ve %3'ünde YKM (AZFc delesyonu) (1 olgu) saptandı. TED yapılan 25 NOA olgusunun %16'sında MSH4 (2 olgu), STAG3 (1 olgu) ve NR5A1 (1 olgu) genlerinde kliniği açıklayabilecek neden saptandı. MSH4 geninde novel c.2639_2640del, p.Pro880ArgfsTer14 varyasyonu iki farklı aileden iki ilişkisiz olguda homozigot olarak saptandı. STAG3 geninde novel c.671C>G, p.Ser224Ter varyasyonu homozigot olarak ve NR5A1 geni c.251G>T, p.Arg84Leu varyasyonu heterozigot olarak saptandı. Sonuç: NOA olgularında TED'nin kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada kromozom analizi, YKM ve TED ile NOA olgularında genetik tanı başarısı %32 (10/31) olmuştur. TED'in NOA olgularında kullanılması genetik tanı başarısını arttırmakta ve infertil çiftlere gebelik planı sürecinde yardımcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Erkek İnfertilitesi, Non-obstrüktif Azospermi, Tüm Ekzom Dizileme

S-040 (ID-6031) Four New Families With Triple-A Syndrome

Ceren Alavanda¹, Zeynep Durukal Salihoğlu²

1 Department Of Medical Genetics, Van Research And Training Hospital

2 Department Of Family Medicine, Muş Korkut State Hospital

Introduction: Triple-A Syndrome (TAS) is a rare disease characterized by the classic triad of adrenal insufficiency, achalasia and alacrimia. The earliest symptom is alacrimia and it is usually present at birth. Adrenal insufficiency often manifests as a glucocorticoid deficiency. Adrenal insufficiency and achalasia emerge during childhood or adulthood. Pathogenic variants in the AAAS gene located on chromosome 12q13 cause TAS. The gene product is ALADIN protein that consists of 546 amino-acids. ALADIN protein controls nucleocytoplasmic transport. The aim of our study is the retrospective analysis of the genotypic and phenotypic characteristics of patients diagnosed with TAS. **Material/Method:** Sequencing analysis of the AAAS gene via next-generation sequencing (NGS) was performed on the index cases. Segregation studies were also conducted with NGS. **Results:** Two female (both were 20 years old) and two male (16 and 18 years old) index patients were included to the study. The parents of three patients were consanguineous, while the parents of one patient were not related. Alacrima and adrenal insufficiency, which manifested as glucocorticoid deficiency, were present in all patients. Three of the patients had been diagnosed with achalasia. In one patient, in addition to the typical triad, there was neurological involvement, while another patient had hyperkeratosis and a cleft lip/palate. In three patients, homozygous c.1066_1067delCT(p.Leu356Valfs*8) and in one patient c.1432C>T(p.Arg478*) known pathogenic variants in the AAAS gene was identified. Segregation studies from parents and other affected family members are ongoing. **Discussion:** The variants detected in this study have been reported previously in Turkish patients. Furthermore, the p.Arg478* variant is thought to have a founder effect in patients from southern Turkiye. However, in our study that included patients from eastern Turkiye, c.1066_1067delCT(p.Leu356Valfs*8) variant was found more frequently. This indicates that different variants cluster in different regions of Turkey. In our study, no clear genotype-phenotype correlation was found.

Keywords: Allgrove, Triple-A, NGS, founder effect

S-041 (ID-6038) 2018-2024 Yılları Arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezine Hiv Pozitif Hastalardan Abacavir İlaç Reaksiyonu Açısından Yollanan Hastalarda HLA B57 Pozitifliği Oranları

Özgür Erkal¹, Barış Paksoy¹

1 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Abacavir ilacı HIV pozitif hastalarda kullanılan FDA onaylı nükleosit revers transkriptaz inhibitörü sınıfından guanosine analogu bir antiretroviral bir ilaçtır.¹ Diğer nükleosit revers transkriptaz inhibitörleri gibi diğer HIV tedavisinde kullanılan ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Oral yolla ya da çözelti olarak verilebilmektedir.² Genelde monoterapi olarak tercih edilmemekte ve diğer ilaçlarla kombine edilmektedir. 3 aylıktan itibaren tedavi için onaylanmış bir ilaçtır. HLA-B*5701 aleli pozitif hastalarda Abacavir ile potansiyel olarak şiddetli ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. HLA-B*5701 aleli olan hastalar ayrıca abacavire karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu açısından daha yüksek risk taşır. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonu riskinden dolayı tüm Abacavir kullanılması planlanan hastalara HLA-B*5701 aleli taraması yapılmalıdır³.

Materyal ve Metot:

Bölümümüze 2018 ile 2024 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları bölümünce HIV+ tanısı almış ve Abacavir kullanılması planlanan toplamda 1320 hasta HLA-B*5701 allelinin varlığı açısından EDTA'lı tüpe alınan periferik kan numunesinden DNA eldesi yapıldıktan sonra Real-Time PCR Allelik diskriminasyon metodu ile çalışılmıştır. Test prensibi, Taq DNA polimerazın 5'-3' exonuclease aktivitesine dayanmaktadır. Probun 5' ucunda bir reporter boya ve 3' ucunda da bir quencer boya bulunmaktadır. Quencer boya reporter boyanın ışınmasını baskılamakta aynı zamanda da probun primer gibi davranarak uzamasına engel olmaktadır. PCR esnasında enzim aktivitesi ile birlikte reporter ve quencer arasında bulunan probparçalanarak ayrılır ve baskılanmanın ortadan kalkmasıyla ışımaya meydana gelir. Bu işlem sadece hedef bölge üzerinde hibridize olmuş problemlerde gerçekleşir. Amplifikasyon miktarı arttıkça, reporter boyanın açığa çıkmasıyla birlikte ışımaya doğrusal olarak artmakta ve bu artış cihaz tarafından eş-zamanlı olarak tespit edilmektedir.

SONUÇ:

2018 yılında Enfeksiyon Hastalıkları bölümünden HLA-B*5701 allelinin varlığı açısından danışılan toplamda 117 HIV pozitif hastanın 4'ünde, 2019 yılında danışılan toplamda 162 HIV pozitif hastanın 4'ünde, 2020 yılında danışılan toplamda 135 hastanın 1'inde, 2021 yılında yollanan toplamda 141 hastanın 3'ünde, 2022 yılında çalışılan 345 hastanın 8'inde, 2023 yılında danışılan 260 hastanın 7'sinde ve 2024 yılında Temmuz ayına kadar danışılan 160 hastanın 1'inde HLA-B*5701 pozitif saptanmıştır.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Toplam
Çalışılan HIV pozitif Abacavir kullanılması planlanan hasta sayısı	117	162	135	141	345	260	160	1320
HLA-B*5701 Alleli pozitif hasta sayısı	4	4	1	3	8	7	1	28
HLA-B*5701 Alleli pozitiflik oranları	%3,4	%2,47	%0,74	%2,13	%2,31	%2,69	%0,625	%2,12

TARTIŞMA ve YORUM:

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü [Human im- munodeficiency virüs (HIV)] Lentivirinae alt aile- sinden zarflı bir retrovirüstür. T lenfositlerinin CD4 pozitif olanlarını hedef seçerek “Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)]” kliniğine neden olmaktadır. Bağışıklık sisteminin çökmesi hastayı fırsatçı patojenlere ve kanser gelişimine yatkın hale getirir. Tedavi edilmeyen hastalar fırsatçı enfeksiyonlardan ve nadir görülen kanserlerden kaybedilir.

Hastalığın tedavide viral replikasyonu baskılayan ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak başarılı tedaviye rağmen viral yük tamamen yok edilememektedir ve ömür boyu tedavisi gerekmektedir. HIV+ hastalarda, antiviral ilaç direnci gelişimini engellemek için kombine yüksek etkili antiretroviral tedavi verilmektedir. Tedavide sıklıkla iki nükleozid, analogu ve reverse transkriptaz inhibitörü ile birlikte bir non- nükleozid analog reverse transkriptaz inhibitörü, proteaz inhibitörü ya da integras inhibitörü grubundan birisi kullanılmaktadır. Tüm bu gruplar arasında kullanım öncesinde ek test yapılması gereken tek ilaç nükleozid analogu olan Abacavir'dir. Abacavir'e karşı gelişen aşırı du- yarlılık reaksiyonu insan lökosit antijeni HLA-B*5701 alleli varlığı ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat allel prevalansı coğrafik bölgelere ve ırklara göre değişiklik göstermektedir.^{4,5} Aziz Alper ve arkadaşları ülkemizde yaptığı benzer bir çalışmada çalışmaya dâhil edilen 235 has tanın 5'inde (%2,1) allel pozitifliği saptanmıştır.⁶ Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen HIV+ tanılı 1320 hastanın 28'inde (%2,12) HLA-B*5701 pozitif tespit edildi. Çalışmamızda tespit edilen oran aran Aziz Alper ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. Abacavir HIV pozitif hastalarının tedavisinde oldukça etkin ve tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen HLA-B*5701 alleli pozitif olan hastalarda çok ciddi ve hayatı tehdit edici alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu açıdan tedaviye başlanacak her olguda mutlaka HLA-B*5701 alleli varlığı araştırılmalıdır.

Referans Kaynaklar:

- 1: Park MS, Yang YM, Kim JS, Choi EJ. Comparative study of antiretroviral drug regimens and drug-drug interactions between younger and older HIV-infected patients at a tertiary care teaching hospital in South Korea. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2229-2241
- 2: Katlama C, Ingrand D, Loveday C, Clumeck N, Mallolas J, Staszewski S, Johnson M, Hill AM, Pearce G, McDade H. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *Lamivudine European HIV Working Group. JAMA.* 1996 Jul 10;276(2):118-25.
- 3: Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Apr;59(4):591-3.

16. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

4. Park I, Terasaki P. Origins of the first HLA specificities. Hum Immunol. 2000;61(3):185-9. PMID: 10689107.
5. Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez P L, Pérez CM. HLA-B*5701 frequency in Chilean HIV-infected patients and in general population. Braz J Infect Dis. 2010;14(5):510-2. PMID: 21221482.
6. BİTEN, Aziz Alper, Muhammet Güzel KURTOĞLU, and Tülin DEMİR. "Tedavi Almamış HIV Pozitif Yeni Tanı Alan Hastalarda HLA-B57: 01 Allel Prevelansının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Metodu ile Saptanması: Retrospektif Araştırma."

S-042 (ID-6055) Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında Tirozin Kinaz İnhibitör İlaçlarının İmmün Hücreler Üzerindeki Etkisi

Selin Akad Dinçer¹, Figen Atalay¹, Zerrin Çelik¹, Caner İncekaş¹, Feride İffet Şahin¹, Yunus Kasım Terzi¹
1 Başkent Üniversitesi

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), BCR::ABL1 füzyon geni içeren anormal pluripotent kök hücrelerden köken alan klonal miyeloproliferatif bir hastalıktır. BCR::ABL1 füzyon geni ile üretilen devamlı aktif ABL1 geninin tirozin kinaz aktivitesi onkogenik dönüşüm açısından önemlidir. Tirozin kinaz inhibitör (TKİ) moleküllerin tedavide kullanılmaya başlanması ile KML tedavi edilebilir kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bununla birlikte bazı hastalarda tedaviye direnç olduğu görülmektedir. Bu durumdan sorumlu olabilecek çok sayıda aday mekanizma olmakla birlikte son dönemde lösemi hücreleri ile immün sistem hücreleri arasındaki bozulan etkileşimin direnç gelişiminde etkili olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu çalışmada hücrel immuniteden kaçıştan sorumlu olduğu düşünülen genlerin ifadenmelerindeki zamana bağlı değişimlerin TKİ tedavisine direnç ile ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar birinci nesil TKİ olan imatinib mesilat'a yanıtına göre 3 gruba ayrıldı: Tedaviye iyi yanıt verenler (MMY, n=5), tedaviye yanıt verip sonra yanıtı kaybedenler (MMY/DİRENÇ, n=5) ve tedaviye hiç yanıt vermeyenler (DİRENÇ, n=5). Kontrol grubu (n=15) olarak herhangi bir hemoglobin ve immün sistem rahatsızlığı olmayan bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ardışık olarak 5 farklı zaman diliminde alınmış periferik kanlarından RNA izolasyonu ve reverse transkripsiyon ile komplementer DNA (cDNA) eldesi gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna alınan bireylerde BCR::ABL1 füzyonu olmadığı kontrol edilmiştir. Hasta grubundaki tüm bireylerin ABL1 geni kinaz domain bölgesi DNA dizi analizi ile incelenmiş ve TKİ tedavisine direnç ile ilişkili mutasyonları taşımadıkları gösterilmiştir. Çalışma kapsamında hücrel bağışıklıktan sorumlu genler (PD-1,CTLA-4,CD28,TIGIT,LAG3 ve TIM3) ile lösemi hücrelerinde bağışıklıktan kaçışta rol alan genlerin (PD-L1,CD80,CD86,HLA-DRB1,LGALS9,PVR,NECTIN2 ve IDO1) ifadenmesi yarı-kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) ile gruplara ve zamana göre incelenmiştir. Çalışma sonucunda hücrel bağışıklıktan sorumlu PD-1 (p<0,001), CTLA-4 (p=0,029) ve LAG3 (p=0,001) ve lösemi hücrelerinde bağışıklıktan kaçışta rol alan CD80 (p=0,001), LGALS9 (p=0,005) ve NECTIN2 (p=0,001) genlerinin ifadenmelerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada immün sistem hücreleri ile lösemi hücreleri arasındaki etkileşimin tedaviye direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, BCR::ABL1, Tirozin Kinaz İnhibitör, Direnç, İmmünoterapi

S-043 (ID-6057) Nadir Bir Delesyon Nadir Bir Sendrom; Pitt Hopkins Like Sendromu Olan Bir Olguda CNTNAP2 Genini İçeren Bölgede Homozigot Delesyon

Fatma Nihal Öztürk¹, Lamiya Mardan Hacızade¹

¹ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pitt Hopkins like sendrom 1 (PTHLS1, OMIM # 610042), <1/1.000.000 prevalansa sahip, gecikmiş psikomotor gelişim, bilişsel gerilik, ciddi konuşma bozukluğu veya gerileme ve davranış anormallikleri ile karakterize otozomal resesif bir nörogelişimsel bozukluktur. 7. kromozomun uzun kolunda lokalize olan CNTNAP2 geninde ortaya çıkan biallelik patojenik varyantlar nedeniyle oluşur. Bu gen nöral-glia etkileşimlerinde ve miyelinli aksonlarda potasyum kanallarının kümelenmesinde rol oynayan neurexin süper ailesinin bir nöronal transmembran proteinlerinden Contactin-associated protein 2'yi kodlar. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine fokal epilepsi ve konuşma geriliği olması nedeniyle konsulte edilen 4 yaşında kız hastanın yapılan muayenesinde mikrosefalinin de eşlik ettiği görüldü. Özgeçmişinde özellik bulunmamaktaydı. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık olduğu ve benzer fenotipe sahip kuzeni olduğu öğrenildi. Olguya öncelikle kromozom analizi ve mikroarray analizi yapıldı. Mikroarray analizi sonucu CNTNAP2 geninin içinde bulunduğu 7q35 bölgesinde homozigot delesyon tespit edildi. Anne ve babada yapılan segregasyon analizinde aynı bölge her iki ebeveynde heterozigot olarak bulundu. Literatürde CNTNAP2 geninde daha önce intragenik delesyon ve nokta mutasyonları bildirilmiştir. PTHLS1 OMIM'de bildirilen bulgularında bazı olgularda makrosefali olabildiği bildirilmektedir. Bu olgu sendroma neden olduğu bilinen CNTNAP2 geninin içinde olduğu bölgenin delesyonunun daha önce bildirilmemiş olması ve bildirilen vakalardan farklı olarak olguda mikrosefali bulunması nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Pitt Hopkins Like Sendrom CNTNAP2 7q35

S-044 (ID-6059) Alport Sendromu İlişkili Genlerde Varyant Saptanan Hastaların Klinik Bulguları ile Hastalık Seyirlerinin İncelenmesi ve Genotip/fenotip İlişkisi Açısından Değerlendirilmesi

Oğuzhan Demir¹, Elif Bahat Özdoğan², Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Amaç: Alport Sendromu, tip IV kollajenin yapısındaki alfa-3, alfa-4 ve alfa-5 zincirlerini kodlayan genlerdeki varyasyonlar sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Tip IV kollajen; böbrek, koklea ve göz bazal membranlarında bulunmaktadır ve yapısal bozuklukları bu organlarda fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Bu çalışmada COL4A3, COL4A4 ve COL4A5 genlerinde varyant saptanan bireylerin klinik ve laboratuvar bulgularının ve bu bulguların klinik takip içerisindeki seyri, aile bireylerinin değerlendirilmesi ve segregasyonu, genotip/fenotip korelasyonlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasının yapılması amaçlanmıştır. **Gereç-Yöntem:** Bu çalışmaya 2021-2024 arasında hematüri ve/veya proteinüri nedeniyle tıbbi genetik polikliniğine yönlendirilen ve yeni nesil dizi analizi yöntemiyle incelenen, AS ilişkili genlerde hastalık yapıcı varyant tespit edilen 24 hasta dahil edildi. **Bulgular:** Çalışma sonucunda 24 hastada 17 farklı varyant tespit edildi. Bunlardan 6'sı COL4A3, 10'u COL4A4, 8'i COL4A5 genlerindeydi. 6 farklı hastada görülen 4 farklı varyant, daha önce HGMD ve ClinVar veri tabanlarında bildirilmemiş olan novel varyasyonlardı. 2 olguda homozigot (COL4A4), 4 olguda hemizigot (COL4A5) kalan 17 hastanın tamamında heterozigot (COL4A3, COL4A4 ve COL4A5) varyasyon tespit edildi. Saptanan varyasyonların 17'si missense varyasyon, 4'ü splice bölge varyasyonu, 2'si nonsense ve 1'i frameshift varyasyondur. Missense varyantların tümü kollajenin alfa heliks yapısındaki glisin rezidüsünü etkilemekteydi. 3 hastada glomerüler filtrasyonda hızında bozulma, hastaların 23'ünde hematüri, 13'ünde aralıklı veya sebat eden proteinüri tespit edildi. Renal biyopsi yapılan 9 hastanın 8'inde mezangiumda proliferasyon tespit edildi. **Sonuç:** Alport hastalığı progresif olup çalışmamızda GFR'de bozulma tespit edilen hastaların tamamı erişkin yaştadır. Böbrek fonksiyonlarında bozulmanın yavaşlatılması ve genetik danışmanlık verilmesi için erken tanı konulması ve tedavinin başlanması önemlidir. Özellikle ACE-I kullanımı, glomerül içi basıncı azaltarak proteinürinin önlenmesi/azaltılmasında ve hipertansiyon kontrolünde etkili olmaktadır. Henüz overt proteinürisi olmayan mikroalbuminürik hastalarda erken RAS blokajının faydalı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca tanı alan tüm hastalarda tanı anında ve takipte odyolojik ve oküler değerlendirme yapılması gerekmektedir. Tespit edilen novel varyantların bildirilmesi genotip/fenotip korelasyonunun genişletilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alport sendromu, benign ailesel hematüri

S-045 (ID-6066) Clinical Features Of An Extremely Rare Case With 19p13.2p13.12 Duplication

Beyza Karaca Doğan¹, Esra Arslan Ateş¹, Mustafa Özen¹

¹ İüç-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

The utilization of microarray technology as diagnostic instrument in medical genetics has facilitated the detection of copy number variants (CNVs) associated with syndromic types of intellectual disability. Regions of high sequence similarity, where rearrangements occur by the non-allelic homologous recombination (NAHR) mechanism, are associated with certain CNV disorders. Nonetheless, nonrecurrent chromosomal rearrangements have also been identified through phenotypic comparisons of individuals with overlapping CNVs, similar clinical features. This study aimed to present case with an extremely rare 19p13.2p13.12 duplication. A 9-year-old boy, with no consanguinity between his parents, was evaluated in the Medical Genetics clinic for growth retardation and microcephaly. The physical examination indicated that head circumference was <-2SD, although height and weight were within normal ranges. Microcephaly, coarse face, low hairline, narrow forehead, upslanting palpebral fissures, synophrys, enlarged dorsal hair, large posteriorly positioned ears and dystrophic nails were observed. Echocardiogram, abdominal ultrasound and cerebral MRI imaging revealed no abnormalities. The WISC-R test results suggested educable intellectual disability, the ophthalmologic examination revealed pale left optic disc and the hearing test was normal. The karyotype analysis revealed 46,XY, whereas molecular karyotyping detected a 2.4 Mb heterozygous duplication at 19p13.2p13.12 (12,380,965-14,872,732). At this locus, there exist 63 OMIM genes, 23 of which are designated as morbid. No duplications compatible with this locus have been identified in the literature. There have been reports of dysmorphic traits, intellectual disability and microcephaly in 19p duplications that overlap with this locus. These results have led to the hypothesis that this locus may represent a type/counter-type syndrome, and that the transcription factor NFIX gene, which is essential for brain development, may be a major candidate gene. Our case will add significant value to the type-counter type syndrome theory that has been suggested previously in the literature and expand clinical spectrum of this ultrarare microduplication syndrome.

Keywords: Microcephaly, 19p duplication, Microarray, NFIX

S-046 (ID-6151) FISH Tetkiğinin Yapısal Kromozomal Anomalisi Olan Vakalarda Tanıya Katkısı

Pınar Şahin¹, Sonay Talan¹, Hülya Tarm¹, Ayşe Gül Zamani¹
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi, tıp Fakültesi,

Giriş: İnsanlarda sık görülen genetik anormallikler arasında olan translokasyonlar kromozomlar arası karşılıklı genetik materyal değişimini ifade etmektedir. Dengeli translokasyon taşıyıcıları genetik materyal kaybı olmadığından belirgin bir fenotipik anormallik göstermemekte ve çoğunlukla üreme çağında tekrarlayan düşük şikayeti ile başvururlarsa tespit edilememektedirler. Translokasyon dengesiz olduğunda genetik materyal kaybı olmakta ve kaybedilen genetik materyalin miktarına bağlı olarak çeşitli fenotipik anormallikler görülebilmektedir. Kromozom analizinde translokasyona uğramış kromozom bölgelerinin büyüklüğünün birbirine yakın olması, bant kontrastlarının benzer olması translokasyon bölgelerinin analizini zorlaştırmaktadır. Şüpheli telomere yakın distal translokasyonların tespitinde kromozom analizi ile birlikte FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) tekniğinin de kullanılması tanının netleştirilmesi açısından faydalı olmaktadır. Bu sunumda kliniğimize boy kısağı, otizm, infertilite şikayetleri ile başvuran 3 vakanın kromozom analizi ile birlikte FISH analizi irdelendi. Materyaller ve Yöntemler: Genetik polikliniğine başvuran hastaların periferik kan kültüründen karyotip analizleri ardından tüm kromozom boyama, subtelomerik ve lokus spesifik problemler kullanılarak FISH analizleri yapıldı. FISH analizleri sonuçlarına göre karyotip analizleri tekrar gözden geçirilerek sonuçlar kesinleştirildi. Bulgular: İlk vakanın karyotip analizinde 46,XY,del(5p) düşünöldü Cri du chat lokus spesifik prob(Cytocell,LPU013) ve 20qter spesifik subtelomerik prob(Cytocell,LPT20QR/G) kullanarak yapılan FISH analizinde delete olduğu düşünölen genetik materyalin 20. kromozom üzerine transloke olduğunu saptandı. Karyotip analizi tekrar gözden geçirilerek 46,XY,t(5;20)(P1542;P13) şeklinde sonuç kesinleştirildi. İkinci vakanın karyotip analizinde 46,XY,del(8)(q24,1) düşünöldü. Basamaklı olarak 8qter spesifik subtelomerik probu(Cytocell, LPT08QR/G) ve kromozom 8/6 için tüm kromozom boyama(Cytocell,LPP08R/G)/(LPP06R/G) problemleri kullanılarak delete olduğu düşünölen genetik materyalin 6. kromozom üzerine transloke olduğunu saptandı. Sonuç 46,XY,t(6;8)(q27;q24,1) olarak kesinleştirildi. Üçüncü vakanın karyotip analizinde kromozom kuruluşunun 46,XY t(2;17)(q21;q23) olduğu düşünöldü. Kromozom 2 için tüm kromozom boyama(Cytocell,LPP02R/G) ve kromozom 17 için tüm kromozom boyama(Cytocell,LPP17R/G) probu kullanarak translokasyonunun varlığı teyit edildi. Karyotip analizi tekrar gözden geçirilerek sonuç 46,XY t(2;17)(q21;q23) olarak kesinleştirildi.. Sonuç: Yapısal kromozomal anomalisi olan vakalarda karyotip analizin yanında FISH analizi de yapılması tanı aşamasında translokasyonun teyit edilmesi ve bant bölgelerinin daha net olarak belirlenmesi açısından kıymetli bir yöntemdir. Bu sunumda, yapısal kromozomal anomalisi olan hastalarda, tanı aşamasında FISH analizinin daha etkin kullanılmasının önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Translokasyon, FISH, Karyotip analizi

S-047 (ID-6075) 30 Yaşında Tanı Alan Bir Crouzon Sendromu Vakası ve Prenatal Danışmanlık

Berke Tuysun¹, Ceren Deniz Ceylan¹, Nurseda Göksoy Yılmaz¹, Fethiye Esenkaya¹, Zeynep Güven¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Berk Özyılmaz¹, Taha Reşid Özdemir¹, Altuğ Koç¹
1 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Crouzon sendromu, yüz kemikleri ve yüz yapısında değişikliklere neden olan kraniyosinostoz ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Maksiller hipoplazi, mandibular prognatizm, proptoz, hipertelorizm, dental problemler gibi dismorfik bulguların yanı sıra iletim tipi işitme kaybı, atretik dış kulak yolu, strabismus, optik atrofi, keratit-konjonktivit ve epilepsi ile seyreden bir sendromdur. Sendromun tanısında fibroblast büyüme faktörü reseptör-2 (FGFR2) gen dizi analizi kullanılmaktadır. Bu olgu sunumu ile; tipik Crouzon Sendromu fenotipi ile başvuran hastamızın dismorfik özelliklerini ve yapılan moleküler genetik çalışmayı tartışmak istiyoruz. 30 yaş kadın hasta gebelik öncesi genetik danışma amacıyla polikliniğimize başvurdu. Gebelik oluşması halinde kendisindeki fenotip ve dismorfik bulguların çocuğunda olup olmayacağı ile ilgili bilgi almak istiyordu. Daha önce Tıbbi Genetik bölümüne başvurusu yoktu. Olgumuzda kraniyosinostoz ve diş-damak problemleri nedeni ile geçirilmiş operasyon, bilateral hipoplazik kulak memesi, mikrooti, strabismus, sağ ayak eversiyonda duruş, dirsek açılmasında dışarı doğru duruş mevcuttu. Ayrıca hastanın geçmiş epikrizlerinden ulaştığımız, EEG anomalisinin eşlik ettiği epilepsi hastalığı vardı. Hastanın fenotipi ve dismorfik bulguları değerlendirildiğinde Crouzon Sendromu ön tanısı düşünüldü. Merkezimizde yapılan fibroblast büyüme faktörü reseptör-2 (FGFR2) gen dizi analizinde heterozigot varyant saptandı. Tespit edilen varyant Clinvar veri tabanında patojenik olarak kayıtlıydı. Test sonuçlarıyla genetik danışmanlık verildi, olası gebelik halinde invaziv prenatal test önerildi ve ilgili klinik branşlara konsülte edildi.

Anahtar Kelimeler: Crouzon Sendromu, Kraniyosinostoz, FGFR2, Prenatal Danışmanlık

S-048 (ID-6077) FLNA Eksikliği: X'E Bağlı Kalıtılan Hastalıklarda Tanısal Tuzaklar

Ege Baltacı¹, Taner Sezer¹, Zerrin Çelik¹, **Mert Polat¹**

1 Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi

Flamin A eksikliği, periventriküler nodüler heterotropi, konjenital kalp hastalıkları, kalp kapakları ve aortik yapısal bozuklukları, solunum sistemi patolojileri ve bazı hematolojik değişiklikleri kapsayan geniş bir spektrumda kendini gösterebilir. X'e bağlı dominant kalıtılan bu hastalık sıklıkla erkek bebeklerde ölümcül olarak bildirilmektedir. Bu vakaların yaklaşık yarısı de novo olarak görülmekte iken diğer yarısının anneden aktarıldığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, FLNA geninde muhtemel patojenik bir varyasyonu, düşük oranlı mozaik olarak taşıyan babasından alan bir hastanın bulguları bildirilmiştir. 11 aylık kız çocuğu biküspid aort kapak ve anormal beyin MR bulguları sebebiyle yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan çiftin tekrarlayan ikinci trimester düşüklerinden sonra ilk yaşayan çocuğu olan hastamızın; MR görüntülemesinde belirgin korpus kallosum hipoplazisi ve subependimal nodüler gri cevher heterotropisi bulunmuş olup, EEG incelemesi normal sınırlarda ve nöbet hikayesi bulunmamaktadır. Biküspid aort kapağına bağlı hafif aort yetmezliği semptomları olan hastamızın muayenesinde minör dismorfolojik bulgular dışında anomali saptanmamıştır. Yapılan tüm ekzom dizileme (DNBSEQ-T7, MGI) ile FLNA geninde c.680_681dup muhtemel patojenik varyasyon heterozigot olarak bulundu. Yeni nesil dizileme ile gerçekleştirilen aile çalışması sonucunda annede mutasyon saptanmamış olup aynı mutasyon babada %7 oranında mozaik olarak gözlenmiştir. Bu vakada aile çalışması ve yöntem seçimi iki önemli tanısal tuzak açısından dikkat çekicidir. Birincisi, ailenin önceki iki düşük öyküsü; erkeklerde ölümcül olduğu bilinen bir hastalık için klasik maternal X'e bağlı kalıtım paternini destekleyecek bir bulgu olarak hatalı yorumlanabilir, ikincisi X'e bağlı kalıtım özelliklerine dayanarak sadece annede mutasyon araştırılabilir. Bu iki durum da yanıltıcı bir genetik danışmanlık verilmesine yol açabilir. Bu olgu bizlere, X'e bağlı kalıtılan hastalıklarda ebeveynlerin mozaiklik olasılığı göz önünde bulundurularak test edilmesinin, tanı ve genetik risklerin doğru anlaşılması açısından önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörogelişimsel hastalıklar, x-linked hastalıklar

S-049 (ID-6079) CCDC39 Geninde Yeni Mutasyon Saptanan Primer Silier Diskinezili Bir Olgu "A Case Of Primary Ciliary Dyskinesia With A Newly Detected Mutation In The CCDC39 Gene."

Merve Cakır¹, Mürsel Hazaloğlu¹, Fatma Beyza Gider¹, Sevim Karakaş Çelik¹

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Primer siliyer diskinezi (PCD), solunum epitelinde mukosilyer klirens anormalliklerine neden olan nadir bir genetik bozukluktur. Tekrarlayıcı üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarına yol açıp 1/10.000-20.000 sıklıkta görülür. Çoğu otozomal resesif, nadiren otozomal dominant (FOXJ1,TUBB4B) ve X'e bağlı resesif (PIH1D3,OFD1) kalıtım modeli belirlenen 50'den fazla gen tanımlanmıştır. CCDC39/40 kompleksinin yokluğunda proteinlerin etkileşimi, periferik mikrotübül çiftleriyle birlikte 9+2 mikrotübül yapısı ve aksonem yapısı bozulur. CCDC39, iç dynein kollarının ve dynein düzenleyici kompleksinin bir araya getirilmesi için gereklidir ve silia hareketliliğinde önemlidir. Silia işlev bozukluğuna bağlı oto-sino-pulmoner enfeksiyonlar, bronşektazi, kadın-erkek infertilitesi, hidrosefali ve nodal siliyer etkilenime bağlı situs anormallikleri görülebilir. PCD'nin en önemli tanısal özelliği, siliyaların immotil, dismotil veya eksik olmasıdır. PCD'nin tek bir tanı testi bulunmamaktadır. Tanı kılavuzlarında, transmission elektron mikroskobu, yüksek hızlı video mikroskop inceleme, nazal nitrik oksit ölçümü ve genetik testlerin bir kombinasyonu önerilmektedir. Yeni-nesil-dizileme nedensel mutasyonlu PCD vakalarının yaklaşık %70'ini saptar. Hastaların %15-29'unda DNAH5, %4-9'unda CCDC39 geninde mutasyon saptanmaktadır. Olgumuz sık oto-sino-pulmoner enfeksiyon ve aile öyküsü sebebiyle takip edilen 6 yaşında erkek hastadır. Prematüre doğan hastamızda yenidoğan döneminde respiratuar distres sendromu ve ventrikülomegali saptanmıştır. İlerleyen süreçte tekrarlayan oto-sino-pulmoner enfeksiyonları olmuştur. Teyzesinin kartajener sendromu tanısı olması nedeniyle PCD ön tanısıyla PCD gen paneli çalışılmıştır. Hastamızda CCDC39 geninin 6.ekzonunda heterozigot c.610_613del (p.leu204Asnfs*27) ve 2. ekzonunda heterozigot c.206_209del (p.Thr69Serfs*28) değişimi saptanmıştır. İkinci değişim popülasyon veri tabanlarında mevcut değildir, ACMG kılavuzuna göre sınıf-2 (olası patojenik) olarak değerlendirilmiştir. Hastanın annesinde heterozigot c.206_209del (p.Thr69Serfs*28), babasında ve erkek kardeşinde heterozigot c.610_613del (p.leu204Asnfs*27) değişimi saptanmıştır. Anne, baba arasında akrabalık öyküsü bulunmamaktadır. CCDC39 geninde bildirilen varyantların çoğunun fonksiyon kaybına yol açan, tüm gen boyunca dağılan varyantlar olduğu görülmektedir. Genotip-fenotip korelasyonu farklı genetik varyantların ilişkisiyle gösterilmiştir. Aile temelli segregasyon araştırması önemi bilinmeyen varyantların patojenitesini aydınlatmak, etkilenen aileye genetik danışmanlık sağlamak, hastalığın tanısı, tedavisi ve yönetimi için önemlidir. PCD'nin genetik analizle erken teşhisi sayesinde, fizyoterapi ve enfeksiyon kontrolüyle progresyonu yavaşlatılabilir.

Keywords: Primer Siliyer Diskinezi, Oto-Sino-Pulmoner Enfeksiyon, Respiratuar Distres Sendromu, CCDC39

S-050 (ID-6087) Farklı Varyantlara Sahip Rubinstein-Taybi Sendromu Olguları

Nursedada Göksoy Yılmaz¹, Zeynep Güven¹, Fethiye Esenkaya¹, Ceren Deniz Ceylan¹, Berke Tuygun¹, Tayfun Çinlet², Özgür Kırbıyık¹, Altuğ Koç¹, Berk Özyılmaz¹, Taha Reşid Özdemir¹

1 İzmir Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Bölümü

Rubinstein-Taybi Sendromu (RSTS), geniş el ve ayak baş parmakları, dismorfik yüz bulguları, boy kısalığı ve mental retardasyon başta olmak üzere birçok sistemi etkileyen, otozomal dominant kalıtımla geçen bir sendromdur. RSTS tanısı klinik bulgularla konulur. RSTS'den sorumlu tutulan genler CREBBP ve EP300 genleridir. Hastaların %55-60'ında CREBBP genindeki mutasyon RSTS Tip 1'e neden olur. %8-10'luk dilimde tespit edilen mutasyonlar EP300 genindedir ve RSTS Tip 2'ye neden olur. Yaklaşık %30'u bilinmeyen etiyolojik sebeplere bağlıdır. Klinik şüphe doğrultusunda hedef genleri kapsayan çoklu gen panelleri ya da klinik olarak belirsiz durumlarda tüm ekzom dizileme (WES) yöntemlerine başvurulabilir. Bu olgu sunumunun amacı, klinik olarak RSTS ile uyumlu olup yapılan moleküler testlerde daha önce bildirilmemiş varyantlara sahip iki RSTS olgusu paylaşmaktır. 4 yaş erkek hasta, büyük el ve ayak baş parmakları, mental retardasyon, dismorfik yüz görünümü, gelişme geriliği, konuşma gecikmesi ile kliniğimize başvurdu. Dismorfik yüz görünümünde mikrognati, düşük yerleşimli kulaklar, uzun kirpikler, düşük saç çizgisi mevcuttu. RSTS ön tanısıyla RSTS'ye yönelik panel test çalışıldı. CREBBP geninde c.4412T>A (p.Ile1471Asn) varyantı heterozigot saptandı. Varyant veri tabanlarında bulunmayan bu varyant, in silico analiz sonucunda "Muhtemel Patojenik" (PP3, PM1, PM2) olarak değerlendirilmiştir. RSTS Tip 1'e sebep olan CREBBP genindeki bu varyant hastanın kliniğiyle de uyumlu bulundu. Anne babasında segregasyon çalışması yapıldı, varyant saptanmadı. Bu nedenle "de novo" olarak kabul edildi. 7 yaş erkek hasta, boy kısalığı, entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, gelişim geriliği sebebiyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde retrognati, düşük ön saç çizgisi, belirgin kirpikler görüldü. Yapılan klinik ekzom dizileme (CES) analizinde EP300 geninde heterozigot formda c.1189C>T (p.Arg397Ter) varyantı saptandı. ClinVar kaydı bulunmayan bu varyant, ACMG kriterlerine göre (PVS2, PM2) "Muhtemel Patojenik" olarak yorumlanmıştır. Kliniğiyle uyumlu olan bu sonuç RSTS Tip 2 tanısı koymamızı sağlamıştır. RSTS klinik olarak tanınabilir bir hastalık olsa da çoklu gen panelleri sayesinde moleküler genetik olarak da doğrulanabilir hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rubinstein-Taybi Sendromu, CREBBP, EP300

S-052 (ID-6097) Selenon İlişkili Miyopati: Nadir Bir Nöromüsküler Hastalığın Klinik ve Moleküler Özellikleri

Ece Keskin¹, Pelin Özyavuz Çubuk¹

¹ Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi

Büyüme gelişme geriliği nedeniyle tıbbi genetik polikliniğine başvuran 9 yaşında kız hastanın prenatal öyküsünde özellik yoktu. Miadında sezaryen ile 3800 gram olarak doğan ve hipotoni nedeniyle takibe alınan hastamızda gelişim geriliği giderek belirginleşmiştir. Ağırlığı 4. ayda 6100 gram, 1 yaşında ise 6950 gram ölçülmüştü ve halen başını tam tutamıyordu. İlerleyen süreçte, merdiven çıkarken ve oturduğu yerden kalkarken zorlanma ile kendini gösteren kas güçsüzlüğü devam etmiştir. Bu nedenle yapılan elektromiyografide (EMG) durumu açıklayacak bir patoloji saptanmamıştı. Ekokardiyografi, metabolik tetkikler ve göz muayenesi yapılmış, ancak patoloji saptanmamıştı. Yenidoğan döneminde sepsis nedeniyle 13 gün yoğun bakım yatışı olmuştu ve yaşamının ilk yılında bronkopnömoni nedeniyle birçok kez yatarak tedavi almıştı; halen BPAP kullanıyordu. Anne ve babası birinci derece kuzen olan hastamızın 15 yaşında sağlıklı bir ablası vardı. Ailede kas hastalığı öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde, hastanın 9 yaşında olmasına rağmen kaşektik görünüme sahip olduğu, ağırlığının 12 kg, boyunun 112 cm ve baş çevresinin 48 cm olduğu saptanmıştır. Aksiyel hipotonisi ve ördekvari yürüyüşü olan hastanın derin tendon refleksleri alınamamıştır. Halen sıvı tüketirken belirginleşen yutma güçlüğü mevcuttu. Yapılan kromozom analizinde 46,XX kromozom kuruluşu saptanan hastanın klinik ekzom analizinde SELENON geninde NM_20451.3:c.955del p.Leu319fs* homozigot varyantı tespit edilmiştir. Ekzon 7'de yer alan ve çerçeve kaymasına yol açan bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, ACMG kriterlerine göre (PVS1, PM2) olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. SELENON genindeki mutasyonlar, nadir görülen bir nöromüsküler hastalık olan "SELENON ilişkili myopati"ye (MIM:255210) neden olmaktadır. Hastanın aksiyel hipotonisi, ekstremitte kaslarının güçsüzlüğü, spinal rijidite, respiratuvar problemler ve kaşeksi bu hastalığın önde gelen bulgularıdır. Bunun yanında, daha az sıklıkla da olsa yutma problemleri bildirilmiştir. Olası kardiyak tutulum ve eklem kontraktürleri ileri yaşta ortaya çıkabileceğinden, hastamız takibe alınmıştır. Bu olguda, kas güçsüzlüğü ve ağır gelişme geriliğine yol açan nadir bir nöromüsküler hastalığın geç tanısına, klinik ekzom analizinin etkin kullanımı ile ulaşılması anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: SELENON, miyopati, ekzom

S-053 (ID-6108) ABCA4 ve MEFV Genleri Arasındaki İnterkromozomal Etki: Olası Bir 3D Geometrik Yakınlık

Burak Aktas¹, Ali Torabi¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülün Çora¹
1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

ABCA4 geni, retinada bulunan bir proteinin yapımını sağlamaktadır. ABC proteinleri çeşitli molekülleri hücre dışı ve hücre içi membranlardan taşır. ABCA4 genindeki mutasyonlar farklı fenotiplere sebep olabilmektedir. Bu çalışmada merkezimizde retinitis pigmentosa tanılı 62 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tamamına klinik ekzom sekanslama (CES) analizi yapıldı. Bu olgularda toplamda ABCA4 geni ile ilgili 69 adet, MEFV geninde 14 adet BCHE geninde 7 adet patojenik (P) ve likely patojenik (LP) varyant tespit edildi. Bu çalışmada, retinitis pigmentosa tanısı konmuş 62 hastada ABCA4 genindeki patojenik veya olası patojenik (LP) varyantların, diğer genlerdeki mutasyonlarla birlikte görülme sıklığını araştırmak için istatistiksel bir analiz gerçekleştirdik. Amaç, gözlemlenen birlikteliklerin rastgele mi yoksa genlerdeki varyantlar için belirli ilişkileri mi temsil ettiğini belirlemektir. Birlikte görülme verilerini analiz etmek için aşamalı bir istatistiksel metodoloji kullandık. Başlangıçta, hem ABCA4 hem de ilgili gende mutasyon olan hastaların sayısını ABCA4 mutasyonu olan ancak diğer gen mutasyonu olmayan hastaların sayısı ile karşılaştırmak için her gen için ikiye iki olasılıkları oluşturduk. Özellikle Fisher's Exact Test, ABCA4 ve diğer genlerdeki mutasyonlar arasındaki ilişkinin gücünü değerlendirmek için uygulanmıştır. Yanlış pozitif riskini azaltmak için Fisher's Exact Test'ten elde edilen p-değerlerini ayarlamak üzere Benjamini-Hochberg (BH) prosedürünü uyguladık. Bu yöntemi uygulayarak, her gen için düzeltilmiş p-değerlerini belirledik ve çoklu test için düzeltmeden sonra istatistiksel olarak anlamlı kalanları tespit ettik. Sonuçlarımız, MEFV genindeki mutasyonların ABCA4 mutasyonlarıyla birlikte görülmesinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. BCHE, CFTR, NPHS2 ve HBB gibi diğer genler, çoklu test için ayarlama yapıldıktan sonra anlamlı ilişkiler göstermemiştir. Farklı genlerdeki varyantların birlikte görülmesi, yüksek prevalansından kaynaklanabileceği gibi, farklı genlerin birbirlerinden uzak olsalar bile haplotip gibi davranmalarını sağlayan yük kalıtımsallığı olarak genleri kümeleyen bazı genetik veya epigenetik nedenlerden de kaynaklanabilir. HI-C verilerini kullanarak yaptığımız in-silico interkromozomal analizlerde, bu iki genin 3 boyutlu geometride birbirlerine yakın olduklarını bulduk.

Anahtar Kelimeler: İnterkromozomal, 3D geometri, Birlikte görülme

S-054 (ID-6112) Myeloproliferatif Hastalıklarda JAK2 V617F Mutasyonu, Tek Merkez Deneyimi

M. Vedat Sivri¹, Çağlar Arısoy¹, Emin Karaca¹, Güray Saydam², Ajda Güneş², Zehra Akşit Bozkıma², Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Kemik iliği, hematopoietik doku adacıkları ve yağ hücrelerinden oluşur ve kan hücrelerinin üretiminden sorumludur. Hematopoietik kök hücreler (HSC) kemik iliğinde bulunur ve kan hücrelerini sürekli olarak yeniler. HSC'ler, lenfoid ve miyeloid seriye farklılaşabilir. Yaşlanma, HSC'lerin işlevini ve sayısını etkiler, miyeloid seriye yönelme eğilimi artar ve hematolojik maligniteler ile kardiyovasküler hastalık riski artar. Miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN), hematopoietik kök hücrelerde klonal aşırı çoğalma ile sonuçlanan somatik mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. JAK-STAT yolu, hematopoez için önemlidir ve JAK2 V617F mutasyonu, STAT5 ve STAT3 proteinlerinin sürekli aktivasyonuna yol açar. Bu mutasyon, MPN'lerde en sık tespit edilen somatik mutasyondur ve sitokinden bağımsız büyümeye neden olur. JAK2 V617F mutasyonu polisitemi verada (PV) yaklaşık %95, esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibroziste (PMF) yaklaşık %50 oranında görülür. Ayrıca, MPL ve CALR genlerindeki mutasyonlar da nadiren görülür. Sunacağımız çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda 2021-2024 yılları arasında çalışılan 1656 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinden DNA elde edilerek, JAK2 V617F mutasyonu real time PCR yöntemi ile araştırılmıştır. PCR sonuçları analiz edilerek, hastaların başvuru sırasındaki kan değerleri kaydedilmiş ve mutasyon sıklığı belirlenmiştir. 2021-2024 yılları arasında çalışılan 1656 hastadan 207'sinde (%12,5) JAK2 V617F mutasyonun pozitif saptanmıştır. Pozitif hastalar geliş endikasyonuna göre sınıflandırılmış ve MPN alt guruplarında tanı oranları belirlenmiştir. Literatürde JAK2 V617F mutasyonu PV'de yaklaşık %95 oranında, ET ve PMF'de de yaklaşık %50 oranında görülmektedir. Bulgularımızın literatür ile uyumu değerlendirilmiş ve tartışma kısmında ayrıntılı şekilde bahsedilmiştir. JAK2 V617F mutasyonu taşıyan bireylerde moleküler tedavi seçenekleri de mevcut olduğundan, ön tanıda MPN düşünülen hastalardan genetik incelemenin yapılması önem arz etmektedir. Mutasyon frekansına dair verilerin sunulması da klinik ön tanı süreçlerinin ve tanı algoritmasının gözden geçirilmesi adına önemli bulgular olduğundan, çalışmamız literatüre katkı olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: jak2, v617f, kmph, kemik iliği

S-055 (ID-6115) Kardiyovasküler Hastalık Fenotipiyle Başvuran Olgularda Genetik Etiyolojinin Araştırılması

Tuna Apuhan¹, Mürsel Şahin², Nurcemal Şentürk², Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Kalıtsal kalp hastalıkları ailesel kardiyomyopatiler, aritmi sendromları, hiperkolesterolemi, aortopatiler ve konjenital kalp hastalıkları olmak üzere bir grup fenotipi içerir. Moleküler etiyojinin belirlenmesi hastalığın klinik yönetiminin planlanmasına ve risk altındaki aile üyelerinin saptanmasına katkı sağlar. Bu çalışmanın amacı kalıtsal kalp hastalığı olgularında genetik etiyojinin araştırılmasıdır. **Yöntem:** Çalışmaya 2021-2024 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniğine kardiyak bulgularla başvuran 46 indeks olgu ve 21 aile üyesi dahil edilmiştir. İndeks olgular Tüm Ekzom Dizileme yöntemi ile analiz edilmiştir. **Bulgular:** İndeks olgular iki gruba ayrılmış olup: i) aritmi, kardiyomyopati, hiperkolesterolemi ve aortopati ile başvuran olgular (38 olgu) ve ii) konjenital kalp hastalığı ile başvuran olgular (8 olgu). İlk grup içinde alt gruplarda genetik tanı oranları kardiyomyopatilerde %64 (14/22), aritmilerde %33 (3/9), hiperkolesterolemide %100 (4/4) ve kompleks kardiyak bulgusu olan 3 olguda %33 (1/3) idi. 38 olgunun 18'inin ailesinde benzer kardiyak öykü mevcuttu ve aile taramasında 19 aileden 14 kişide patojenik/muhtemel patojenik varyant saptandı. Konjenital kalp hastalığı ile başvuran ikinci gruptaki 8 hastanın 4'ünde patojenik/muhtemel patojenik varyant saptandı (%50). Bu gruptaki olguların 7'si sendromikti ve kardiyak bulguya ek göz, gastrointestinal, cilt, genitoüriner, nörolojik ve fasiyal dismorfik bulgular eşlik etmekteydi. Bu grupta patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanan 4 hastanın 2'sine segregasyon analizi yapıldı ve varyantın de novo kalıtıldığı saptandı. **Sonuç-Tartışma:** Literatürde kalıtsal kalp hastalıklarında genetik tanı oranlarının %40'a kadar çıktığı belirtilmiştir. Çalışmamızda bu oran alt gruplar arasında değişkenlik göstermekle beraber %55 olarak değerlendirildi. Kardiyak bulgularla başvuran hastalarda moleküler etiyojinin saptanması hem tanının netleştirilmesi ve hastanın klinik yönetiminin iyileştirilmesi hem de risk altındaki aile üyelerinin saptanarak genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal Kardiyovasküler Hastalıklar, Konjenital Kalp Hastalığı, Tüm Ekzom Dizileme, Aile Taraması

S-056 (ID-6119) Çocukluk Çağı Tümörlerinde Kansere Yetkinlik Genlerinin İncelenmesi

Özge Güngör¹, Bilgesu Ak¹, Aslı Ece Solmaz¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Çocukluk çağı tümörleri nadiren çevresel maruziyetlerle ilişkilidir ve kalıtsal genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı, teknolojik gelişmeler ile gösterilmiştir. Kansere yatkınlık sendromları (CPS) ile ilişkili genlerdeki patojenik ve muhtemel patojenik (P/LP) varyantların prevalansının, daha önceki çalışmalarda pediatrik kanser hastaları için %8-18 olduğu gözlenmiştir. Tüm genlerin pediatrik kanser veya hastanın tümör varlığı ile ilişkili olduğu bilinmediğinden, sonuçların yorumlanması zor olmaya devam etmektedir. Yine de, altta yatan bir P/LP germ hattı varyantının saptanması, hastalar ve aile üyeleri için morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya yardımcı olabileceğinden, hastalar için önemlidir. Bu nedenle, geniş kapsamlı genetik testlerle tümörlü çocuklarda kansere yatkınlık genleri tanımlanabilir. Bu testlerle tanınan kanser yatkınlığı sendromlarının ve kanser yatkınlığı genlerinin sayısı sürekli artmaktadır. Bu çalışmada, 20 yaşından önce tanı alan, solid doku tümörlerine sahip olan 103 hastadan oluşan bir kohortta herediter kanser panelleri değerlendirildi. Kanser türleri sıklıklarına göre beyin tümörü (n = 27), sarkom (n = 26) ve nörofibrom (n = 11) idi. Genel olarak, CPS genlerindeki P/LP varyantları hastaların %36,8'inde (37/103) gözlemlendi. Hastaların 2'sinde 2 adet P/LP varyant gözlemlendi. Bunların 3'ü CNV, 11'i missense, 25'i fonksiyon kaybı varyantı ve toplam 8'i noveldi. Bu varyantların saptandığı genler: NF1 (n = 9); VHL (n = 4); TSC1, TSC2, RB1, BRCA1, MUTYH, SAMD9 (n = 2); SUFU, CHEK2, NTHL1, SMARCA4, ERCC5, BRCA2, RAD50, SEC23B, ERCC2, TP53, XPC, NF2 (n = 1) idi. Bu çalışmada, önceki çalışmalardan daha yüksek oranda CPS genlerinde P/LP varyant tespit edildi. Bunun nedeni, seçilen hasta grubunda sadece kanser hastalarının değil, tümöre sahip hastaların da varlığı, aynı zamanda kohortta bulunan hastaların çoğunda aile hikayelerinin de bulunması olabilir. Bu çalışmayla, çocukluk çağı tümörlerindeki kansere yatkınlık genleri ve bu genlerdeki varyantları inceleyerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, sendrom, pediatrik

S-057 (ID-6122) 15q11.2 Bp1-Bp2 Kopya Sayısı Değişikliklerinin Fenotipik Yansımaları

Kübra Özen¹, Deniz Torun¹, Yusuf Tunca¹

¹ Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

“Low copy repeats” (LCRs) bölgeleri mayoz bölünme esnasında eşit olmayan non-allelik homolog rekombinasyona (NAHR) neden olabilmektedirler. Bu durum kopya sayısı değişiklikleri için risk oluşturmaktadır. 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmı LCRs içeren genomik bir bölgedir. 15q11.2 de yer alan BP1-BP2 bölgesi evrimsel olarak korunmuş, santral sinir sisteminde yüksek oranda eksprese olan non-imprinted genler içerir; NIPA1, NIPA2, CYFIP1, TUBGCP5. Bölgenin kopya sayısı değişiklikleri öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, nöropsikiyatrik bozukluklar, davranışsal problemler, epilepsi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde tespit ettiğimiz 15q11.2 bölgesinde CNV saptanan olguların genotip fenotip korelasyonu sunulacaktır. 2018-2023 yıllarında kliniğimizde mikroarray analizi yapılan 417 hastanın 7’sinde 15q11.2 bölgesinde büyüklüğü 524 kbp ile 3 mb arasında değişen CNV tespit edilmiştir. Yedi hastadan birinde klinikle ilişkili olabilecek ikincil bir CNV mevcuttu. Tamamı nörolojik bulgularla tarafımıza başvuran hastaların dördünde 15q11.2 duplikasyonu, üçünde ise 15q11.2 delesyonu mevcuttu. Etkilenen kromozomal bölgeler NIPA1, NIPA2, CYFIP1 ve TUBGCP5 genlerini içermekteydi. Delesyon veya duplikasyon farketmeksizin hastalarda en sık karşılaşılan klinik bulgular bilişsel yetersizlik, gelişimsel konuşma gecikmesi, epilepsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuydu. Bir hastada motor gelişim basamakları geri iken, bir hastada ince motor becerilerde gerilik mevcuttu. Hastaların 6’sı minör dismorfik bulgulara sahipti bir hastada ise ek majör dismorfik bulgular olduğundan kliniği açıklayabilecek ek bir etyoloji olabileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarının tamamının beyin MR görüntülemesi normal olarak değerlendirilmiş, EEG yapılan 5 hastanın 3’ü normal EEG bulguları gösterirken 2 hastada anormal EEG bulguları mevcuttu. 15q11.2 delesyonları ve duplikasyonlarının prevalansı sağlıklı popülasyon ve klinik endikasyonla başvuran kişilerde benzer orandadır. Bölgenin CNV’leri eksik penetrans ve değişken ekspresivite göstermesi nedeni ile bireylerin bir kısmı etkilenmemiş ya da orta derecede etkilenmişlerdir. Bu durum, bölgenin kopya sayısı değişikliklerinin patojenitesi açısından karar vermekte zorluklara neden olabilmektedir. Bu çalışmada değerlendirilen olgularda literatürle uyumlu olarak nörorolojik ve psikiyatrik bulgular tespit edilmiştir, çalışma genotip-fenotip korelasyonunun kurulmasına katkı sağlayarak patojenite kararında yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: 15q11.2, BP1-BP2, CNV

S-058 (ID-6126) İleri Yaşta Infantil Hiperkalsemi Tip 1 Olgusu

Can Berk Leblebici¹, Nüket Yürür Kutlay¹, Fatma Tuğçe Şah Ünal², Murat Faik Erdoğan²

1 Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

2 Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Infantil hiperkalsemi tip-1 (İHK-1), 24-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP24A1 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarıyla ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Burada, ileri yaşta hiperkalsemi ve nefrolitiazis nedeniyle hastaneye başvuran ve birleşik heterozigot CYP24A1 mutasyonu saptanan bir vaka ve ailesi bildirilmiştir. Olgu: Uzun süredir hiperkalsemi nedeniyle takip edilen 59 yaşındaki erkek hasta endokrinoloji polikliniği tarafından bölümümüze danışıldı. Hastanın 41 yaşında böbrek taşı nedeniyle operasyon geçirdiği öğrenildi, ayrıca 33 yaşından beri tip 2 diabetes mellitus nedeniyle takip edilmekteydi. Kardiyak olarak tanımlı bir patoloji yoktu, görme ve işitme muayenesi doğaldı. Laboratuvar değerlerinde kalsiyum yüksek, parathormon düşük, D vitamini normal aralıkta bulunmuştu. Öncelikle malignite olasılığı için araştırılan hastada bir neden bulunmamıştı. Bu bulgularla CYP24A1 (NM_000782.5) geni YND yöntemiyle incelendi. Patojenik c.1186C>T/p.Arg396Trp ve olası patojenik c.428_430delAAG/p.Glu143del varyantları heterozigot olarak saptandı. Hastanın anne-babası hayatta olmadığı için kardeşlerde inceleme yapıldı. Çalışmaya alınan dört kardeşten ikisinde probantta tanımlanan iki farklı varyant, birer birer ve heterozigot olarak bulunurken diğer iki kardeşte iki varyant birlikte saptandı. Sonuç olarak probandın birleşik heterozigot kuruluşu desteklenmiş oldu. Hastaya genetik danışmanlık verilip ayrıntılı izlem için endokrinoloji kliniğine yönlendirildi. Birleşik heterozigot varyant saptanan diğer aile bireyleri de endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Yapılan klinik ve laboratuvar incelemesi sonucunda bu bireylerde de hiperkalsemi ve buna bağlı organ disfonksiyonları saptandı. Tartışma: İHK-1 sıklığı bilinmeyen ve yeterince de tanınamayan klinik bir durumdur. Her yaşta bulgu verebilmektedir. Laboratuvar bulguları, klinik izlem için bu hastalıkta yol gösterici olmaktadır. Genetik olarak varyant tanımlanması durumunda ise hastalar daha sıkı izlenebilmektedir. Ek olarak, uygun kalsiyum homeostazını korumaya çalışmak için kalsiyumun diyetle kısıtlamasının yanı sıra güneş ışığına maruziyeti ve takviye D vitamini miktarı sınırlanmaktadır. Çoğu zaman bu önlemler yetersiz kaldığı için D vitamini metabolizmasını hedefleyen medikal ajanların (rifampin, ketokonazol, flukonazol ve sinakalset) kullanılması gerekliliği literatürde bildirilmektedir. CYP24A1 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan bireylerde, klinik bulgular çıkmadan bu yolla önlenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: hiperkalsemi, CYP24A1

Kaynaklar:

- 1- Nizar R., et al., *Infantile hypercalcaemia type 1: a vitamin D-mediated, under-recognised cause of hypercalcaemia*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021 Sep 1;2021:21-0058.
- 2- Bizerea-Moga TO., et al., *Phenotype of Idiopathic Infantile Hypercalcemia Associated with the Heterozygous Pathogenic Variant of SLC34A1 and CYP24A1*. Children (Basel). 2023 Oct 17;10(10):1701.
- 3- Brancatella, A., et al., *Long-term Efficacy and Safety of Rifampin in the Treatment of a Patient Carrying a CYP24A1 Loss-of-Function Variant*. J Clin Endocrinol Metab, 2022. **107**(8): p. e3159-e3166.
- 4- Sayers, J., et al., *Successful treatment of hypercalcaemia associated with a CYP24A1 mutation with fluconazole*. Clin Kidney J, 2015. **8**(4): p. 453-5.
- 5- Tebben, P.J., et al., *Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to CYP24A1 mutations: effects of ketoconazole therapy*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): p. E423-7.
- 6- Khan, Z., et al., *A Case of Delayed Diagnosis of Idiopathic Infantile Hypercalcemia Due to CYP24A1 Mutation: A 10-Year Journey*. Cureus, 2023. **15**(8): p. e42811.
- 7- Lenherr-Taube, N., et al., *Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia-Part 2: A Longitudinal Observational Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(10): p. 2938-2948.

S-059 (ID-6128) Hipomiyelinizan Lökodistrofi-14, Nörogelişimsel Bozukluklarda WES Analizinin Gücü

Zeynep Güven¹, Nurseda Göksoy Yılmaz¹, Ceren Deniz Ceylan¹, Berke Tuygun¹, Fethiye Esenkaya¹, Tayfun Çınleti², Altuğ Koç¹, Berk Özyılmaz¹, Taha Reşid Özdemir¹

1 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Genetik

UFM1, proteinlerin post translasyonel modifikasyonunda görevli ubiquitin benzeri ailenin bir üyesi olan ubiquitin fold modifier 1'i kodlar. UFM1 genindeki patojenik varyantlar Hipomiyelinizan Lökodistrofi-14 (HLD14) ile ilişkilendirilmiştir. HLD14, otozomal resesif kalıtımla geçen büyüme geriliği, mikrosefali, görme bozukluğu, solunum yetmezliğinin yanı sıra dirençli epileptik nöbetler, spastisite, distoni gibi nörolojik komplikasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalığın tanısında sıklıkla tüm ekzom dizileme (WES) kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı, saptadığımız patojenik varyantın bildirilmesi ve hastalığın fenotipik bulgularının gösterilmesinin yanında WES analizinin nörogelişimsel bozukluklardaki tanı gücünü ispatlamaktır. 18 aylık olgumuzda solunum yetmezliği, laringomalazi, spastisite, nöbet bulguları vardı. Trakeostomi açılmış ve mekanik ventilatör bağımlıydı, beslenmesi PEG ile sağlanmaktaydı. Benzer öykü dayısının çocuklarında da bulunmaktaydı. Olgumuzda daha önceden nöromusküler panel çalışılmış ve kliniği açıklayacak bir varyant saptanmamıştı. Aile merkezimize tekrar başvurduğunda annede 8 haftalık gebelik olması nedeniyle hasta çocukta WES testi çalışıldı. Merkezimizde gerçekleştirilen WES analizi sonucunda UFM1 geninde c.-155_-153del (NM_016617.4) homozigot varyantı saptandı. Yapılan veri tabanı araştırmalarında patojenik kaydı olduğu görüldü. Segregasyon çalışmaları ile anne ve babada UFM1 geninde c.-155_-153del heterozigot varyantı tespit edildi. Amniyon sıvısından yapılan UFM1 dizi analizinde fetusta aynı varyant heterozigot formda saptandı. Amniyosentezden yapılan dizi analizi sonucu taşıyıcılıkla uyumlu olduğu için fetusta HLD14 açısından klinik beklenmedi. Literatüre baktığımızda saptadığımız varyantın İtalyan popülasyonda vaka bildirimleri mevcuttur. Türk toplumunda daha önce aralarında akrabalık olmayan farklı ailelerde aynı varyant raporlanmıştır. Bu nedenle kurucu etkisi (founder effect) olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgu sunumu, ailede 18 aylık tanı koyulmamış nörogelişimsel geriliği olan çocuğun olması ve annede 8 haftalık gebelik bulunması nedeniyle kısıtlı bir süre içerisinde yapılan WES testinin tanı koymadaki gücünü vurgulamaktadır. Daha önceden çalışılan nöromusküler panel testte saptanamayan varyant WES analizi ile hızlı bir şekilde saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipomiyelinizan Lökodistrofi-14, UFM1

S-060 (ID-6130) Mutational Spectrum And Clinical Characteristics of Breast Cancer Patients With TP53 Germline Variants: A Single-Center Experience

Ezgi Cevik Demir¹, Taha Bahsi², Haktan Bağış Erdem¹

¹ Ankara Etlik City Hospital, Department Of Medical Genetics

² Memorial Ankara Hospital, Department Of Medical Genetics

Introduction: Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a rare cancer predisposition syndrome associated with high lifetime cancer risk due to germline TP53 pathogenic/likely pathogenic variants. Females with TP53 pathogenic variants have an 80-90% lifetime risk of breast cancer, which is higher than BRCA carriers. **Methods:** We retrospectively evaluated the mutation spectrum, clinical data, and family history of patients with breast cancer who were admitted to our clinic within the past two years and identified with a germline TP53 variant via hereditary cancer panel. **Results:** Of the 15 patients, 8 (53.33%) had a pathogenic (P) variant, 2 (13.33%) a likely pathogenic (LP) variant, and 5 (33.33%) a variant of uncertain significance (VUS). As the variant allele fraction was below 25% in three patients with P variants, confirmation from control tissue by Sanger sequencing was conducted. Of the P and LP variants, 2 were frameshift (20%), 2 were nonsense (20%) and 6 were missense (60%). One LP variant had not been previously reported in the literature. Among the 10 patients with LFS, 4 were diagnosed with invasive ductal carcinoma, 1 with invasive lobular carcinoma and 1 with malignant phyllodes tumor, while pathology reports were unavailable for 4 patients. Five patients fulfilled the modified Chompret criteria, whereas only one patient fulfilled the classical LFS criteria. Of these patients, 5 received radiotherapy at some point during their treatment; yet treatment data could not be retrieved for 4 patients. **Conclusion:** The LFS variant spectrum in the Turkish population remains understudied. Low allele fractions and hypomorphic variants from multigene panels require careful evaluation. Diagnosis has implications for management due to the high risk of bilateral breast cancer and potential for radiotherapy-related tumors, is critical for cancer surveillance in the patient and at-risk relatives. We aim to contribute to the literature by presenting our experience with LFS cases.

Keywords: Li-Fraumeni Syndrome, Breast cancer, TP53

S-061 (ID-6132) A Case of Skeletal Dysplasia: A Case Report of Stüve-Wiedemann Syndrome

Haydar Tümkaya¹, Mustafa Doğan¹, Alper Gezdirici¹, Serdar Bozlak², İrem Kalay³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Çocuk Genetik Hastalıkları , İstanbul, Türkiye

³ Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

Introduction: Stüve-Wiedemann Syndrome (SWS) is a very rare autosomal recessive syndrome characterized by dysmorphic facies, short stature, limb deformities, camptodactyly, hypotonia, osteopenia, congenital contractures, respiratory distress/apnea and frequent feeding/swallowing difficulties and hyperthermic episodes with high mortality. The prevalence is approximately 1/1,000,000. This study aims to present a case with a pathogenic variant in the LIFR gene and contribute to the literature. **Case presentation:** A 2 years old girl was referred to our clinic because of severe hypotonia, skeletal deformities, and fever of unknown origin after hospitalization in the neonatal intensive care unit for postnatal pneumonia and convulsions. Physical examination revealed a square and flattened face, micrognathia, anteverted nostril, backward and low set ears, left preauricular tag, operated corneal opacity, pursed lips, curved bones in the upper and lower extremities, contractures in the hands, and swallowing difficulties. Karyotype 46, XX and array CGH analysis performed in our center did not show any significant change. Methylation-specific MLPA test for Prader-Willi syndrome was normal. **Materials and Methods:** After isolation of genomic DNA from the patient's peripheral blood sample, clinical exome sequencing was performed on the MGI DNBSEQ-G400 instrument using the Twist CES kit. The variants identified through SEQ Genomize bioinformatic analysis were classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. **Conclusion:** As a result, the analysis identified the homozygous c.2074C>T (p.R692Ter) variant in the LIFR gene as pathogenic. The variant identified in our patient is considered pathogenic according to the ACMG criteria (PVS1,PM2,PP5). Most of the findings in SWS were present in our patient and were found to be compatible with SWS.

Keywords: Leukemia inhibitory factor receptor-associated skeletal dysplasia; Stüve-Wiedemann syndrome; Schwartz-Jampel syndrome Type 2; Skeletal dysplasia; dysautonomia

S-062 (ID-6135) DNAH14 Variant Associated With Neurodevelopmental Delay and Ataxia

Gizem Merve Yıldırım¹, Mustafa Dođan¹, Alper Gezdirici¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Background DNAH14, located at 1q42, encodes an axonemal dynein heavy chain protein. Axonemal dyneins are localised in motile cilia and are required to generate force by hydrolysing ATP and binding to microtubules, thereby affecting ciliary motility. Although dynein-related genes are most commonly associated with primary ciliary dyskinesia and spermatogenic failure, there have also been reports that mutation in DNAH14 can lead to neurodevelopmental disorders in a few cases. In this study, we report a case with developmental delay and a variety of neurological symptoms carrying a homozygous mutation in DNAH14. Material and methods Genomic DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes which collected from the probands and their parents according to standard protocols. Whole exome sequencing (WES) was performed to identify the causative variants, and the variant found by WES analysis was confirmed by Sanger sequencing. Results WES analysis revealed a homozygous variant of DNAH14(NM_001367479.1):c.3060_3064del p.(Leu1021LysfsTer3) and no other significant variants were found to explain the patient's phenotype. Segregation analysis was performed on the family. Subsequently, the parents were found to be heterozygous carriers of the variant, and his brother, who has the same phenotype, was found in the homozygous state. Discussion DNAH14 has previously been associated with primary ciliary dyskinesia, hydrocephalus, cerebral arteriovenous malformations, developmental delay, non-progressive congenital ataxia and autism spectrum disorders. Although the mechanisms by which it causes such effects are not yet fully understood, in this report we have provided new data to support the association of DNAH14 with neurodevelopmental disorders, as previously documented in a number of studies.

Keywords: intellectual disability, ataxia, neurodevelopmental disorder, whole-exome sequencing, DNAH14.

S-063 (ID-6227) FITM2 Geninde Yeni Bir Varyant Saptanan Nadir Bir Vaka: Siddiqi Sendromu

Süheyl Önal¹, Kadri Karaer¹, Gökhan Ozan Çetin¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ: Siddiqi sendromu (# 618635) global gelişim geriliği, erken başlangıçlı-ilerleyici işitme kaybı, motor becerilerin gerilemesi, düşük vücut kitle indeksi ile karakterize, otozomal resesif kalıtım modeline sahip nadir bir hastalıktır. 20. kromozom uzun kolun q13 bölgesinde bulunun FITM2 genindeki homozigot ya da compound heterozigot mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. İlk kez 2017 yılında Zazo Seco ve ark. tarafından Pakistanlı bir ailenin 6 çocuğunda tanımlanmıştır. Bu yazıda FITM2 geninde daha önce bildirilmemiş muhtemel patojenik bir varyant saptadığımız 21 yaşında erkek bir hastayı sunduk. OLGU: 21 yaşında erkek hasta nöroloji polikliniği tarafından muskuler distrofiler açısından değerlendirilmesi amacıyla polikliniğimize yönlendirilerek başvurdu. Preterm, 1400gr. doğum ağırlığı ve 40 cm doğum boyu öyküsü mevcuttu. Küvözde bakım/ yoğun bakımda kalma ve nöbet geçirme öyküsü yoktu. 2,5 yaşında geçirdiği ateşli hastalık sonrası işitme kaybı olan hasta yardımcı işitme cihazı kullanıyordu. Bacaklarında güçsüzlük olan hasta, his kaybı tariflemiyordu. Üst ekstremitelerde de alt ekstremitelere nispeten daha az olsa da güçsüzlük mevcuttu. Başvurusunda tekerlekli sandalye ile mobilizasyonunu sağlıyordu. 2 kez aşıl tendonundan operasyon geçirme öyküsü de vardı. Anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Aile öyküsünde ise bir kız kardeşinde mikrosefali, mental retardasyon vardı. Hastadan tüm ekzom dizileme (WES) çalışması planlandı. Yapılan tüm ekzom dizileme analizi sonucunda FITM2 geninde heterozigot, muhtemel patojenik c.16del p.R6Afs*78 varyantı saptandı. Hasta klinik bulgular ve WES analizi sonucu ile “Siddiqi sendromu” ile uyumlu olarak değerlendirildi. **TARTIŞMA VE SONUÇ:** FITM2 genindeki biallelik varyantlar sonucunda ortaya çıkan Siddiqi sendromuyla ilgili şu ana kadar taradığımız kadarıyla 7 farklı varyant rapor edilmiştir. Oldukça nadir görülen bu hastalık ile ilişkili yeni tanımladığımız bu varyantı ve olguyu sunarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: FITM2, Siddiqi sendromu, novel varyant

S-064 (ID-6140) A Rare Variant in SPART Gene and Troyer Syndrome Literature Review

Meryem Akcan¹, Zeynep Öz², Mustafa Doğan¹, Alper Gezdirici¹, İrem Kalay³

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, çocuk Nörolojisi Yan Dalı, İstanbul, Türkiye

3 Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Background Autosomal recessive spastic paraplegia-20, also known as Troyer syndrome, is caused by a homozygous or compound heterozygotes pathogenic variants in the SPG20 gene, encoding spartin [SPART]. Troyer syndrome presents with spastic paraplegia with distal muscle wasting, short stature, degeneration of corticospinal axons, pseudobulbar paralysis and cognitive impairment. Methods We documented detailed family history and clinical data of our patient, followed by clinical-exome sequencing and family co-segregation analysis through Sanger sequencing. Also relevant data from seventy patients with Troyer Syndrome previously reported in the literature were included. Results A homozygous variant in the SPART gene [c.1639C>T(p.Gln547Ter)] which could explain the patients' clinical status was detected. It was confirmed by Sanger sequencing and parents were shown to be carriers for this change. Symptoms, ethnicity, clinical and genetic findings of 69 molecularly confirmed patients with Troyer syndrome from the literature were also presented. Discussion The current study aims to raise awareness of Troyer syndrome that occurs as a rare phenotype due to biallelic pathogenic variants in the SPART gene. We present the detailed clinical and genetic profiles of a Turkish patient with the diagnosis of Troyer syndrome together with the subjects from the literature.

Keywords: SPG20; Troyer syndrome; hereditary spastic paraplegia; short stature; SPART

**S-065 (ID-6142) Investigation of Genetic Changes in a Family With Enuresis Nocturna
By Whole Exome Sequencing**

Aydeniz Aydın Gümüş¹, Fethi Sırrı Çam²

1 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

2 Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aim: Enuresis nocturna is a condition that negatively affects quality of life in childhood and adulthood. Primary enuresis nocturna is called primary monosymptomatic enuresis nocturna (PMEN) in the absence of urinary symptoms. Studies on the etiology of PMEN, the 4p, 8q, 12q, 13q, 22q chromosomal regions and the GNAZ, DRD5, D1B, NOS1, DRD4, PRDM13, SIM1, EDNRB genes and rs9376454, rs60721117 variants have been proposed as genetic responsible. **Methods:** Whole exome sequencing analysis was performed in six members of a family with thirteen isolated PMEN cases. **Results:** PMEN, which we diagnosed in our family, is an autosomal dominantly inherited disorder. UBAC2 gene c.159+41G>T, ZNF141 gene c.943G>A, c.973A>T variants with very low frequency were found. Three family members had c.274G>C variant in DRD4 gene, one member had c.220-272G>C variant in EDNRB gene. All members had c.2336T>C variant in MROH2A, the c.250G>T variant in CCDC140 genes. **Conclusions:** The fact that there are very few studies on PMEN genetics that they only point to specific chromosomal regions. Due to the rarity of large isolated PMEN families, this first exome study in the genetics of enuresis is an important lead for the study of associations and function in larger groups of patients.

Keywords: family, enuresis nocturna, whole exome sequencing, bioinformatics analysis

S-066 (ID-6143) A Rare Turner Variant; Mosaic Isodicentric X Chromosome

Muhammed Burak Bereketođlu¹, Fatma Uđuzdođan¹, Erhan Parıltay¹, Burak Durmaz¹,
Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Turner syndrome is the most common sex chromosomal abnormality found in females. Among the mosaic variants of turner syndrome, the most common form of mosaicism is 45,X/46,XX (15%), while 45,X/46X,i(X)(q10) mosaicism is a rare entity (8%-9%). We had evaluated a girl was admitted with ovarian dysgenesis and dysmorphic facial features. After obtaining the patient's consent, chromosome analysis, C banding, FISH and array tests were performed from peripheral blood. The patient, a 28 -years-old girl, who is the third child of healthy and consanguineous Turkish parents. She was referred to our clinic with hypothyroidism and ovarian dysgenesis. There was no history of disease in the family. Physical examination revealed short stature, a low hairline, micrognathia, dental malocclusion, brachydactyly height was 153 cm, weight was 68 kg. Abdominal ultrasonography revealed a horseshoe kidney and bilateral duplicated urinary system. The patient's breast development and pubic hair growth were consistent with Tanner stage 4. Hormone tests showed elevated FSH(43.6) and LH(10.3) levels <0.03 AMH levels, consistent with hypergonadotropic hypogonadism. Ovarian ultrasound results showed a uterus in anteverted position with an endometrial thickness of 4 mm, a normal left ovary, and the right ovarien agenesis. Additionally, she had a history of hypothyroidism and was receiving Euthyrox 150 mcg treatment. Our patient's audiometry was normal, during eye examination hypermetropia and astigmatism. Echocardiography result was normal. Chromosomal analysis from peripheral blood lymphocyte culture, which showed 45,X[50]/ 46,X idic(X)(qter \rightarrow p11.2::p11.2 \rightarrow qter)[12]. Microarray analysis resulted as arr[GRCh38]Xp22.33q28(251.880_156.004.066)x1, arr[GRCh38]Xp11.4p11.1(41.231.984_58.500.731)x1.30, arr[GRCh38]Xp11.1q28(62.657.809_156.004.066)x1.27. Y microdeletion anaylsis normal. Our aim is to present a case of Turner Syndrome with a very rare chromosomal structural variation and associated clinical findings, contributing to the existing literature. Turner Syndrome presents with a broad clinical spectrum and diverse chromosomal abnormalities. In this case, the clinical significance of the mosaic genetic structure was clearly demonstrated.

Keywords: Turner syndrome, mosaicism, cytogenetics

S-067 (ID-6144) AIRE Geninde Homozigot Delesyon: APS1 Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Hüseyin İlbasmış¹, Okan Kurtçu¹, Şule Altınır¹, Elif Özsu², Zeynep Şıklar², Sadiye Ekinci¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (APS1) immün disregülasyon ve otoimmün endokrin bezlerde hasar ile karakterize nadir bir sendromdur. Klinik olarak adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve kronik mukokutanöz kandidiyazis semptomlarından en az ikisinin görülmesiyle tanımlanır. Otozomal resesif APS1 otoimmün regülatör gen olan AIRE genindeki biallelik mutasyonlardan kaynaklanır. Burada klinik olarak APS1 tanısıyla takip edilen 15 yaşında bir olguyu sunuyoruz. 6 yaşında adrenal yetmezlik, 11 yaşında hipoparatiroidizm saptanan ve primer over yetersizliği nedeniyle oosit kriyoprezervasyonu yapılan olgu genetik tanı amacıyla bölümümüze yönlendirildi. Dış merkezde AIRE genini de içeren NGS paneli yapıldığı ve patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmadığı öğrenildiği için, hastada AIRE genini de içerebilecek delesyon varlığını dışlamak amacıyla kliniğimizde hastaya mikroarray incelemesi yapıldı. Yapılan incelemede AIRE genini de içeren 21q22.3 bölgesinde 4752kb boyutunda heterozigotluk kaybı ve AIRE geninde şüpheli delesyon görüldü. Anne-baba akrabalığı da olan probandda olası mutasyonlar açısından incelenmek üzere AIRE geni dizi analizi çalışıldı. Yapılan dizi analizinde 2. ekzondan 5. ekzona kadar okuma saptanmaması üzerine AIRE geninin 1-11. ekzonlarını hedefleyen primerler tasarlanarak anne, baba ve probandda long-range PCR yapıldı. Anne ve babada heterozigot delesyon probandda ise homozigot delesyon saptandı. Delesyon sınırlarının net olarak saptanabilmesi için ileri çalışma planlandı. APS1’de çoğunlukla AIRE nokta mutasyonları görülmekte olup büyük delesyonları oldukça nadir görülmektedir. Homozigot büyük delesyonlar NGS ile saptanabilmekle birlikte NGS platformlarının dizaynı ya da kullanılan yazılımlara bağlı olarak tespit edilemeyebilir. Bu olguyu zor saptanabilen genetik değişikliklerin tespitinde doğru klinik ön tanının önemini vurgulamak için sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün poliglandüler sendrom, Long-range PCR, delesyon

S-068 (ID-6145) HSP'nin Nadir Formları: Otozomal Resesif Spastik Paraplejiler

Osman Semih Dikbas¹, Ayşe Fahriye Tosun², Müge Ayanoğlu³, Nefati Kıyılıoğlu⁴, Ahmet Şair⁴, Utku Ogan Akyıldız⁴, Gökay Bozkurt¹, Zehra Manav Yiğit¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

2 Prof. Dr. Ayşe Fahriye Tosun Nöroloji Kliniği

3 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bd

4 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Nöroloji Ad

HSP'nin Nadir Formları: Otozomal Resesif Spastik Paraplejiler Giriş: Herediter Spastik Paraplejiler (HSP), üst ve alt motor nöronları etkileyerek özellikle alt ekstremitelerde ilerleyici kas gücü kaybı, spastisite, hiperrefleksi, ekstensör plantar yanıtlar ve ataksi gibi klinik bulgulara neden olan genetik hastalıklardır. HSP'ler, ekstrasnörolojik semptomların varlığına göre "saf" ve "komplike" olarak sınıflandırılır. Farklı kromozomların farklı lokuslarında yer alan 80'den fazla genle ilişkilendirilen HSP'nin X'e bağlı, otozomal resesif ve dominant olmak üzere farklı kalıtım modelleri ile aktarıldığı bildirilmiştir. Otozomal resesif HSP'ler nadirdir. Akriba evlilikleri gibi nadir rastlanan genlerin bir araya gelme ihtimalini artıran durumlar HSP sıklığını artırır ve HSP'lerin %30'unun resesif kalıtmı olduğu görülmüştür. Gereç ve Yöntem: HSP ön tanısıyla değerlendirilen on hastadan 4490/6698 gen içeren "Klinik Ekzom Dizileme" testi, bir hastadan 21589 gen içeren "Tüm Ekzom Dizileme" testi çalışılmıştır. Ekzom dizilemesi, Sophia Genetics Clinical Exome Solution v2/v3 Kit'i ve Sophia Genetics Twist Human Core Exome v2 Kit'i kullanılarak lökosit kökenli genomik DNA üzerinde Illumina NextSeq Sekans Cihazında, Sophia DDM V4 Analiz Platformu'nda gerçekleştirildi. Bulgular: Dokuz tanesinde novel varyant saptadığımız 11 etkilenen bireyi tanımladık. OMIM veritabanından elde edilen verilere göre 83 farklı genin neden olduğu HSP'nin, otozomal resesif formlarından SPART (P1), FA2H (P2), AP4B1 (P3, P4), ATP13A2 (P5), SPG7 (P6), SPG11 (P7, P8), CYP2U1 (P9), CYP7B1 (P10) ve ZFYVE26 (P11) genlerinde patojenik ve olası patojenik varyantları olgularımızda tespit ettik. Sonuç: Bu çalışmada, otozomal resesif HSP nadir formlarını içeren 11 olgu klinik ve genetik analizlerle değerlendirilmiştir. Dokuz olguda daha önce literatürde bildirilmemiş novel varyantların saptanmış olması, çalışmamızın özgünlüğünü ortaya koymaktadır. Bu bulgular, HSP'nin genetik heterojenitesini daha iyi anlamamıza katkı sağlamış ve nadir HSP formlarının tanısında genetik analizlerin önemini bir kez daha vurgulamıştır. Gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalar, saptanan yeni varyantların fonksiyonel etkilerini anlamak ve HSP tedavisinde genetik temelli yaklaşımların gelişimine katkı sağlamak açısından değerli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Herediter Spastik Parapleji, Otozomal Resesif, Nadir Hastalık, Genetik Tanı

S-069 (ID-6146) Nasu-Hakola Sendromu ile İlişkili Tyrobp Geninde İlk Bildirilen Splice Varyant: Bir Olgu Sunumu

Aydan Mengübaş Erbaş¹, Rıdvan Savaş¹, Ferit Tufan Özgezmez², Gökay Bozkurt¹, Zehra Manav Yiğit¹

1 Adnan Menderes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ad

2 Adnan Menderes Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ad

Giriş: Nasu Hakola Sendromu (NHS), progresif erken başlangıçlı demans ve multifokal yerleşimli kemik kistlerine eşlik eden tekrarlayan fraktürler ile karakterize otozomal resesif kalıtıma sahip ve günümüze kadar yaklaşık 200 vakanın bildirildiği nadir bir sendromdur. TREM2 ve TYROBP genleri mikrogliya ve osteoklastlar dahil olmak üzere miyeloid hücrelerin gelişimini, aktivasyonunu ve işlevini düzenleyen bir immün reseptör/adaptör sinyal kompleksi oluşturur ve bu genlerdeki biallelik patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan NHS vakalarının yaklaşık %70'inden TREM2 geni sorumluyken geriye kalan %30 'undan ise TYROBP geni sorumlu olup özellikle TYROBP geninde biallelik patojenik varyanta sahip vakaların büyük çoğunluğu Finlandiya ve Japonya'dan bildirilmiştir. Latent, osseöz, erken nörolojik ve geç nörolojik olarak 4 evreye ayrılan NHS sendromunun ilk bulguları genellikle genç yetişkinlik döneminde poliartraljidir. Osseöz aşamada (15-30 yaş) multifokal kemik kistleri ve tekrarlayan kemik kırıkları görülmektedir. Erken nörolojik aşamada (30-40 yaş) frontotemporal demans belirtileri, hafıza bozuklukları ve nöbetler gelişmektedir. Geç nörolojik aşamada, genellikle 50'li yaşlarda ölümle sonuçlanan ilerleyici demans görülmektedir. Bulgular/Metod: Tekrarlayan kemik fraktürleri ve kemik kistleri bulguları ile tarafımıza yönlendirilen 27 yaşındaki kadın olgunun 9 yaşından itibaren tekrarlayan epilepsi öyküsü NHS sendromunda beklenen yaş aralığından daha erken görülmüştür. Son 1 yıldır dikkat çeken unutkanlık ve konuşma bozukluğu şikayetleri eşlik eden olgunun Kranial MR bulguları NHS sendromu ile uyumlu değerlendirilmiş ve patolojik bulguların progresif artışı saptanmıştır. Olgunun periferik kan örneğinden DNA izolasyonu sonrası 6380 gen içeren; Clinical Exome Solution by Sophia Genetics paneli Illumina NextSeq® platformunda çalışılmıştır. Sonuç: Olgu literatürde ve veritabanlarında daha önce bildirilmeyen TYROBP geninde c.276+1G>A novel splice donör varyantı açısından homozigot taşıyıcılığa sahip olup, varyant ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Sanger konfirmasyonu ve segregasyonu planlanmıştır. Varyant novel olmasının yanı sıra literatürde TYROMP geninde saptanan NHS sendromu ile ilişkili ilk splice site varyanttır. Bu olgu sunumu ile patolojik olduğu ön görülen novel varyantın bildirilmesi ve literatüre katkı amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nasu Hakola Sendromu, TYROBP, novel varyant, demans, kemik fraktürleri

S-070 (ID-6147) Karmaşık Fenotiplerin Tanısında Yeni Nesil Dizilemenin Rolü: Tip III Mukopolisakkaridoz ve Tip 1 Wolfram Sendromu Birlikteliği Gösteren Bir Olgu

Rıdvan Savaş¹, Aydan Mengübaş Erbaş¹, Zehra Manav Yiğit¹, Gökay Bozkurt¹, Ayşe Fahriye Tosun²

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

2 Prof. Dr. Ayşe Fahriye Tosun Nöroloji Kliniği

Giriş: Tip III mukopolisakkaridoz (MPS III, Sanflippo), otozomal resesif kalıtım paterni gösteren merkezi sinir sistemi dejenerasyonu ile karakterize ve birçok sistemi etkileyebilen lizozomal bir depo hastalığıdır. Klinik bulguların şiddeti MPS III alt tipleri ve aynı aile üyeleri arasında değişkenlik gösterebilmektedir. SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS genlerindeki bialelik varyantlar sırasıyla MPS IIIA, IIIB, IIIC ve IIID'den sorumludur. 8p11 bölgesinde yer alan HGSNAT geni heparan-alfa-glukozaminid N-asetiltransferaz proteinini kodlar. Tip 1 Wolfram Sendromu (WS1), otozomal resesif kalıtım paterni gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve santral işitme kaybı ile karakterizedir. 4p16 bölgesinde yer alan WFS1 genindeki bialelik varyantlardan kaynaklanır. Bu gen wolfram adı verilen bir transmembran proteinini kodlar. Gereç ve Yöntem: Dismorfizm, entelektüel yetersizlik, tip 1 diabetes mellitus nedeniyle tarafımıza konsülte edilen ve ebeveynleri arasında akraba evliliği olan 12 yaş erkek olguya yeni nesil dizileme yöntemi ile hastalık ilişkili klinik ekzom paneli çalışılmıştır. Periferik kan lökositlerinden DNA izole edildikten sonra 4490 gen içeren hastalık ilişkili klinik ekzom paneli analizi Illumina NextSeq cihazı aracılığıyla SOPHiA Clinical Exome Solution (CES) v2 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulgular: HGSNAT NM_152419.2:c.1622C>T p.(Ser541Leu) ve WFS1 NM_001145853.1:c.460+1G>A varyantları homozigot formda saptanmıştır. Bu varyantlar literatürde patojenik olarak bildirilmiştir. Ebeveynlerin her iki varyant açısından heterozigot oldukları gösterilmiştir. Ayrıca olgunun WS1 tanılı erkek kardeşinde aynı WFS1 varyantı homozigot formda saptanmıştır. Sonuç: Olgumuzda tespit edilen homozigot varyantlar, MPS IIIC ve WS1 sendromunun birlikteliğini göstermektedir. Literatürde bu iki sendromun aynı bireyde görüldüğüne dair veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla olgumuz nadir bir durumu temsil etmektedir ve klinik pratiğe yönelik önemli bir örnektir. Ayrıca yeni nesil dizileme teknolojisinin, karmaşık fenotiplerin tanısında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu olgu ile genetik hastalıkların çoklu etiyolojileri üzerine farkındalık yaratmayı ve yeni nesil dizilemenin önemini vurgulamayı amaçladık. Nadir birlikteliklerin araştırılması, genetik danışmanlık ve hastalık yönetimi için değerli kazanımlar sağlayabilir. Olgumuzun ebeveynlerinin her iki varyant açısından heterozigot olmaları, genetik danışmanlık açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tip III Mukopolisakkaridoz, Sanflippo, MPS IIIC, Tip 1 Wolfram Sendromu, yeni nesil dizileme

S-071 (ID-6148) İyİ Bilinen Otozomal Dominant Hastalıklarda Gözlenen Nadir Kalıtım Paternleri

Elifcan Taşdelen¹, Umut Can Tekbaş¹, Abdullah Sezer¹

1 Etlik Şehir Hastanesi

Son yıllarda, yeni nesil dizileme teknikleri geniş çapta kullanılmaya başlanmış ve genetik hastalıkların altında yatan nadir mekanizmaların keşfine olanak sağlamıştır. Bu genetik değişikliklerin işlevsel etkilerini anlamak oldukça önemlidir. Nicel varyant etkileri arasında sayılan hipomorfik varyantlar tamamen işlev kaybına yol açmaz; bunun yerine, belirli bir rezidüel aktivite gösterir. Bu çalışmada, dört farklı ve iyi bilinen hastalıkla ilişkili hipomorfik varyantlar sunulmaktadır. Aile 1'de, tipik diskeratozis kongenita vakasında TERC geninde novel bir homozigot varyant tespit edilmiştir. Anne, varyant için heterozigot olup asemptomatik olarak değerlendirilmiştir. Literatür incelemesi, TERC genindeki biallelik varyantların son derece nadir olduğunu ortaya koymuştur. Aile 2'de, Marfan sendromu bulunan iki kardeşte FBN1 geninde homozigot bir varyant tespit edilmiştir. Oldukça hafif fenotip gösteren ebeveynler, aynı varyant için heterozigot durumdadır. İyi bilinen 'dominant-negatif' etkinin aksine fonksiyon kaybı mekanizmasıyla ilişkili Marfan sendromu vakaları literatürde çok az sayıda bildirilmiştir. Aile 3'te, LRP5 geninde homozigot ve heterozigot hipomorfik varyantlarla ilişkili yeni bir 'semi-dominant kalıtım' paterni saptanmıştır. Homozigot bireyler, daha düşük Z-skorlarıyla belirgin şekilde daha şiddetli kısa boy ve osteoporoz göstermektedir. Önceki vakalardan farklı olarak, bu ailedeki bireylerde gözle ilgili bir bulgu bulunmamaktadır. Aile 4'te, nörogelişimsel gecikme yaşayan farklı iki aileden ikişer kardeşte ASH1L geninde homozigot novel varyantlar tespit edilmiştir. Bu genle ilişkili patojenik varyantlar genellikle 'haploiyetersizlik' mekanizması ile ilişkilidir; ancak bu ailelerdeki heterozigot ebeveynlerde fenotipik bir belirti görülmemiştir. Bu çalışmada, bahsedilen nörogelişimsel fenotipin otozomal resesif formu ilk kez tanımlanmaktadır. Hastalıkları ve ilişkili kalıtım paternlerini anlamlandırmak zorluklar sunar. Genetik varyantların transkriptler üzerindeki etkilerini ve fenotipik etkileşimlerini anlamak, tıbbi genetikte doğru yorumlama için gereklidir. Tüm verilere dayanarak, sunulan hastalarda tespit edilen varyantların etki mekanizmasının hipomorfik etkiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, genetik değişikliklerin işlevsel sonuçlarını ayırt etme gerekliliğini vurgulayarak, yeni varyantları etkili bir şekilde sınıflandırmak ve aileler içinde hastalık tekrarı tahmin etmek için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipomorfik varyant, FBN1, LRP5, TERC, ASH1L

S-072 (ID-6152) TMEM237 İlişkili Joubert Sendromunda Normal Bilişsel Fenotip: Vaka Sunumu

Öznur Kaya Güneş¹, Fatma Avşar Ertürk¹, Abdullah Sezer¹, Esmâ Ertürkmen¹, Haktan Bağış Erdem¹

1 Etlik Şehir Hastanesi

Giriş: Joubert sendromu (JS, OMIM #213300), molar diş bulgusu olarak isimlendirilen spesifik bir orta beyin malformasyonuna eşlik eden nörolojik semptomlarla karakterize genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. JS ilişkili 39 gen tanımlanmıştır. Klasik JS; molar diş bulgusu, hipotoni ve nörogelişimsel gecikmeyle karakterizedir. Ek olarak silyopati ilişkili organ tutulumları değişken ifadelenmeyle görülebilir. Burada atipik prezentasyonlu erişkin JS hastası sunulacaktır. **Olgu:** 45 yaşında erkek hasta, 4-5 yıldır olan baş ağrısı ve kısa süreli denge kaybı şikayetiyle başvurdu. Kranyal MR görüntülemelerinde molar diş bulgusu saptanması üzerine hasta JS ön tanısıyla değerlendirildi. 1,5 derece kuzen sağlıklı anne babanın 2. çocuğu olarak doğan hastanın gelişim basamakları zamanındaydı. Sınıf tekrarı olmaksızın lise mezunu olup elektrik teknisyeni olarak çalıştığı öğrenildi. Ek olarak çocukluk başlangıçlı nistagmus, varikosel, uyku apnesi ve septoplasti öyküsü bulunmaktaydı. Soygeçmişinde değişken paternde JS fenotipi ile uyumlu olabilecek semptomları olan 3 kardeşi olduğu öğrenildi. Fizik muayenede JS ile uyumlu minör dismorfik yüz özellikleri ve makrosefali belirlendi. Boy ve kilosu normal aralıktaydı. JS etyolojisine yönelik NGS panel analizinde TMEM237 geninde patojenik NM_001044385:c.62del:p.Pro21Hisfs*125 varyantı tespit edildi. Genetik danışma sonrası muayenelerinde kolobomatöz optik disk, grade 2 hepatosteatoz saptandı. Renal anomali saptanmadı. Mevcut tabloyla hasta JS açısından hafif klinik tabloyla uyumlu olarak değerlendirildi. Etkilenmiş kardeşlerin klinik değerlendirmesi ve segregasyon analizi planlandı. **Tartışma:** TMEM237 geni ilişkili JS tanımlanan tüm hastalarda (n=24) klasik JS fenotipi tanımlanmıştır. Bilişsel yetersizliğin eşlik etmediği atipik JS fenotipleri daha önce MKS1, KIAA0586 ve INPP5E genlerinde bildirilmiş olup ilgili çalışmalarda aile içi klinik değişkenlik vurgulanmıştır. Tüm aile bireyleri değerlendirilememiş olsa da klinik seyir ve ağırlık açısından aile bireyleri arasında farklılık olabileceği düşünülmüştür. Silyopatilerde aynı genin birden fazla allelik hastalık gösterebildiği biliniyor olsa da burada sunulan vakanın ayırt edici bulgu varlığı nedeniyle TMEM237 ilişkili JS ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Bu gen için normal bilişsel fonksiyon ile bildirilen ilk hasta olan vakamızın literatüre katkı amacıyla sunulması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anahtar kelimeler: Joubert Sendromu, TMEM237, bilişsel yetersizlik, nörogelişimsel hastalıklar

S-073 (ID-6153) Ailesel Kanseler Açısından Değerlendirilen Olgularda ATM Geninde Saptanan Varyantların İncelenmesi

Dilek Özata Aksoy¹, Emine İpek Ceylan¹, Öztürk Ateş², Özge Özalp¹

1 Sbü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

2 Sbü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

ATM (Ataxia–Telangiectasia Mutated) geni; DNA hasar tamiri, oksidatif stres ve apoptozda önemli rol oynamaktadır. Gendeki biallelik patojenik varyantlar Ataksi Telenjektazi'ye yol açarken, son yıllarda yapılan çalışmalarda ATM genindeki heterozigot patojenik varyantların, özellikle meme ve pankreas kanseri olmak üzere çeşitli kanserlerle ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada, Ekim 2023-Haziran 2024 tarihleri arasında Tıbbi Genetik polikliniğimizde, herediter kanser ön tanısı ile değerlendirilen ve ATM geninde varyant saptanan 34 olgu sunulmuştur. Bu grupta 29 olgu meme kanseri, 2 olgu endometrium kanseri, 1 olgu kolon kanseri, 2 olgu 2 farklı primer tümör tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Olgulara ait periferik kan örneklerinden elde edilen DNA kullanılarak hedeflenmiş yeni nesil dizileme yöntemi ile herediter kanser paneli çalışıldı. Analiz sonucunda ATM (NM_000051) geninde 31 varyant tespit edildi. Varyantlar ACMG 2015 kriterlerine göre sınıflandırıldı. Olguların 5'inde ATM:c.7788G>A (p.Glu2596=) (rs587780639) sinonim varyantı heterozigot olarak saptandı. ATM:c.3576G>A (p.Lys1192=) sinonim varyantı 1 olguda heterozigot olarak saptandı. Her iki varyantın da aminoasit yapısını değiştirmese de splice (kırpılma) bölgesini etkileyerek protein fonksiyonunu değiştirdiği görüldü. Meme kanseri tanılı 1 olguda heterozigot saptanan ATM:c.3327dup (p.Ala1110Serfs*12) varyantı ACMG 2015 kriterlerine göre 'Muhtemel Patojenik' olarak sınıflandırıldı. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup novel olarak değerlendirildi. Varyant saptanan diğer olgular; 1 heterozigot patojenik varyant, 4 heterozigot muhtemel patojenik varyant, 22 klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) olarak değerlendirildi. Klinik önemi bilinmeyen varyant saptanan bir olguda ayrıca BRCA2 geninde heterozigot patojenik varyant tespit edildi. Bu bildiri; sinonim varyantlar değerlendirirken patojenik etkilerinin olabileceğine dikkat çekilmesi ve ATM genindeki heterozigot varyantları değerlendirerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Herediter Kanseler, ATM, Novel, Varyant, Yeni Nesil Dizileme

S-074 (ID-6154) A Rare Case Presentation with De Novo Double Two-Way Complex Chromosomal Rearrangement

Tuğba Deniz Kurnaz Demir¹, Emine Göktaş¹, Ebru Tunçez²

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

2 Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Aim: Complex chromosomal rearrangements (CCRs) are described as chromosomal structural abnormalities, seen at least three breakpoints on two or more chromosomes. A double two-way CCR includes simultaneous independent reciprocal translocations between chromosome pairs, can lead to both normal and derivative chromosomes during meiotic segregation. Current literature indicates that approximately 70% of CCRs are identified in phenotypically normal individuals, while 20–25% are found in patients with congenital abnormalities and/or intellectual disabilities. In terms of etiology, around 70% of these cases are attributed to de novo events. **Case:** The 6-month-old female infant was referred to medical genetics outpatient clinic with multiple congenital anomalies. Physical examination revealed bitemporal narrowing, high-arched palate, bilateral pes equinovarus, bilateral camptodactyly in the 3rd and 4th fingers accompanied by bilateral clinodactyly in the 5th fingers. In echocardiography, ostium secundum atrial septal defect with a diameter of 4.4 mm was detected. Her previously conducted karyotype analysis with 400-450 band resolution at another external laboratory was reported as 46,XX,t(9;13)(p12;11.2?),der(15)(qtel?). Subsequently, an array-CGH analysis was performed, reported as arr[GRCh38]9p13.3p12(35231050_39788533)x1, which revealed a 4.6 megabase deletion in chromosome 9, interpreted as likely pathogenic. In our laboratory, high-resolution G-banded karyogram yielded an additional chromosomal rearrangement [46,XX,t(1;15)(q32;q15),t(9;13)(p13;p11.2)]. Segregation studies showed that both parents harbored normal karyotypes. The double two-way CCR in the patient was found to be de novo in origin. **Conclusion:** Rarely seen CCRs are important to be identified due to their possible clinical implications ranging from mild reproductive problems to catastrophic outcomes such as intellectual disability and/or congenital abnormalities. The importance of array in detecting unbalanced translocations is undeniable; however, it may fall short in the case of balanced translocations. In this context, the significance of high-resolution chromosome analysis becomes increasingly evident. Particularly in cases of CCRs such as ours, high-resolution chromosome analysis plays a crucial role in identifying derivative chromosomes.

Keywords: Complex chromosomal rearrangements, 9p deletion

S-075 (ID-6159) Çok Nadir Bir Kromozomal Anomali Olan 16q22.2q24.3 Duplikasyon Sendromu Olgusu

Fatma Uğuzdoğan¹, Muhammed Burak Bereketoğlu¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Kromozom 16q distal duplikasyon sendromu, 16. kromozomun uzun kolunun parsiyel trizomisinden kaynaklanan çok nadir bir genetik bozukluktur. Sendrom intrauterin büyüme geriliği, beyin malformasyonları, kardiyak defektler, dismorfizm, entelektüel gerilik ile ilişkilidir. **Amaç:** Bu çalışma ile nadir bir kromozomal anomalinin klinik bulgularını sunmak ve daha önce bildirilmemiş fenotipik özellikler ile literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır. **Vaka:** 24 yaş kadın hasta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik polikliniğine immun yetmezlik nedeniyle başvurdu. Hastada laringomalazi, sık enfeksiyon, vezikoüretal reflü, obezite, hipotiroidi, entelektüel gerilik, lenfoma ve granümatöz hepatit öyküsü vardı. Dismorfik özellikleri arasında yuvarlak yüz, aşağı eğimli palpebral fissürler, strabismus, bülböz nazal tip, dolgun yanaklar, mikroretrognati, kısa boyun bulunmaktaydı. Hasta akraba olmayan ailenin ikinci çocuğuydu. Ailede düşük öyküsü, erken yaşta çocuk kaybı, benzer hastalığı olan kimse yoktu. Hasta 8 aylıkken erken membran rüptürü sebebiyle sezaryenle doğmuştu. Doğumda laringomalazi ve aspirasyon öyküsü mevcuttu. Yürüme 1 yaşında, ilk kelimelerini kullanma 3 yaşında, cümle kurma 3.5-4 yaşlarında olmuştu. Hastanın sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. 9 yaşında vezikoüretal reflü tanısı almıştı. Pnömoni, bronşit, otit nedeniyle doğumdan 10-15 yaşlarına kadar yılda ortalama 6-8 defa antibiyotik tedavisi almıştı. Hastaya 23 yaşında lenfoma tanısı konulmuştu. Hipotiroidi ve obezite nedeniyle de takipteydi. Hipogamaglobulinemi nedeniyle IVIG tedavisi alıyordu. Hastaya yapılan immun yetmezlik paneli moleküler analizinde Chr16:83635803-90142573 16q24.3 bölgesinde 6.5Mb duplikasyon şüphesi saptandı. Array test sonucunda arr[GRCh38] 16q22.2 (72,601,775_90,088,654)X3 17,4 Mb uzunluğunda 58 OMIM geni içeren patojenik duplikasyon tespit edildi. Hastaya ve anneye periferik kandan karyotip testi çalışıldı. Babanın karyotip analizine ulaşamadı. Hastanın karyotip sonucu 46,XX,+16q,der(21),t(16;21)(q22;p11) olarak saptandı. Annenin karyotip sonucu 46,XX olarak bulundu. **Tartışma/Sonuç:** Kromozom 16q distal duplikasyon sendromu perenatal-postanal mortalite, dismorfizm, ürogenital anomaliler, iskelet problemleri, entelektüel gerilik, davranış problemlerini içeren multisistemik fenotip ile ilişkilidir. Vakamız novel spesifik kromozom segmentlerinin duplikasyonunu içeren, klinik heterojeniteyi destekleyen nadir kromozom anomalilerinden biridir.

Anahtar Kelimeler: 16q distal duplikasyon sendromu, İmmun yetmezlik, Dismorfizm, Obezite,

**S-076 (ID-6160) MLPA Test Yönteminin Kısıtlılıklarını Ortaya Koyan Nadir Bir
Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgu Sunumu**

Zeki Sakallı¹, Alper Baysal¹, Muhammed Vedat Sivri¹, Didem Yıldırım Çakar², Aslı Ece Solmaz¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

2 Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezlerde kortizol sentezi için gerekli olan enzimlerin eksikliği ile ortaya çıkan otozomal resesif bir bozukluktur. 21-Hidroksilaz eksikliği ise konjenital adrenal hiperplazi hastalık grubunun en sık görülen tipidir. Bu hastalığın ağır formu olan tuz kaybettiren tipte hiponatremi, hiperpotasemi, dehidratasyon ve kız bebeklerde ambigus genitalia gibi klinik semptomlar görülebilmektedir. Bu ağır form, çoğunlukla büyük gen delesyonları veya enzim aktivitesinin tamamen ortadan kaldıran mutasyonlarla ilişkilidir. Hastalığın daha hafif bir formu olan basit virilizan tip yaklaşık %25 oranında görülmekte olup genellikle nokta mutasyonları kaynaklıdır. Her iki formda da genetik değişikliklerin karmaşık yapısı ve CYP21A2 geninin psödogen varlığı mutasyonların tespitini zorlaştırmaktadır. Olgu, miadında doğup postnatal 12. Günde dış merkeze topuk kanında KAH şüphesiyle başvurmuştur. Fizik muayenesinde labioskrotal katlantılarda hiperpigmentasyonun yanında labioskrotal katlantılar skrotum şeklinde aşağıda tespit edilmiş, içinde palpe edilen gonad olmadığı görülmüştür. Bu bulgular doğrultusunda hasta, Prader evre 5 olarak değerlendirilmiştir. Hastanın soy geçmişinde anne baba arasında akrabalık olmamakla birlikte aynı köyden oldukları öğrenilmiştir. Tetkiklerinde ağır hiponatremi, hiperpotasemi ve 17 OH-Progesteron yüksekliği saptanmış; dehidratasyon bulguları gözlemlenmiştir. Hastanın istenen karyotip analizi 46,XX olarak değerlendirilmiştir. Ağır virilize 46, XX KAH düşünülerek tarafımıza MLPA için yönlendiren hastanın KAH MLPA testinde CYP21A2 geninin 1-3. ekzonlarını içeren homozigot delesyon saptanmıştır. Babanın segregasyon sonucu 1-3. ekzonlarını içeren heterozigot gen delesyonu saptanmıştır. Annenin KAH MLPA sonucu ekzon 1-3 bölgesi 2 kopya; genin geri kalan ekzonlarında 3 kopya görülmüştür. Bunun üzerine olgunun annesinin anne ve babası segregasyona alınmıştır. Bu test sonucunda annenin annesinde genin tamamını içeren heterozigot duplikasyon saptanmıştır Annenin babasında ise heterozigot 1-3 gen delesyonu saptanmıştır. Böylelikle annenin sonucunun bir allelde CYP21A2 geninin tamamını içeren heterozigot duplikasyon ve diğer allelde CYP21A2 geninin 1-3. ekzonlarını içeren heterozigot gen delesyonu olduğu düşünülmüştür. MLPA testi, toplam kopya sayısına odaklandığı için nadir durumlarda yanlış sonuçlar verebilir. Bu nedenle ebeveyn segregasyonu, genetik bozuklukların aydınlatılmasında kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: 21 Hidroksilaz Eksikliği, Konjenital Adrenal Hiperplazi, Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu , Segregasyon

S-077 (ID-6247) Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'na Başvuran İskelet Displazili Hastaların Genetik Olarak Sınıflandırılması ve Saptanan Varyantların Değerlendirilmesi

Ayça Aykut¹, **Cağlar Arısoy**¹, Filiz Hazan², Tahir Atik³, Ferda Özkınay³, Özgür Çoğulu³, Haluk Akın¹, Asude Durmaz¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
2 S.b.ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

İskelet displazileri, kemik ve kıkırdak gelişim bozukluklarıyla karakterize edilen, geniş bir genetik hastalık grubudur. Bu bozukluklar, klinik bulgulara ve genetik mutasyonlara bağlı olarak çok çeşitli klinik tablolarla kendini gösterebilir. Sınıflandırma, hastalığın teşhisi ve yönetimi açısından büyük önem taşır. İskelet displazilerinin sınıflandırmasında yakın zamanda yeni bir düzenleme gelmiş olup; gelişen moleküler teknikler sayesinde 552 gen ile ilişkili 771 hastalık tanımlaması yapılmıştır ve yeni isimlendirme sisteminde fenotipik bir özellik bu durumu ortaya çıkaran gen ile ilişkilendirilmiştir. Bu yöntemin daha bilgi verici ve daha az hataya sebep olacağı düşünülmektedir. Sunacağımız çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'nda tanı almış olan 110 iskelet displazili hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA, yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak sekanslanmıştır. Dizileme sonuçları hastaların başvuru sırasındaki klinik verileri ile birlikte analiz edilmiştir ve buna göre 21 patojenik, 33 olası patojenik ve 56 önemi bilinmeyen varyant raporlanmıştır. Bölümümüzde tanı alan iskelet displazili hastaların incelenmesi sonucunda, toplamda 34 farklı gruba ait hasta tanımlanmıştır. Bu gruplar arasında en fazla hasta, 14 kişi ile FGFR3 kondrodizplazi grubuna aittir. Bu grubu 8 hasta ile Tip 11 kollojen hastalıkları grubu, 7 hasta ile Osteogenesis imperfecta ve kemik kırılabilirliği grubu, 7 hasta ile Pseudoakondroplazi ve the multiple epifizyal displazi grubu, 6 hasta ile bir sendromun parçası olan brakidaktili grubu, 6 hasta ile Filaminler ve ilişkili hastalıklar grubu, 6 hasta ile Tip 2 kollojen hastalıkları grubu takip etmektedir. Hastalık frekanslarının belirlenmesi, iskelet displazilerinin doğru tanı ve yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. Frekans verileri, belirli hastalık gruplarının klinik pratiğimizdeki sıklığını ve yükünü anlamamıza olanak tanımaktadır. Bu bilgiler, tanısal yaklaşımları optimize etmek, genetik danışmanlık sağlamak ve hastalar için en uygun tedavi stratejilerini geliştirmek açısından büyük önem taşıdığından çalışmamız literatüre katkı olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: iskelet displazisi, tüm ekzom sekanslama, klinik ekzom sekanslama

S-078 (ID-6161) 46, XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Dişi Fenotipteki 2 Vakanın Genetik İncelenmesi

Levent Paralı¹, Aslı Ece Solmaz¹, Ruhsar Damla Gökşen², Samim Özen², Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma

46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları (46,XY DSD), testosteron ve/veya DHT sentezinin azalmasından veya androjen etkisinin bozulmasından kaynaklanabilir. 46,XY DSD, mikropenis, atipik veya dişi dış genital yapılar ile karakterizedir ve bu durum intrauterin maskülinizasyonun tamamlanmaması sonucu oluşur. Çoğu 46,XY DSD hastasında erkek gonadları bulunur, ancak bazılarında gonadal dokuya rastlanmaz. Virilizasyonun tamamen olmaması durumunda normal dişi dış genital yapılar gözlenir ve bu hastalar genellikle meme gelişiminin olmaması ve/veya primer amenore nedeniyle araştırılırlar. 18 yaş kız hasta primer amenore gecikmiş telarş ve tespit edilen 46 XY genotip ile diğer hasta 15 yaş kız hirşutizm seste kalınlaşma primer amenore ve tespit edilen 46 XY genotip ve benzer fenotipteki kardeş öyküsü ile başvurdu. Klinik özellikleri ve anamnezlerine göre 46, XY DSD tanısı kondu. Tanısal amaçlar için cinsiyet gelişim bozukluğu paneli, hormon düzeyi ölçümü ve iç genital görüntülemeleri yapıldı. İlk vakada LHCGR geninde bir novel nonsense varyant (c.970_971del p.Ser324* NM_000233.4) diğerinde HSD17B3 geninde novel nonsense varyant (c.861C>A p.Tyr287* NM_000197.2) bulundu. Bu yeni keşfedilen varyantlar, 46 XY DSD hastalığında bilinen mutasyonların yelpazesini genişletmekte ,cinsiyet gelişim bozukluğu olan kadınlarda LHCGR ve HSD17B3 genlerindeki mutasyonların test edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: 46,XY DSD, LHCGR, HSD17B3

S-079 (ID-6162) Both Sequence Change And A Deletion in The SKIC3 Gene: A Rare Case of Trichohepatoenteric Syndrome

Betül Okur Altındaş¹, Mahmut Selman Yıldırım¹, Kanay Yazarbaş², İsmail Reisli³

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Genetik

2 Sapiens Genetik, Demiroğlu Bilim Üniversitesi

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Trichohepatoenteric syndrome (THES) is a rare multisystemic disease characterized by failure to thrive, intractable congenital diarrhea, woolly hair, and facial dysmorphism. Affected individuals can also demonstrate clinical findings such as immunodeficiency, liver disease, mild intellectual disability, and congenital heart defects. THES is caused by biallelic pathogenic variations in the SKIC3 or SKIC2 genes. To date, less than 70 patients have been identified. Here, we described a case with this syndrome who had both a sequence change and a deletion in the SKIC3 gene, for the first time in the literature. A five-year-old female patient was referred to the Medical Genetics outpatient clinic with complaints of failure to thrive, congenital diarrhea and hypoglobulinemia. Medical history showed an intrauterine growth restriction and low birth weight. She was also followed by chronic liver disease and language impairment. Physical examination revealed short stature, mild facial dysmorphism, and fragile and woolly hair structure. Her parents were non-consanguineous. Next-generation sequencing analysis for THES resulted in a heterozygous frameshift variation in the SKIC3 gene (NM_014639.4, c.3806_3809dupATCC, p.A1271fs*14). It was a novel null change and interpreted as likely pathogenic according to the American College of Medical Genetics and Genomics criteria (PVS1, PM2). In order to diagnose the proband, further analysis for copy number changes was performed. A heterozygous deletion in the 5q15 region encompassing the SKIC3 gene was observed in microarray testing (arr[GRCh37]5q15 (94851930-94856457) x1). Segregation studies showed the sequence variant was maternal and the 4,5 kilobase- deletion occurred de novo. Trichohepatoenteric syndrome is an autosomal recessive genetic disease that our knowledge about is limited because of the small number of reported patients. Our proband was presented to emphasize the clinical findings of this rare syndrome and the importance of a comprehensive approach to suspected cases.

Keywords: Trichohepatoenteric syndrome, THES, SKIC3, NGS

S-080 (ID-6163) Cohen Sendromu Tanısı Alan Dört Olgu Sunumu

Uğur Olgun Celik¹, Sinem Kocagil¹, Elif Saraç¹, Betül Kılıç¹, Ebru Erzurumluoğlu¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: Cohen sendromu (MIM #216550), ilk olarak 1973 yılında M. Michael Cohen, Jr. ve meslektaşları tarafından tanımlanmış olup temel olarak gelişme geriliği, erken başlangıçlı hipotoni, nöromotor gelişim geriliği, retinokoroidal distrofi, nötropeni ve dismorfik yüz bulguları ile karakterize; klinik olarak heterojen, nadir bir sendromdur. Cohen sendromu tanısı alan bireylerin dismorfik yüz bulguları arasında kalın kaşlar, uzun kirpikler, aşağı eğimli palpebral fissürler, kısa filtrum ve belirgin üst kesici dişlerden oluşan yüz görünümü bulunmaktadır. Hastalarda 8q22.2 bölgesindeki *VPS13B* geninin biallelik patojenik varyantları klinik bulgulardan sorumludur. *VPS13B* geni golgi kompleksinin bütünlüğünün ve işlevinin korunmasında önemli bir rol oynayan bir transmembran proteini kodlar. Tipik Cohen sendromu bulgularının genellikle ilkökul çağında oturması nedeniyle daha erken yaşlarda klinik olarak Cohen sendromu tanısı konulması zordur. Burada, kliniğimizde Cohen sendromu tanısı alan dört vakamızı sunmaktayız.

BULGULAR:

Olgu 1

İlk olgumuz tek taraflı işitme kaybı ve nöromotor gelişim geriliği majör bulgularıyla tarafımıza değerlendirilmek üzere yönlendirilen 12 yaşındaki erkek hastaydı. 35 yaşındaki üç yaşayan çocuğu bulunan ve daha önce düşük öyküsü olmayan annenin ilk gebeliğinden ilk yaşayan çocuğu olarak doğdu. Pedigri analizinde ebeveynlerinin 1. derece kuzen oldukları öğrenilmiş olup prenatal öyküsünde özellik bulunmayan hastanın; miadında, C/S (fetal duruş nedeni ile), 2800 gr (SDS: -1.34) doğduğu öğrenildi. Doğum sonrası emme güclüğü olması nedeniyle 3 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olduğu ve fizik muayenesinde sağda tortikollis olduğu öğrenildi. Nöromotor gelişiminde baş kontrolünün 6. ay, desteksiz oturmasının 12. ay, desteksiz yürümesinin 36. ay, tek kelime söylemesinin ise 2 yaş civarında olduğu not edildi. 12 yaşındayken yapılan tıbbi genetik poliklinik kontrolünde 70-80 kelime dağarcığı olduğu, iki kelimelik cümle kuramadığı öğrenildi. İşitme kaybı nedeniyle çekilen temporal kemik spiral BT görüntülemesinde bilateral hafif vestibüler dilatasyon gözleendiği ve sol kohlear sinirin gözlenmediği öğrenildi. 5 yaşında yapılan tam kan sayımında absolü nötrofil sayısı 1800 (NA:2300-6400) olarak saptandığı öğrenildi. 12 yaşında gerçekleştirilen fizik muayenesinde vücut ağırlığı 40.5 kg (-0.64 SDS), boyu 140 cm (-1.78 SDS) olarak tespit edildi. Dismorfik bulgular arasında kalın kaşlar, badem şekilli gözler, uzun kulaklar ve büyük kulak lobülleri, maksillar hipoplazi, kısa filtrum, açık ağız duruşu, dar el ayası, silik avuç içi çizgilenmeleri, el eklemlerinde hiperlaksite, bilateral inverted meme ucu, trunkal obezite ve pes planus saptandı. Tüm Ekzom Dizileme çalışılmış olup, *VPS13B* geninde *novel* bir varyant olan (NM_152564.5):c.11949dup p.(Phe3984IlefsTer7)) homozigot olarak tespit edilmiştir.

Olgu 2

İkinci olgumuz ilk olgunun 3 yaşındaki kardeşidir. Mevcut gebeliğinde prenatal dönemde annede hipotiroidi ve gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü olan olgu 39 haftalıkken normal spontan vajinal doğumu gerçekleştirmiştir. Doğum ağırlığının 2950 gr (SDS: -1), doğum boyu 51 cm (SDS: 0.45), baş çevresi 35 cm (SDS: 0.07) olduğu öğrenildi. Nöromotor gelişim basamaklarından baş kontrolü 3. ayda, desteksiz oturması 8. ayda, desteksiz yürümesi ise 15. ayda olmuş olup konuşmasının (kelime-hece) olmadığı not edilmiştir. Kraniyal MR

görüntüleme infratentorial kesitlerde, mezensefalon ve medulla bölgesinde difüz olarak volüm kaybı bilateral dentat nükleuslar bölgesinde T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde hiperintens sinyal değişikliği ve hafif derecede hacim kaybı görüldü. Bilateral orta serebellar pedünküllerin hacminde yaygın azalma tespit edildi. 1.5 yaşında yapılan tam kan sayımında absolü nötrofil sayısı 780 (NA: 2300-6400) olarak saptandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 13.3 kg (SDS: -0.9), boyu 95 cm (SDS: -0.53), baş çevresi 50 cm (SDS: -0.05) olarak tespit edildi. Dismorfik değerlendirmesinde; belirgin alın yapısı, düz kaşlar, büyük kulak yapısı, kısa filtrum, mikrognati ve kare yüz saptandı. Nöromotor gelişim geriliği, nötropeni ve konuşma geriliği nedeniyle takipli olduğu öğrenilen olgunun kardeşinin Cohen sendromu tanısı alması ve olgunun bulgularının Cohen sendromu ile uyumlu olması nedeniyle Sanger dizi analizi çalışıldı. Kardeşinde saptanan varyant açısından çalışılan Sanger dizi analizi sonucunda *VPSI3B* (NM_152564.5):c.11949dup p.(Phe3984IlefsTer7) varyantı homozigot olarak tespit edildi. Parental analizler sonucunda her iki ebeveyn, bu varyant için heterozigot olarak tespit edildi.

Olgu 3

Üçüncü olgumuz nöromotor gelişim geriliği, alt ekstremitte kontraktürü, baş sallama, el çırpma gibi stereotipik hareket bulguları olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 4 yaşındaki kız hastaydı. 33 yaşındaki, G3P3 olan annenin ilk gebeliğinden ilk yaşayan çocuğu olarak doğdu. Prenatal öyküsünde özellik bulunmayan hastanın dış merkezde, miadında, C/S (makat geliş) 2800 gr (SDS: -1.2) doğduğu öğrenildi. Doğum sonrasında solunum sıkıntısı gelişmiş olması nedeniyle bir hafta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Nöromotor gelişim basamaklarında; baş kontrolünün 1 yaşında, desteksiz oturmasının 18. ayda olduğu, yürümesinin ve konuşmasının (kelime/cümle) olmadığı not edilmiştir. 3 yaşındaki tam kan sayımında absolü nötrofil sayısının 290 (NA: 500-1100) olarak saptandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10.5 kg (SDS: -3.09), boyu 84 cm (SDS: -3.78), baş çevresi 45 cm (SDS: -3.25) olarak ölçülmüştür. Dismorfik bulgular arasında; uzun kirpikler, dalga şeklinde palpebral fissürler, geniş burun ucu, kısa filtrum olduğu görüldü. Nörolojik ve iskelet sistemi değerlendirmesinde alt ekstremitelerde bilateral spastisite, kalça eklemine fleksiyon ve abduksiyon kontraktürleri, bilateral diz eklemine fleksiyon kontraktürleri saptandı. Karyotip analizi 46, XX ve mikroarray analizi normal olarak sonuçlanmıştır. Hastanın mevcut bulguları doğrultusunda Cohen sendromu ön tanısıyla çalışılan tüm ekzom dizi analizi sonucunda *VPSI3B* (NM_152564.5):c.412+1G>T varyantı homozigot olarak saptandı. Saptanan varyant ACMG kriterleri ile değerlendirilerek “Patojenik” olarak sınıflandırıldı. Ebeveynler c.412+1G>T varyantı açısından heterozigot olarak tespit edildi.

Olgu 4

Dördüncü olgumuz, 33 yaşındaki G3P1A2 olan anneden doğan 7 yaşında erkek hasta, dismorfik yüz bulguları ve nöromotor gelişim geriliği nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş olup pedigr analizinde ebeveynlerinin aynı köyden olduğu öğrenildi. Prenatal öyküde özellik olmadığı, 38 haftalıkken 2700 gr (SDS: -1.56) C/S ile doğduğu öğrenildi. Nöromotor gelişim basamaklarından başını tutma 8. ay, desteksiz oturma 10. ay, emekleme 15. ay, sıralama 15. ay, hecelemesinin 19. ayda olduğu, yürümenin olmadığı öğrenildi. Tıbbi genetik kontrol muayenelerinde ise tek kelime konuşmasının 4. yaşta başladığı, 5-6 kelimesi olduğu öğrenildi. Kraniyal MR görüntüleme posterior fossa ve foramen magandide minimal dilatasyon olduğu tespit edildi. 1 yaşında yapılan tam kan sayımında absolü nötrofil sayısının 1010 (NA: 2300-6400) olarak saptandığı öğrenildi. 6 yaşında gerçekleştirilen fizik muayenesinde vücut ağırlığı 22.7 kg (SDS: -0.06), boyu 122 cm (SDS: 0.23), baş çevresi 49 cm (SDS: -2.05) olarak ölçüldü. Kıvırcık saçlar, kalın, düz, medialde gürleşen kaşlar, uzun kirpikler, kısa filtrum, mikrognati, aberran avuç içi çizgileri, ayak parmaklarında pozisyon anomalisi, yumuşak cilt yapısı, artmış

eklem açıklığı ve bilateral inguinal bölgede operasyon skarları saptandı. Nörolojik muayenesinde postural kas tonusunda zayıflık ve aksiyal hipotoni olduğu görüldü. Çalışılan tüm ekzom dizi analizi sonucunda *VPS13B* (NM_152564.5) geninde, ACMG kriterlerine göre her ikisi de “Patojenik” olarak sınıflandırılan c.7219C>T (p.Gln2407*) ve c.412+1G>T değişimleri heterozigot olarak saptanmıştır. Allelik segregasyon açısından yapılan parental analizler sonucunda *VPS13B* geninde c.7219C>T (p.Gln2407*) değişiminin maternal, c.412+1G>T değişiminin ise paternal olarak kalıtıldığı tespit edilmiştir.

Tablo 1

Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Gelişim geriliği	+	+	+	+
Mikrosefali	-	-	+	+
Nötropeni (İlk nötropeni saptanma yaşı)	+ (5y)	+ (1.5y)	+ (3y)	+ (1y)
Hipotoni	+	+	+	+
Trunkal obezite	+	-	-	-
Eklem hiper mobilitesi	+	+	-	+
Yüksek myopi veya retinal distrofi	NA	NA	NA	NA
Pozitif sosyal davranım	-	+	+	+
Tipik yüz bulguları	+	+	+	+
Kalın saç ve kaşlar	+	+	-	+
Uzun kirpikler	+	+	+	-

16. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

Dalga şekilli palpebral fissürler	+	-	+	+
Geniş burun ucu	+	+	+	+
Düz veya kısa filtrum	+	+	+	+
Hipotoni k yüz görünümü	+	-	-	-
İşitme Kaybı	+	-	-	-
Tortikollis	-	+	-	-
Alt ekstremit e kontraktürü Bilateral Pes Ekinovarus	-	-	+	-
Stereotipik hareketler (el çırpma, baş sallama)	-	-	+	-
Saptanan varyantlar	VPS13B (NM_152564.5):c.11949dup p.(Phe3984IlefsTer7)) Homozigot	VPS13B (NM_152564.5):c.11949dup p.(Phe3984IlefsTer7)) Homozigot	VPS13B (NM_152564.5):c.412+1G>T Homozigot	VPS13B (NM_152564.5):c.412+1G>T (Heterozigot) VPS13B (NM_152564.5) c.7219C>T (p.Gln2407*) (Heterozigot)

SONUÇLAR: Bu çalışmada Cohen sendromu tanısı alan dört hastamızın fizik muayene bulgularını ve saptanan varyantları paylaşarak Türk popülasyonunda Cohen sendromu için klinik ve mutasyonel spektrumu genişletmeyi amaçladık. Olgu 1 ve 2 aynı varyanttan kaynaklı olarak etkilenmiş kardeşler olmasına rağmen iki olgu arasında nörogelişimsel gerilik seviyeleri arasında farklılık olduğu dikkat çekmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, Olgu 1’ de tespit edilmiş olan unilateral kohlear sinir agenezisi daha önce herhangi bir Cohen sendromu tanılı olguda bildirilmemiştir. Yine ikinci olguda tortikollis saptanmış olup daha önce literatürde Cohen sendromu tanılı herhangi bir olguda bildirilmemiştir. Olgularımızda saptanan bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu çalışmayla Cohen sendromu tanılı olgularda saptanan nadir bulguların paylaşılması ve klinik bulgularının aynı aile bireyleri arasında değişkenlik gösterebileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

KAYNAKÇA

- Wang H, Falk MJ, Wensel C, et al. Cohen Syndrome. 2006 Aug 29 [Updated 2016 Jul 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/> Erişim Tarihi: 12.08.2024
<https://www.omim.org/entry/216550> Erişim Tarihi: 05.08.2024
- Kolehmainen, J., Wilkinson, R., Lehesjoki, A. E., Chandler, K., Kivitie-Kallio, S., Clayton-Smith, J., ... & Manson, F. D. (2004). Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *The American Journal of Human Genetics*, 75(1), 122-127.
- Chandler, K. E., Kidd, A., Al-Gazali, L., Kolehmainen, J., Lehesjoki, A. E., Black, G. C., & Clayton-Smith, J. (2003). Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *Journal of medical genetics*, 40(4), 233-241.
- Chehadeh-Djebbar, E., Blair, E., Holder-Espinasse, M., Moncla, A., Frances, A. M., Rio, M., ... & Faivre, L. (2013). Changing facial phenotype in Cohen syndrome: towards clues for an earlier diagnosis. *European Journal of Human Genetics*, 21(7), 736-742.
- Early Diagnostic Signs and the Natural History of Typical Findings in Cohen Syndrome
Güneş, Nilay et al. The Journal of Pediatrics, Volume 252, 93 - 100
- Kolehmainen, J., Wilkinson, R., Lehesjoki, A. E., Chandler, K., Kivitie-Kallio, S., Clayton-Smith, J., ... & Manson, F. D. (2004). Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *The American Journal of Human Genetics*, 75(1), 122-127.
- Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, Lacombe D, Verloes A, Chrzanowska KH, Maegawa GH, Chitayat D, Kozot D, Huhle D, Meinecke P, Albrecht B, Mathijssen I, Leheup B, Raile K, Hennies HC, Horn D.
- Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency and facial, oral, ocular and limb anomalies. *J Pediatr* 1973;83:280-4.

S-081 (ID-6164) RELN Geni İlişkili Serebellar Hipoplazili Lissensefali Vaka Sunumu

Gülin Yılmaz¹, Suzan Şaylısoy², Sinem Kocagil¹

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Lissensefali, organogenez sırasında nöronal göçün bozulmasından kaynaklanan, beyin yüzeyinin pürüzsüz görüldüğü nadir bir beyin malformasyonudur. Reelin proteinin kodlayan *RELN* gen mutasyonları, serebellar hipoplazi ile ilişkili kendine özgü bir lissensefali tipine neden olur.

Lissensefali, kortikal gelişim malformasyonlarının heterojen bir grubunun parçasıdır. Görülme sıklığı nadirdir ve 1/100.000 doğum olarak tahmin edilmektedir. Hastalar genellikle ciddi nörolojik bozukluklardan ve epilepsiden muzdariptir. Lissensefali fenotipi, genellikle tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılan ve ikincisi genellikle sistemik malformasyonlarla ilişkili olan çeşitli patolojileri içerir.

Reelin, beyin gelişimi sırasında Cajal-Retzius hücreleri tarafından üretilen hücre dışı matrisle ilişkili bir glikoproteindir. Post-mitotik nöronal göçte önemli bir rol oynar. *RELN* genindeki mutasyonlar otozomal resesif veya dominant kalıtıma sahiptir. Dominant fenotip, işitsel semptomlar (auralar) ve afazi (MIM #616436) ile ilişkili fokal epilepsiyi içerirken, *RELN*'nin resesif kalıtmalı mutasyonları (MIM #257320), serebellar hipoplazili lissensefali ile ilişkilendirilmiştir. SHL'de hipokampus ve beyin sapını içeren diğer ciddi beyin anormallikleri de mevcut olabilir. Klinik özellikler arasında mikrosefali, hafif-orta derecede hipotoni, beslenme güçlükleri, gelişimsel gecikme, entellektüel yetersizlik, bozulmuş koordinasyon, serebellar ataksi ve erken başlangıçlı epilepsi yer alabilir. Şimdiye kadar 11 aileden sadece 11 SHL'li vaka bildirilmiştir.

Bu bildiride kliniğimizde klinik ve nöroradyolojik özellikleri, *RELN* geninde daha önce bildirilmemiş yeni bir homozigot olası patojenik bir varyantın tanımlanmasına yol açan Serebral hipoplazili Lissensefali (Norman-Roberts tipi) vaka örneğini sunuyoruz.

Yöntem

Hastanın klinik bilgileri ve görüntüleme çalışmaları hem fiziksel hem de elektronik tıbbi dosyalardan retrospektif olarak incelenmiştir. Kortikal gelişim malformasyonları açısından Tüm Ekzom Dizileme (WES) çalışması gerçekleştirilmiştir. Tüm varyantlar American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular

Bu bildiride Türk kökenli, ebeveynleri arasında birinci derece akraba evliliği bulunan kız çocuğu vaka örneği tanımlanmaktadır. Vakamızın aile öyküsünde annenin çocukluk döneminde 1 kez febril konvülsiyon geçirdiği, babanın iki erkek kardeşi ve bir kız kardeşinde çocukluk döneminde sık konvülsiyon geçirme öyküleri mevcuttu.

Hastanın prenatal dönemde, ultrasonografik taramada intrauterin gelişim geriliği ve oligohidroamnios görülmesi dışında dikkat çekici bir bulgusu yoktu. 37. Haftada normal spontan vajinal yolla dünyaya gelen hastanın doğum kilo, boy ve baş çevresi ölçümleri normal

persentildeydi, perinatal asfiksi öyküsü, sarılık öyküsü, konjenital anomali öyküsü, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü yoktu.

Gelişimi 2 aya kadar normal takip edilen hasta 2 aylıkken ilk önce sol taraflı yüzde ve elde atımlar şeklinde başlayan, sonrasında tüm vücuda yayılan yaklaşık 20 dakika süren konvülsiyon nedeniyle acil servise başvurmuştur. 1 aylıkken baş kontrolünü sağlamaya başlayan hasta konvülsiyon sonrası baş kontrolü yeteneğini kaybetmiştir

Hasta kliniğimize başvurduğunda 7 aylıktı ve nöbetleri aktif devam ediyordu. Fizik muayenesinde belirgin santral hipotoni, diskinezi ve gözlerde nistagmus belirtileri vardı, klonus yoktu. Ölçümlerinde ağırlık -3,69 SD, boy -0,18 SD, baş çevresi -1,23 SD olarak ölçüldü. Dismorfizm değerlendirmesinde sinofri, basık burun kökü, aşağı eğimli palpebral fissürler, mikrognați, düşük yerleşimli posterior rotasyonlu kulaklar, bilateral 5. Parmaklarda klinodaktili, sakral bölgede 3x4 cm'lik mongol lekesi dikkat çekmektedir. 7 aylıkken çekilen kraniyal Manyetik Rezonans görüntülemesinde serebellumun ileri derece hipoplazisi, serebral kortekste belirgin kortikal gelişim malformasyonu, pakigiri ve agiri gözlenmiştir. Daha önce çekilen elektroensefalografi görüntülemesinde belirgin bir patoloji görülmemiştir. Klinik geçmişinde daha önce değerlendirilen Tandem Mass, kan aminoasitleri, tiroid fonksiyon testleri, CBC ve biyokimya testlerinin normal aralıklarda olduğu görüldü. Yapılan batın ultrasonografisinde batın normal görülen hastanın, kardiyoloji takibinde yapılan ekokardiyografi sonucunda 2-3mm atriyal septal defekt tespit edildi. İşitme ve görmesi normaldi.

Başka bir merkezde yapılan kromozom analizi (46,XX) ve mikroarray analizi (arr[GRCh37(hg19)](1-22,X)x2) normal olarak sonuçlanmıştır. Hastanın ebeveynleri arasındaki akrabalık öyküsü de gözetilerek otozomal resesif kalıtmıli kortikal gelişim malformasyonları açısından Tüm Ekzom Analizi(WES) çalışması yapıldı. Sonucunda hastada *RELN* geninde yeni bir homozigot NM_005045.4:c.9900del (p.Tyr3301ThrfsTer49) varyantı saptandı.

Tartışma

Lissensefali, değişmiş nöronal göçün neden olduğu bir grup malformasyondan oluşur. Patolojik bulgu olarak agiri ve pakigiri içerir. Lissensefali, agiri ve pakigirinin göreceli miktarlarına ve heterotopinin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak sınıflara ayrılmaktadır. Lissensefalinin en sık kullanılan ve revize edilmiş sınıflandırması, eskiden tip I olarak adlandırılan klasik lissensefali ve eskiden tip II olarak adlandırılan kaldırımtaş(cobblestone) lissensefalisini içerir. Klasik lissensefali, izole bir anormallik olarak veya altta yatan bazı sendromlarla (örneğin, Miller-Dieker Sendromu[subkortikal bant heterotopisi], Norman-Roberts Sendromu[serebral hipoplazili lissensefali]) birlikte ortaya çıkabilen bir beyin malformasyonudur. Cobblestone lissensefali, Fukuyama konjenital kas distrofisi, Walker Warburg sendromu ve kas-göz-beyin hastalığı gibi bir grup sendromu içerir.

Kortikal gelişim malformasyonuna sahip hastaların çoğunda erken başlangıçlı epilepsi görülür. SHL 'de nöbetler genellikle ilaca dirençlidir ve bazı vakalarda infantil spazmlar bildirilmiştir. Benzer hastalarda kalıcı ekstremite lenfödemi de bildirilmiştir, bu da reelinin serum ve lenf lipidleri homeostazında bir rol oynadığını düşündürmektedir. Diğer klinik özellikler arasında gecikmiş görsel gelişim, orta ila şiddetli entellektüel yetersizlik, nistagmus, hipotoni ve spastisite sayılabilir.

RELN'de homozigot veya bileşik heterozigot hastalığa neden olan varyantlar nedeniyle gelişim sırasında reelin ifadesinin bozulması, serebral, serebellar ve hipokampal kortikal katmanların bozulmasıyla sonuçlanır. Reelin yolağıyla ilişkili *TUBA1A* ve *VLDLR* genlerindeki homozigot varyantlar da bu özel lizensefali tipinin daha hafif formlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Bu varyantın nonsense aracılı mRNA yıkımı yoluyla normal protein fonksiyonunun kaybına neden olduğu tahmin edilmektedir ve bu nedenle ACMG sınıflandırma kılavuzlarına göre olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bu varyant daha önce bilimsel literatürde bildirilmemiştir (Tablo 1).

Bu vakamızda literatürde bildirilen diğer vakalarla ortak serebellar hipoplazi, kortikal gelişim malformasyonu, korpus kallozum hipoplazisi gibi MRG bulgularının yanı sıra klinik olarak mikrosefali, nöromotor gelişim geriliği, konuşma geriliği, bilişsel gerilik, hipotoni, spastisite, diskinezi, nistagmus, strabismus gibi ortak klinik bulgular gözlemlenmiştir. Vakada daha önce bildirilen bulgulara ek olarak kraniyal BT görüntülemesinde tespit edilen periventriküler beyaz cevherde kronik iskemik değişiklikler ve ekokardiyografide 2-3mm'lik ASD görülmüştür (Tablo 1).

Sonuç

Bu vaka, hastalığa neden olan yeni bir varyantı ve bunun klinik ve nöroradyolojik özelliklerini bildirerek *RELN* ile ilişkili Serebellar Hipoplazili Lizensefali hastalığının mutasyonel spektrumunu genişletmekte ve ayrıca genetik test rehberliğinde fenotipik ve patognomonik görüntüleme bulgularının önemini vurgulamaktadır. Kortikal gelişim malformasyonlarının tanı ve yönetimi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı esastır ve genetik tanı, hasta ailelerine prognostik bilgi ve genetik danışmanlık sağlamada çok önemlidir.

Kaynakça

1. Balza C, Garofalo G, Cos T, Désir J, Kang X, Keymolen K, Soblet J, Van Berkel K, Vilain C, Ben Abbou W, Cassart M. A prenatal case of lissencephaly with cerebellar hypoplasia: New mutation in RELN gene. *Clin Case Rep.* 2021 Dec 5;9(12):e04882. doi: 10.1002/ccr3.4882. Erratum in: *Clin Case Rep.* 2022 Apr 04;10(4):e05672. doi: 10.1002/ccr3.5672. PMID: 34917359; PMCID: PMC8645177.
2. Crino P. New RELN Mutation Associated with Lissencephaly and Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2001 Nov;1(2):72. doi: 10.1046/j.1535-7597.2001.00017.x. PMID: 15309195; PMCID: PMC320825.
3. Igreja L, Menezes C, Pinto PS, Freixo JP, Chorão R. Lissencephaly With Cerebellar Hypoplasia Due To a New RELN Mutation. *Pediatr Neurol.* 2023 Dec;149:137-140. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.012. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37879138.
4. Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations. *Neuropediatrics.* 2001 Oct;32(5):256-63. doi: 10.1055/s-2001-19120. PMID: 11748497.
5. Di Donato N, Guerrini R, Billington CJ, Barkovich AJ, Dinkel P, Freri E, Heide M, Gershon ES, Gertler TS, Hopkin RJ, Jacob S, Keedy SK, Kooshavar D, Lockhart PJ, Lohmann DR, Mahmoud IG, Parrini E, Schrock E, Severi G, Timms AE, Webster RI, Willis MJH, Zaki MS, Gleeson JG, Leventer RJ, Dobyns WB. Monoallelic and biallelic mutations in RELN underlie a graded series of neurodevelopmental disorders. *Brain.* 2022 Sep 14;145(9):3274-3287. doi: 10.1093/brain/awac164. PMID: 35769015; PMCID: PMC9989350.
6. Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM, Aldinger K, Parrini E, Olds C, Barkovich AJ, Guerrini R, Dobyns WB. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet A.* 2017 Jun;173(6):1473-1488. doi: 10.1002/ajmg.a.38245. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440899; PMCID: PMC5526446.
7. Nail Bulakbasi, Murat Kocaoglu, Bahri Üstünsöz, Cem Tayfun, İbrahim Somuncu, MRI features of lissencephaly with cerebellar hypoplasia, *CMIG Extra: Cases*, Volume 28, Issue 1, 2004, Pages 4-7, ISSN 1572-3496, <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2003.09.004>.

16. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

Yazarlar	Chan g ve ark.	Zaki ve ark.	Donato ve ark.	Donato ve ark.	Zillhardt ve ark.	Donato ve ark.	Hong ve ark.	Hong ve ark.	Donato ve ark.	Valence ve ark.	Olgumuz
Cinsiyet	K	1E 1K	K	E	2K	1E 2K	2E 1K	3E	1E 1K	K	K
Etnik köken	Türk	Mısır	na	Hispanik	nd	Mısır	Suudi	İngiliz	Türk	Fas	Türk
Zigosite	Homozigot	Homozigot	Bileşik heterozigot	Homozigot	Bileşik heterozigot	Homozigot	Homozigot	Homozigot	Homozigot	Homozigot	Homozigot
gDNA [hg19]	inv7p11.2q22	t(7q22.1;12p13)	Chr7:103404354-103429724del chr7-103143455CTACT>C	chr7-103322603 G>A	chr7-103276772 C>T chr7-103132416 A>C	chr7-103207046 A>C	chr7-103198497 C>T	Chr7:103170566-103195937del	chr7-103183234 GAA>G	chr7-103138375-T-C	chr7-103126727-G-
Aminoasit			p.Met158Ilefs*11 ekzon 52 atlama (çerçeve kayması)	p.Gln417*	p.Cys738Tyr p.Tyr3143Asp	ekzon 32 atlama (çerçeve içi)	ekzon 37 atlama (çerçeve kayması)	ekzon 43 atlama (çerçeve kayması)	p.Phe2205fs	ekzon 55 atlama (çerçeve kayması)	p.Tyr3301ThrfsTer49
Klasifikasyon (ACMG)			OP VUS	P	VUS VUS	VUS	P	OP	P	P	OP
Yaş	6 yaş	na	18 ay	3,5 yaş	17 yaş	14 yaş / 10 yaş / 12 yaş	na	na	6 yaş / na	7 yaş	7 ay
Fenotip	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH	LIS-SBH
Gyral patte rni daha çok etkil enen Lob	Front otemporal	Frontal	Frontotem poral	Frontal	Fronto temp oral	Frontotemp oral	Frontotempo ral	Frontotempo ral	Frontal	Frontotempo ral	Frontot emporal
Kortikal kalınlık	3-6mm	artmış	5-7mm	5-7mm	artmış	1cm/1.5cm /1.3cm	artmış	artmış	5-7mm / 5-7 mm	artmış	artmış
Kall ozal hipo plazi	na	na	na	na	-	+	+	+	na	na	+
Hipo kam pal displ azi	+	na	+	na	na	-	+	na	+/+	na	-
Beyi n sapı hipo plazi si	na	+	+	-	+	-	+	+	+/+	+	-
Nöbet tipi ve başlangı ç yaşı	Tonik +Miy oklonik 3 ay	Tonik- klonik +Miy oklonik na	Tonik- klonik +Miyoklo nik 2 hafta	Tonik- klonik +Miyok lonik doğumdan itibaren	+	Miyoklonik +Tonik- klonik 1 yaş / 6 ay / 6 ay	tonik-klonik na	tonik-klonik na	na	na neonatal	Miyoklonik +tonik- klonik 2 ay

16. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi

EEG	alfa-teta arka plan aktivitesi multi fokal diken ve diken - yavaş dalga aktivitesi	na	solda sürekli keskin dalgalar	na	na	jeneralize epileptojenik aktiviteler / frontal, temporal ve parietal bölgelerde bilateral multifokal epileptojenik deşarjlar	na	na	na	na	normal
Boy	<3p	na	(0.92 SD)	3p	na	(-1,5SD) / (-2,2SD) / (-1,9SD)	na	na	na	(-2SD)	(-0,18 SD)
Vücut ağırlığı	<3p	na	(0.62 SD)	(-2.2 SD)	na	(-1,2SD) / (-1,9SD) / (-2,6SD)	na	na	na	na	(-3,69 SD)
Baş çevresi	10p	(-1SD)	(-0.25 SD)	(-3.6 SD)	-	+ (-2SD) / (-2,8SD) / (-2,5SD)	-	na	na	(-1,5SD)	(-1,23 SD)
NMGG + Konuşma geriliği	+	+	-	+	+	+/+/+	+	+	na	+	+
Bilişsel gerilik	+	+	-	+	na	+/+/+	+	+	+/+	+	+
Hipotoni	+	+	-	-	na	+/+/+	+	+	+/na	+	+
Spastisite	na	na	-	+	na	-/-/-	na	na	na	+	+
Diskinezi	na	na	-	-	na	+/+/+	na	na	na	na	+
Nistagmus	na	na	-	na	na	+/+	+	na	na	+	+
Strabismus	na	+	-	na	na		na	na	na	+	+
Diğer	artmış DTR'ler Babiński(+) geniş burun köprüsü, upslanted palpebral fissürler	bilateral optik atrofi		renal Fanconi açıklanamayan peteşi progresif respiratuar distress tekrarlayan enfeksiyonlar skolyoz gezici diskonjuge göz hareketleri ayak bileği klonusu quadriparezi	ataksi, bilateral transvers palmar çizgiler	pika idrar+gaita inkontinansı uyku problemleri ADHD OSB / drooling	Konjenital ödem, miyopi			Prolaktin adenomu dişlerin malpozisyonu	BT'de beyin iskemisi 2-3mm ASD

S-082 (ID-6165) KML'de Klasik Olmayan Ph Pozitif FISH Sinyal Paterninin Önemi

Sevgi Işık¹, Gülçin Günden¹, Filiz Yavaşoğlu², **Beyhan Durak Aras**¹

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad.

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bd.

Philadelphia kromozomu (Ph) t(9;22) sonucunda meydana gelir ve kronik myeloid lösemi (KML)'de diagnostik öneme sahiptir. Varyant translokasyonlar konvansiyonel sitogenetik ile saptanabilmekte olup, FISH testi ile de sinyal paterni klasik Ph pozitif sinyal paterninden farklılık göstermektedir. T(9;22) oluşurken ABL ve BCR genlerinde delesyonlar da meydana gelebilmektedir ve varyant translokasyonlarda bu delesyonların görülme sıklığı çok daha yüksektir. Rutinde yapılan konvansiyonel sitogenetik çalışmalar sonucunda Ph kromozomu maskelenmiş olabilir, varyant translokasyonlar kriptomatik gerçekleşmiş olabilir ya da her zaman kromozom elde edilemeyebilir. Bu sebeple biz çalışmamızda 2005 ve 2013 yılları arasında, varyant translokasyonları ve/veya delesyonları işaret eden, FISH testi sonucu klasik olmayan sinyal paterni saptanan KML vakalarında bu sinyal paterninin prognostik etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda 231 yeni tanı KML vakasının 49'unda klasik olmayan FISH sinyal paterni saptandığını tespit ettik. Klinik verilerin karşılaştırılabilmesi için geriye kalan, klasik FISH sinyal paterni saptanan vakalardan Ph kromozomuna ek anomalisi saptanmayan 73 vaka istatistiksel analizlere dahil edildi. Yapılan analizler sonucunda klasik ve klasik olmayan FISH sinyal paterni gösteren vakalar arasında 12. ay majör moleküler yanıt, yaşam süreleri, ilaç değişikliği gerçekleştirilmesi durumları açısından bir fark gözlenmezken, 6. ay tam sitogenetik yanıt açısından istatistiksel bir fark gözlemlendi ve klasik olmayan sinyal paternine sahip vakaların yanıt oranlarının düşük olduğu saptandı. Literatürde bazı araştırmacılar varyant translokasyonların ve delesyonların olumsuz prognostik etki yarattığını belirtirken, bazı araştırmacılar bir etkisi olmadığını belirtmektedir. Literatürdeki vakalar incelediğinde varyant translokasyonlara dahil olan kromozomların ve kırık noktalarının çok çeşitlilik gösterdiği gözlenmekte olup, her bir kırık noktası için çok nadir vaka raporu olduğu tespit edilmiştir. Bu kırık noktalarının prognostik etkilerinin ortaya çıkarılması için çok sayıda vaka raporuna ihtiyaç olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamız sonucunda elde edilen verilere göre ise klasik olmayan FISH sinyal paterni saptandığında vaka takiplerinde tam sitogenetik alınamayacağı göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: KML, FISH, Ph kromozomu

**S-083 (ID-6303) Ailevi Multipl Sklerozda Nadir Genetik Varyantların İncelenmesi:
İmmün Yanıt ve Nörodejenerasyon İlişkisi**

Gizem Nur İzgi¹, Sinem Fırtına¹, Esra Arslan Ateş¹

1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) nöroinflamatuvar, nörodejeneratif kronik bir hastalığı olup en çok genç erişkinleri etkilemektedir. MS oluşumunun ve progresyonunun altında yatan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar HLA genleri ile nöroinflamasyon, nörogelişimsel ve myelinizasyonda görevli genlerin önemli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada MS'in patogenezinde rol oynayan genleri/yolakları belirlemek amacıyla ailevi MS olgularında ortak kalıtılan nadir varyantlar ve bu genlerin üyesi olduğu yolaklar araştırılmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda en az bir tanesi çocukluk çağı başlangıçlı (POMS) olmak üzere iki ya da daha fazla MS olgusu olan ailelerde tüm ekzom dizileme (TED) yöntemi ile hastalardaki nadir varyasyonlar incelenmiştir. Çalışmaya beş aileden toplam 10 multipl skleroz hastası dahil edilmiştir. Öncelikle akrabalar arasında ortak kalıtılan varyantlar belirlenmiş, bu varyantlar arasında toplum frekansı düşük ve tahmin araçları ile patojenik etkisi olabileceği gösterilen varyantlar ile analize devam edilmiştir. Ayrıca literatürde MS ile ilişkili olabileceği öngörülen 437 gende nadir bir değişim olup olmadığı araştırılmıştır. Aday genlerin yolak analizleri yapılarak MS ile ilişkili olabilecek biyolojik yolaklar belirlenmiştir. Bulgular: Ailevi MS olgularında ağırlıklı olarak KCNJ2, SCN5A gibi voltaj kapılı katyon (özellikle kalsiyum kanal kompleksi) kanalları ve NOS3, NLRP3, PRKG1 gibi nitrik oksit (NO) ve doğal immüniteye bağlı inflamasyonda görevli inflamazomların ilişkili olduğu yolaklar tespit edilmiştir. Sonuç: Ailevi MS olgularında tespit edilen nadir varyantlar ağırlıklı olarak hücre zarında bulunan voltaj kapılı katyon (pozitif yüklü iyonlar) kanalları ve nitrik oksit ve inflamasyonda görevli yolakların bulunduğu belirlenmiştir. Özellikle kalsiyum, sodyum, potasyum gibi iyonların hücre içine veya dışına taşınmasını düzenleyen, sinir ve kas hücrelerinde aksiyon potansiyelini oluşturma, iletme ve hücrelerin uyarılabilirliğini sağlama gibi kritik rollere sahip kanal proteinlerinin defekti myelin kaybına ve sinir hücrelerinde biriken kalsiyum sebebiyle nörodejenerasyona yol açıyor olabilir. Ayrıca NO birikimi ve inflamasyona sebep olan genlerdeki varyantlar MS patogenezinde kan-beyin bariyerinin bozulması, oligodendrosit hasarı, demiyelinizasyon ve akson dejenerasyona sebep olarak katkı sağlıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Sklerosis, Tüm Ekzom Dizileme, POMS, Nörodejenerasyon

S-084 (ID-6167) Prenatal Dönemde Nadir Görülen TAR Sendromlu Bir Olgu: İzlem ve Genetik Danışma

Zeynep Nur Paralı¹, Erhan Parıltay¹, Burak Durmaz¹, Esra Işık², Tahir Atik², Sermet Sağol³, Haluk Akın⁴

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Trombositopeni Absent Radius (TAR) Sendromu bilateral radius yokluğu ve her iki başparmağın var olduğu genellikle geçici trombositopeni ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Etkilenmiş infantlarda erken dönemde kanamalar nedeniyle mortalite yüksektir. Prenatal dönemde tanı koymak hem gebelik komplikasyonlarını önleyerek atramvatik bir doğum sağlaması hem de erken dönemde tanı ile gebeliğin devam kararı için önemlidir. Genotip fenotip ilişkisinin net olarak açıklanamış olması bu hastalara genetik danışmanlığı zorlaştırmaktadır. **Gereç ve Yöntem:** 30 yaşındaki G1P0A0 21W gebe olan olgumuzun gebeliği takipli gebelik olup 2’li taramada düşük risk saptanmıştır. Baba 30 yaşında, bilinen kronik hastalığı bulunmamaktadır. USG’de bilateral radius yokluğu ve pençe el bulguları tespit edilen olgu polikliniğimize yönlendirilmiştir. Aile istemi doğrultusunda terminasyon kararı uygun görülen olguda abortus materyalinden karyotip, QF-PCR, kromozomal mikroarray ve iskelet displazisi gen paneli planlanmıştır. **Bulgular:** Abortus materyalinden çalışılan QF-PCR ve kromozom analizi normal olarak değerlendirilen olguda yapılan mikroarray sonucunda 1q21 bölgesinde 577 KBP kayıp bölgesi saptanmıştır. Anne ve baba kromozomal mikroarrayinde babada aynı kayıp bölgesi saptanmıştır. Babanın anne ve babası da kromozomal mikroarray ile analiz edilip kayıp bölgesinin babanın babasından geçtiği doğrulanmıştır. İskelet displazisi gen panelinde ise heterozigot RBM8A c.-21G>A varyantı saptanmış olup aynı allelin anneden geçtiği gösterilmiştir. Bu varyantın literatürde hipomorfik allele yol açtığı gösterilmiştir. Aile IVF ve PGT hakkında bilgilendirilmiş ve sonraki gebelikler için genetik danışma verilmiştir. **Sonuç:**TAR sendromu 1/100.000-200.000 prevalansa sahip olup nadir hastalıklar altında değerlendirilmektedir.Literatürde hipomorfik allel ve 1q delesyon birlikteliği ile TAR sendromu tanısı konulan vakalar bulunmakla birlikte nadir görülmesi ve fenotip tahmini zor olması nedeniyle literature katkı amacıyla bu vakayı sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Thrombositopeni Absent Radius(TAR), Prenatal tanı

S-085 (ID-6169) POU3F3 İlişkili Snijders Blok-Fisher Sendromunun Varyant Spektrumunu Genişletecek Bir Çalışma: Olgu Sunumu

Emre Akbaş¹, Coşkun Yazar², Oğuz Çilingir¹

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

1. GİRİŞ

Snijders Blok-Fisher sendromu (SNIBFIS; MIM #618604); global gelişim geriliği, hipotoni, değişken düzeyde bilişsel gerilik ve özellikle konuşma geriliği ile karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur. *POU3F3* ile ilişkisi henüz 2019 yılında Snijders Blok ve arkadaşları (2019) tarafından benzer nörogelişimsel bozukluğa sahip birbirinden bağımsız 19 hastanın bildirilmesi ile tanımlanmıştır. (1) Snijders Blok-Fisher sendromunda kraniofasial bulgular arasında düz filtrum, düşük kulaklar, hipertelorizm, epikantal katlantılar, eğimli palpebral fissürler, periorbital dolgunluk, şaşılık ve kırıcılık kusurları gibi belirtiler görülebilir. Basık ve geniş burun köprüsü, bulböz burun ucu; açık ağız görünümü, dolgun dudaklar, oral motor fonksiyon bozukluğu bulunabilir. Ellerde geniş baş parmaklar, kısa parmaklar; ayaklarda pes kavus deformitesi gözlenebilir. Yenidoğan hipotonisi sıkça görülürken nörolojik olarak global gelişim geriliği, bilişsel gerilik, konuşma ve dil becerilerinde gerilik, uyku bozuklukları, nöbetler, beyin MR'ında beyin anormallikleri (miyelinizasyon gecikmesi, serebral atrofi, anormal korpus kallozum bulguları) tespit edilebilir. Davranışsal ve psikiyatrik belirtiler arasında otistik özellikler ve davranış bozuklukları yer almaktadır. Klinik değişken şiddette ve çoğunlukla *de novo* mutasyonlarla ilişkilidir. (2)

Burada polikliniğimize benzer bulgularla başvurmuş ve yapılan araştırmalar sonucu Snijders Blok-Fisher sendromu tanısı almış bir vaka, tipik ve atipik bulguları ile tartışılacaktır.

2. OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı bir Türk çiftin 20 aylık kız çocuğu kliniğimize sendromik değerlendirme yapılmak üzere sevk edilmiştir. Probandın normal prenatal döneminden sonra, miadında, normal spontan vajinal yolla doğduğu, sözel olarak normal doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresine sahip olduğu ebeveynleri tarafından bildirilmiştir. Doğum sırasında ve sonrasında asfiksi, sarılık ve hastane yatışı olmadığı öğrenilmiştir. Baş kontrolünün 6. ayda başladığı, desteksiz oturmasının ise 16,5 aylıkken gerçekleştiği iletilmiştir. Probandın kliniğimize ilk başvurusunda yürümesinin olmadığı, emekleme ve sıralamasının olduğu görülmüştür. Son 2-3 aydır tek kelime şeklinde konuşmasının olduğu söylenmiştir.

Yapılan tetkiklerinde transfontanel ve abdominal ultrasonografi, EEG sonuçlarında patolojik bulgu saptanmadığı, metabolik tetkiklerinin normal sonuçlandığı görülmüştür. Serebral MR incelemesinde ise solda daha belirgin olmak üzere lateral ventrikül gövde kesimlerinin hafif derecede genişlemiş olduğu raporunda belirtilmiştir.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 9600 gram (3-10P), boyu: 79 cm (10-25P), baş çevresi: 47,5 cm (50-75P) olan probandın hipotonik, kas gücünün zayıf, derin tendon reflekslerinin canlı olduğu görülmüştür. Ayrıca dar alın, sinofri, alında hipertrikozis, basık burun kökü, bulböz burun ucu, yüksek damak, çadır dudak, düşük kulak, tapered parmaklar ve umbilikal herni izlenen diğer bulgular arasındadır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Hastanın daha önce dış merkezde karyotip, mikroarray, SMA MLPA, Prader Willi – Angelman MS MLPA ve Miyotonik Distrofi Tip 1 tekrar sayısı analizleri gerçekleştirildiği ve gerçekleştirilen analizlerde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadığı öğrenilmiştir. Probanddan alınan periferik kan örneği ile Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizi gerçekleştirilmiştir.

Yapılan WES analiz sonucunda;

POU3F3 (NM_006236.3):c.875del (p.Pro292ArgfsTer77) (Heterozigot)

ARIDIA (NM_006015.6):c.4004+5G>A (Heterozigot)

BRAF (NM_004333.6):c.1673G>A (p.Arg558Gln) (Heterozigot) varyantları saptanmıştır.

Saptanan varyantları doğrulama ve kalıtlarını tespit etme adına hem probanddan hem de ebeveynlerden Sanger dizi analizi gerçekleştirilmiştir. *POU3F3* genine ait varyantın *de novo*; *ARIDIA* genine ait varyantın aktif şikayeti olmayan, sağlıklı babadan paternal; *BRAF* genine ait varyantın ise aktif şikayeti olmayan, sağlıklı anneden kalıtıldığı tespit edilmiştir. Saptanan varyantlar ACMG kriterleri ile değerlendirildiğinde *ARIDIA* ve *BRAF* genlerindeki varyantların “**Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS)**” ve *POU3F3* genindeki varyantın ise “**Olası Patojenik**” olarak sınıflandırıldığı görülmüş ve probandda Snijders Blok-Fisher sendromu tanısı kesinleştirilmiştir. (3)

4. TARTIŞMA

Snijders Blok-Fisher sendromu ilk olarak 2019 yılında tanımlanmıştır ve normal beyin gelişimi için gerekli bir proteini kodlayan *POU3F3*'ün işlev bozukluğundan kaynaklanır. (1,4) İlk bildirilen 19 hastada en sık görülen klinik bulgular gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, hipotoni, salya akması, düşük kulaklar; konuşma, görme ve uyku sorunları ile otizm spektrum bozukluklarıdır.

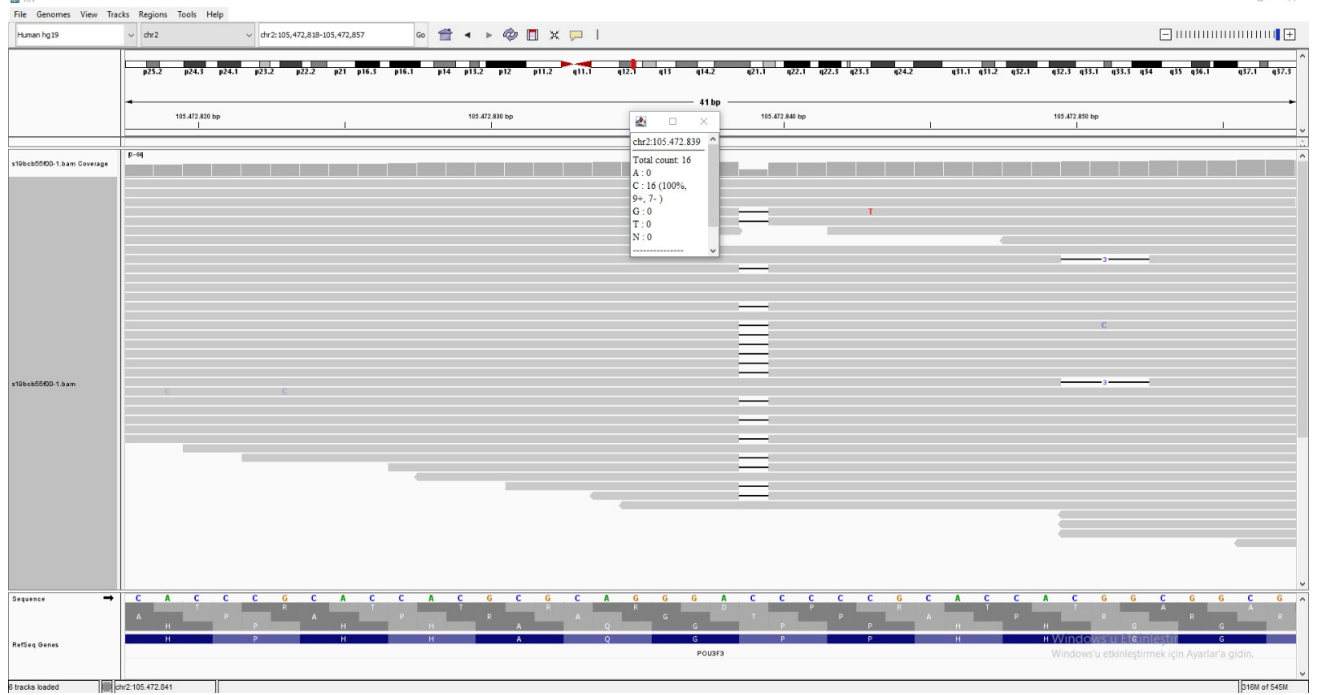
Mevcut çalışmada, akraba olmayan bir Türk çiftin kız çocuğunda *POU3F3*'te yeni bir heterozigot c.875del (p.Pro292ArgfsTer77) varyantı tespit edilmiştir. Mevcut olgunun klinik özellikleri Snijders Blok ve arkadaşları (2019) tarafından bildirilen diğer hastalara benzerlik göstermektedir. İlgili varyant ACMG kriterlerine göre "Olası Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır.

Klinik verilerin incelenmesi, daha önce bildirilen 19 hastanın hepsinde ve burada sunulan probandda konuşma sorunlarının bulunduğunu göstermiştir. Probandda ayrıca gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, hipotoni ve değişken dismorfik özellikler bulunmaktadır. Birlikte ele alındığında, konuşma sorunları, gelişimsel gecikme ve entelektüel yetersizlik SNIBFIS'in temel bulguları gibi görünmektedir. Daha önce bildirilen vakaların bazılarında görülen nöbet ve uyku bozukluğu gibi nörolojik bulgulara olgumuzda rastlanmamıştır. Serebral MR inceleme raporunda solda daha belirgin olmak üzere lateral ventrikül gövde kesimlerinin hafif derecede genişlemiş olduğu belirtilmiş olsa da probandın daha önce beyin MR bulgularına rastlanan 7 vakadan daha iyi nöromotor gelişime sahip olduğu izlenmiştir. Ayrıca daha önce bildirilmiş c.366_367del (p.Trp122Cysfs*517) varyantına sahip vaka ile benzer şekilde alında hipertrikozis bulunması dikkat çekici bir durumdur. (1)

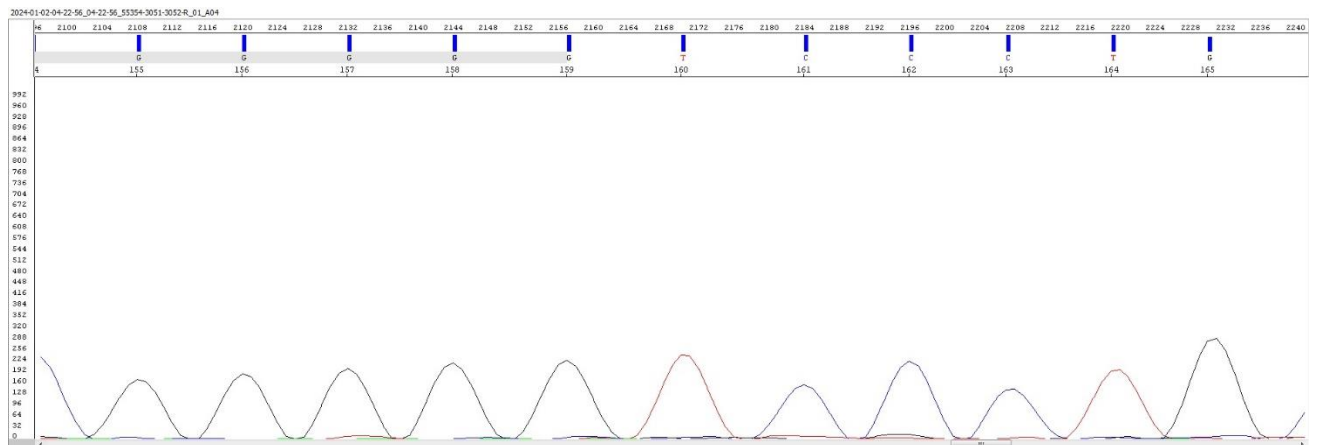
Tüm bunlara ek olarak mevcut çalışmada fizik muayenemizdeki umblikal herni bulgusunun literatürde yer alan hiçbir vakada bildirilmediği görülmüştür.

Probandın sonraki takiplerinde 2 yaş 7 aylıkken desteksiz ambule olabildiği görülmüş ve dermatolojik muayenesinde herhangi bir patoloji görülmediği öğrenilmiştir. Ayrıca 2 yaş 8 aylıkken kulak burun boğaz hastalıkları muayenesinde otoakustik emisyon (OAE) ve işitsel beyin sapı cevabı (ABR) testlerinden bilateral geçtiği bildirilmiştir.

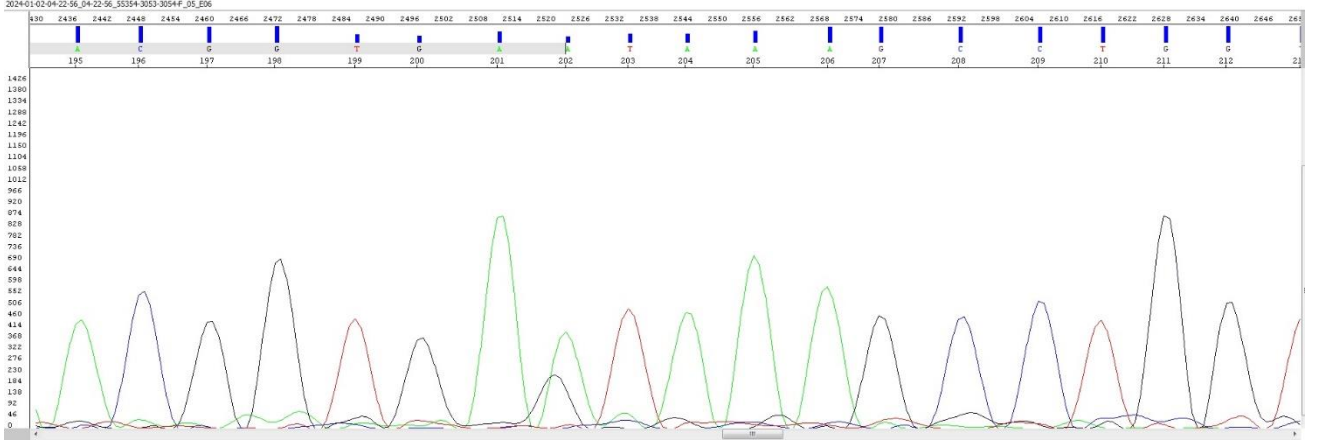
Sonuç olarak bu çalışma, *POU3F3* varyant spektrumunu genişletmekte ve SNIBFIS hastaları arasında genotip-fenotip korelasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmanın, hastalığın klinik şiddetindeki önemli farklılıkları anlama adına, klinisyenlere yardımcı olabileceğine inanıyoruz. Ancak, SNIBFIS'nin fenotipik spektrumunu tam olarak belirlemek için çok daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



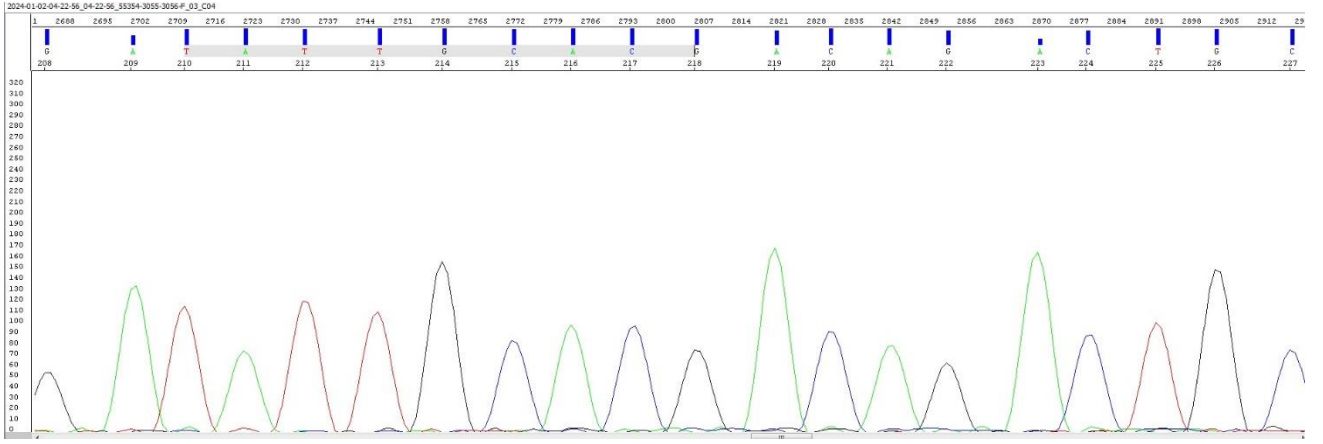
Şekil 1: Probandın *POU3F3* geni IGV görüntüsü



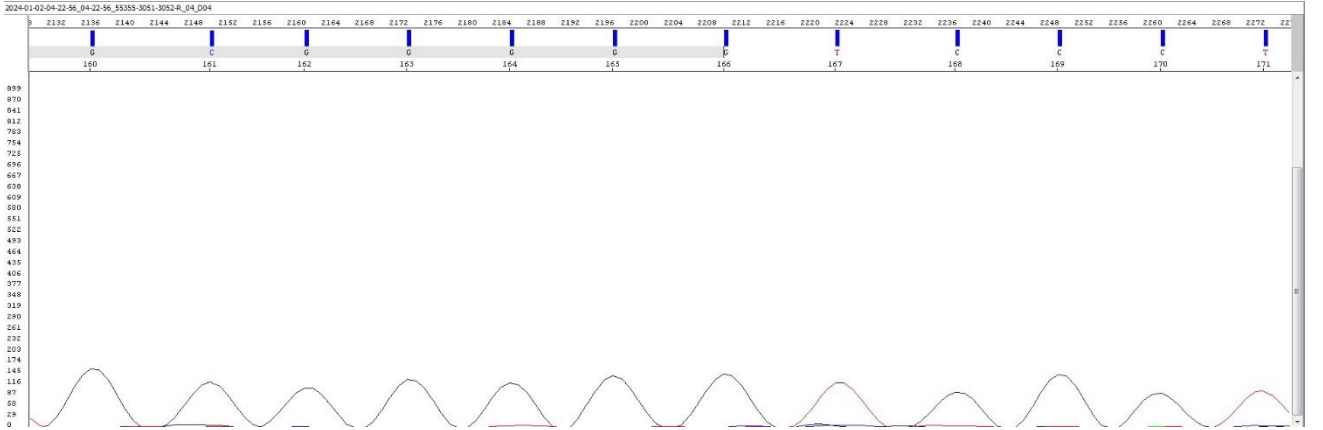
Şekil 2: Probandın babasının *POU3F3* geni Sanger dizi analizi görüntüsü



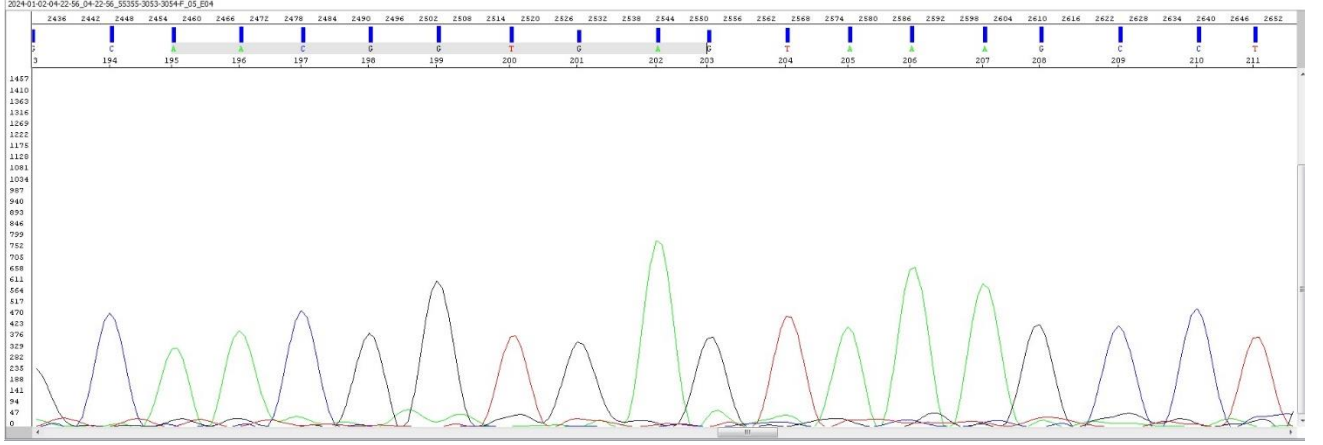
Şekil 3: Probandın babasının *ARID1A* geni Sanger dizi analizi görüntüsü



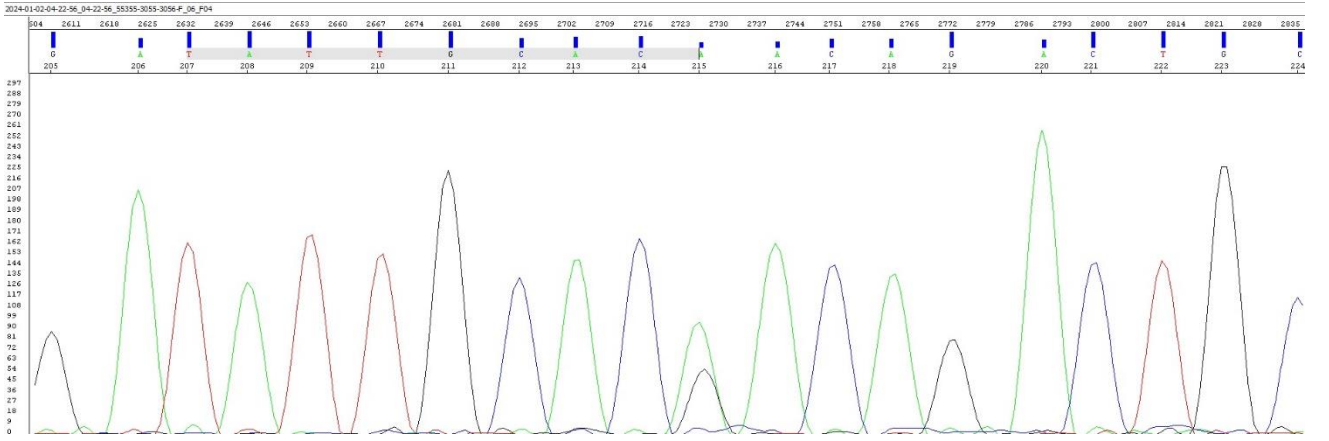
Şekil 4: Probandın babasının *BRAF* geni Sanger dizi analizi görüntüsü



Şekil 5: Probandın annesinin *POU3F3* geni Sanger dizi analizi görüntüsü



Şekil 6: Probandın annesinin *ARID1A* geni Sanger dizi analizi görüntüsü



Şekil 7: Probandın annesinin *BRAF* geni Sanger dizi analizi görüntüsü

KAYNAKLAR

1. Blok, L. S., Kleefstra, T., Venselaar, H., Maas, S., Kroes, H. Y., Lachmeijer, A. M., ... & Fisher, S. E. (2019). De novo variants disturbing the transactivation capacity of POU3F3 cause a characteristic neurodevelopmental disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 105(2), 403-412.
2. <https://omim.org/clinicalSynopsis/618604> Erişim Tarihi: 09.09.2024
3. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*, 17(5), 405-423.
4. Castro, D. S., Skowronska-Krawczyk, D., Armant, O., Donaldson, I. J., Parras, C., Hunt, C., ... & Guillemot, F. (2006). Proneural bHLH and Brn proteins coregulate a neurogenic program through cooperative binding to a conserved DNA motif. *Developmental cell*, 11(6), 831-844.

S-086 (ID-6304) Kombine İmmün Yetmezlik İlişkili DNA Tamir Mekanizması Genleri Hastalık İlişkili Varyantlarına Yaklaşım: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneyimi

Engin Altundağ¹, Alişan Yıldırım², Ayşegül Yılmaz³, Ümmet Abur¹

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bd

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bd

Giriş Primer İmmün Yetmezlik (PİY) Hastalıkları klinikte tekrarlayan enfeksiyon, otoimmünite, otoinflamatuvar hastalıklar, Lenfoproliferatif hastalıklar, allerji vs gibi hastalıkların eşlik ettiği hastalıklardır. Kombine İmmün Yetmezlik (KİY) hastalıkları immün yetmezlik hastalıkları içinde bir grup olup, hem T hücre ve B hücre fonksiyonları etkilenmiş; ancak ağır kombine immün yetmezlik hastalıklarından T ve B hücrelerin varoluşuyla ayrılmaktadır. IUIS komitesinin 2022 yılı sınıflamasında Kombine immün yetmezlik hastalıkları ilişkili DNA Tamir mekanizmaları kusuru ilişkili 18 gen (ATM, NBS1, BLM, DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS, PMS2, RNF168, MCM4, POLA1, POLE1, POLE2, LIG1, NSMCE3, ERCC6L2, GINS1, MCM10) tanımlanmıştır. Çalışmamızda OMÜ tıbbi genetik anabilim dalımıza PİY tanısıyla başvurmuş, KİY ilişkili DNA tamir mekanizması defekti ilişkili genlerde patojenik, olası patojenik, klinik önemi belirsiz varyant saptanan 27 hastanın gen ve varyant dağılımları sunulacaktır. Materyal Metot 2018-2024 yılları arasında OMÜ tıbbi Genetik anabilim dalına PİY ön tanısıyla başvurmuş, DNA tamir mekanizması ilişkili genlerde varyant saptanan 27 hastanın bilgileri retrospektif yöntemle toplanmıştır. Hastaların genomik DNA'ları 300 genden oluşan PİY paneli NGS kısa okuma yöntemiyle sekanslanmış, varyantlar FranklinGenoox ve Qiagen biyoinformatik uygulamasında analiz edilmiştir. Sonuç-Tartışma Anabilim Dalımıza başvuran ve varyant saptanan 27 hastada 7 farklı gende (ATM, NBS1, DNMT3, BLM, PMS2, LIG4 ve ZBTB24) 16 farklı varyant saptanmıştır. 15 hastada(%56) ATM, 5 hastada (%19) NBS1 geninde, 3 hastada (%11) DNMT3B geninde, ikişer hastada BLM ve PMS2 genlerinde ve birer hastada ZBTB2 ve LIG4 geninde varyant saptanmıştır. En sık saptanan varyant ATM geninde 9 hastada (%33) A2622V varyantıdır. NBS1 geninde F222Sfs*9, BLM geninde Q12*, DNMT3B geninde M696V, ZBTB24 geninde Q338*, LIG4 geninde C510Y ve NBN geninde F222Sfs*9 varyantları olmak üzere 5 adet novel varyant saptanmıştır. Sonuç olarak; KİY kliniği olan hastalarda DNA tamir mekanizmaları ilişkili genlerde hastalık ilişkili varyantlar saptanmış olup, bu genler prekanseröz sendromlar ve herediter kanser ilişkili genlerlerdir. Soyağacı incelemesinde ve genetik danışmada olası kanser risklerini de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ATM, BLM, ZBTB24, İmmün Yetmezlik

S-087 (ID-6171) Türk Popülasyonunda BRCA İlişkili Malignitelerde BRCA1/2 Varyantlarının Dağılım ve Frekansı: Tek Merkez Deneyimi

Said Furkan Yıldırım¹, Ahmet Cevdet Ceylan¹, Gülay Güleç Ceylan¹, Mustafa Altan¹, Büşranur Çavdarlı¹, Vehap Topçu¹, Emin Emre Kurt¹, Miray Zorluer¹, C. Nur Semerci Gündüz¹

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Amaç/Arka Plan: BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerdir ve bu genlerdeki değişiklikler meme-over başta olmak üzere birçok malignitenin sebebi olarak bildirilmiştir. BRCA1 veya BRCA2 varyantlarının genel popülasyonda görülme sıklığı ise yaklaşık 300-800 kişiden 1'dir. Kansere genetik yatkınlığın tanınması ve testlere erişimin kolaylaşması, kansere bağlı mortaliteyi azaltmak için popülasyonların verilerinin taranmasını ve kendine has özelliklerinin tespit edilmesini gerekli kılmıştır. **Metod:** Bu çalışmada, Nisan 2019-Eylül 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'ne başvuran BRCA ilişkili malignite öyküsü ya da aile öyküsü olan 2754 hastanın BRCA1/2 genleri dizi analizi ve MLPA sonuçları derlenmiş ve incelenmiştir. **Bulgular:** BRCA1 ve BRCA2 genlerinde toplam 334 klinik önemi belirsiz, patojenik veya muhtemel patojenik varyant saptanmıştır. MLPA analizinde ise 17 hastada delesyon, 7 hastada duplikasyon saptanmıştır. 1 hasta hariç MLPA ile saptanan tüm değişiklikler BRCA1 geninde saptanmıştır. Varyant sayısı sırasıyla 147 ve 187 olarak bulunmuştur. Hastaların %8.65'inde (238) "hastalık nedeni" varyant saptanırken, önemi bilinmeyen varyantlarla birlikte bu oran %13'e (335) çıkmaktadır. Varyant saptanan hastaların %55'ini (185) meme kanseri hastaları oluştururken; over kanseri vakaları varyantların %27'sini oluşturmaktadır. Hastalık yapıcı varyantlara bakıldığında, BRCA1 genindeki varyantların çoğunluğunu nonsense varyantlar oluştururken (%45), frameshift varyantlar BRCA2'de saptanan varyantların büyük çoğunluğunu (%78) oluşturmaktadır. En çok saptanan varyantlar sırasıyla c.2800C>T (25 bireyde) ve c.9097dupA (6 bireyde) olmuştur. BRCA1 varyantı saptanan hastalarda meme kanseri ve over kanseri için ortalama yaş sırasıyla 40 ve 48 iken, BRCA2 için bu değerler sırasıyla 43 ve 53 olarak görülmüştür. **Sonuç:** Türk popülasyonunda yapılan benzer çalışmalara bakıldığında, BRCA ilişkili malignite öyküsü olan hastalarda hastalık yapıcı varyant sıklığının benzer olduğu görülmektedir; ancak çalışmalarda saptanan varyantlar, varyant spektrumları ve klinik özellikler bazı farklılıklar göstermektedir. Önleyici tıp uygulamalarının, genetik danışmanın iyileştirilmesi ve kansere bağlı mortalitenin azaltılması adına bu farklılıkların popülasyon seviyesinde ortaya konulması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRCA, herediter kanser, popülasyon

**S-088 (ID-6172) Ekzom Dizileme ile Tanı Alamayan Epileptik Ensefalopati Hastasında
RNA Dizilemenin Tanısal Katkısı**

Tarık Düzenli¹, Gülsüm Kayhan¹, Mehmet Ali Ergün¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ/AMAÇ: Yeni nesil dizileme metotlarının insan genomunu/ekzomunu maliyet etkin bir biçimde analiz etmeye izin vermesi klinik genetik rutininde Mendeliyan hastalıkların tanı oranlarını arttırmayı sağlamıştır. Bununla birlikte ekzom dizileme, özellikle intronik veya düzenleyici bölgelerde yer alan varyantlar gibi gen ekspresyonunu doğrudan etkileyen değişiklikleri açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada ekzom dizileme sonucu tanı alamayan epileptik ensefalopati ön tanısına sahip bir hastanın RNA dizileme sonucu sunulmaktadır. **YÖNTEM:** Periferik venöz kandan elde edilen total RNA'dan mRNA zenginleştirilmesi ve cDNA çevrimi yapılarak kütüphane oluşturuldu ve Illumina NovaSeq 6000 System cihazında dizileme işlemi gerçekleştirildi. Çeşitli biyoinformatik araçlar (FastQC, tximport R, STAR, EnsemblVEP, Dasper, SpliceAI ve edgeR R) kullanılarak Genomics & More platformu üzerinde anormal uçbirleştirme ve anormal ekspresyon analizi gerçekleştirildi. Tanımlanmış cut-off'lara (dasper için rank \leq 1000) sahip anormal uçbirleştirme bölgelerinin 500 baz çifti yakınında bulunan varyantlar ve GTE_x kontrolüyle karşılaştırmada en üst %1 veya en alt %1'e karşılık gelen ekspresyon değerleri anlamlı kabul edildi. **SONUÇ:** SCN1B geninde elde edilen normalize edilmiş okuma sayısı 0.936 olarak belirlendi. Bu değer, GTE_x kontrol grubundaki (n=209) median okuma sayısı olan 10.729 ile karşılaştırıldığında, %0.5'lik dilime denk gelmekteydi. Sonuç SCN1B geni ekspresyon kaybı ile uyumlu bulundu. **TARTIŞMA:** SCN1B genindeki monoalleik patojen varyantlar "ailesel atriyal fibrilasyon 13" ve "febril nöbetlerin eşlik ettiği jeneralize epilepsi tip 1" gibi daha hafif fenotiplerle, fonksiyon kaybına neden olan biallelik varyantlar ise "gelişimsel ve epileptik ensefalopati 52 (GEE52)" ile ilişkilendirilmiştir. Hastanın klinik bulguları ve SCN1B geninde gözlenen belirgin derecede düşük ekspresyon seviyesi göz önünde bulundurulduğunda klinik bulguların GEE52 ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Bu vaka, RNA dizilemenin ekzom dizileme ile tanı alamayan hastalarda tamamlayıcı bir yöntem olabileceğini ve tanı oranlarını artırabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: RNA dizileme, SCN1B, GEE52

S-089 (ID-6173) Türk Popülasyonunda Kalıtsal Retinal Hastalıkların Genetik Arka Planı; 354 Bireyin Hedefe Yönelik NGS ile Değerlendirilmesi

Büşra Özgüç Çalışkan¹, Kübra Uslu¹, Neslihan Sinim Kahraman², Kuddusi Erkılıç³, Ayşe Öner², Munis Dündar¹

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Acıbadem Kayseri Hastanesi, Göz Hastalıkları Departmanı

3 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Kalıtsal Retinal Hastalıklar (KRH), dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon kişiyi etkileyen ve ilerleyici görme kaybına yol açan bir hastalık grubudur. Prevalansı 1:3000 olan bu hastalıkların belirtileri arasında görme keskinliğinde azalma, gece körlüğü, okuma zorluğu ve görme alanı kusurları yer alır. KRH'ler, bozulmuş fotoreseptör fonksiyonu ile karakterize edilir ve en yaygın alt tipleri arasında Retinitis Pigmentosa (RP) bulunur. Ayrıca, Koni-Koni-Rod Distrofisi, Leber Konjenital Amarozi ve maküler distrofi gibi diğer alt tipler de mevcuttur. KRH'ler, hem retinal hem de göz dışı belirtilerin bir arada görüldüğü sendromik formları da kapsar. Genetik testler, hastalıkların doğru tanısı ve yönetimi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Son yıllarda genetik alanındaki ilerlemeler, KRH'nin genetik nedenlerinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamıştır. Ancak, Türkiye'de KRH'ler üzerine kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır; mevcut araştırmalar genellikle sınırlı sayıda gene veya küçük hasta gruplarına odaklanmaktadır. Bu rapor, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden gelen ve KRH'nin geniş bir yelpazede klinik belirtilerini gösteren 354 hastanın genetik değerlendirmesini sunmaktadır. Araştırmaya, 2019-2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümüne kalıtsal retinal hastalık tanısı ile yönlendirilen 354 Türk proband dahil edilmiştir. KRH ile ilişkilendirilmiş 103 gen değerlendirilmiş ve hastaların %58,1'inde hastalığa yol açan patojenik/ muhtemel patojenik varyantlar tespit edilmiştir. En sık etkilenen genler arasında ABCA4, USH2A, RDH12 ve EYS yer almaktadır. Ek olarak çalışmada 48 novel varyant saptanmıştır. Bu çalışma, kalıtsal retina hastalığı olan Türk bireyler için klinik tanıları, semptom başlangıcı, kalıtım modelleri ve genetik bilgiler konusunda önemli veriler sunmakta; ayrıca diğer çalışmalarla karşılaştırma olanağı sağlayarak geleceğe yönelik sağlık stratejilerine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal Retinal Hastalık; Hedefli Yeni Nesil Dizileme; Görme Kaybı; Retinitis Pigmentosa

S-090 (ID-6174) Fetal Lenfatik Displazilere Algoritmik Yaklaşım; Konvansiyonel ve Moleküler Karyotip Normal Saptandığında Yeni Nesil Dizi Analizi ile Rasopati Genlerinin Araştırılması

Lale Yılmaz Çelik¹, Esra Tuğ², Gülsüm Kayhan², Meral Yirmibeş Karaoğuz²

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

2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Prenatal dönemde belirlenen fetal lenfatik displaziler anöploidiler, kromozomlarda kayıp/kazançlar ve başta rasopatiler olmak üzere bir çok sendrom grubu ile ilişkilendirilmiştir. Rasopatiler, Ras/MAPK yolağında görev alan proteinleri veya yolağın düzenleyicilerini kodlayan genlerin germ hattı mutasyonlarının neden olduğu gelişimsel bir hastalık grubudur. Çalışmamıza, 2022-2023 yıllarında fetal ultrasonografide kistik higroma ve/veya artmış ense saydamlığı (nuchal translucency, NT) ($\geq 3,5$ mm) ve/veya artmış ense kalınlığı (nuchal fold, NF) (≥ 6 mm) saptanması nedeniyle koryonik villus örneği (KVÖ) veya amniyon mayii referedilen, konvansiyonel sitogenetik ve moleküler karyotip analizleri normal olarak sonuçlanan 20 fetüs dahil edilmiştir. Fetal DNA'ların, direkt ve/veya uzun dönem hücre kültürü sonrasında 9'u amniyon mayii, 10'u KVÖ ve biri eksitus sonrası postmortem cilt materyalinden elde edilmiştir. Rasopati ile ilişkili olduğu bilinen BRAF, CBL, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1 ve SPRED1 genleri, yeni nesil dizi analizi (Next Generation Sequencing, NGS) tekniğiyle çalışılmıştır. Bir fetüste HRAS geninde c.A182G:p.Gln61Arg, bir fetüste PTPN11 geninde c.T211C:p.Phe71Leu ve bir fetüste de RIT1 geninde c.G270A:p.Met90Ile olmak üzere üç ayrı patojen varyant heterozigot olarak saptanmıştır. Dört fetüste ise farklı genlerde klinik önemi bilinmeyen heterozigot varyantlar belirlenmiştir. PTPN11 geni, Noonan sendromu 1 (#163950) ile ilişkilendirilmiş olup, prenatal rasopatilerde en sık saptanan genidir. Literatürde prenatal RIT1 mutasyonları öncelikle kardiyak bulgular ile HRAS mutasyonları ise kas tutulumu ile ilişkilendirilmiştir, olgularımızın prenatal bulguları literatür verileri ile uyumludur. Çalışmamızda PTPN11 ve HRAS genlerinde saptanan varyantların, Ras/MAPK yolağında güçlü aktivasyona neden olduğu iyi bilinmektedir. Sonuçlarımız, Ras/MAPK yolağının güçlü aktivasyonuna neden olan mutasyonların somatik olduğunda kanserler, germ hattında olduğunda ciddi ve şiddetli prenatal fenotiplerle ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Prenatal başlangıçlı rasopati olgularında genotip-fenotip ilişkisinin belirtildiği bu çalışma, prenatal lenfatik displazilere rutin algoritmik yaklaşımın vurgulaması açısından da değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, Rasopatiler, Nukal saydamlık, Nukal kalınlık, Kistik higroma, Yeni Nesil Dizi Analizi

S-091 (ID-6179) Ektodermal Gelişim Bozukluğu Olgularında Genotip ve Fenotip Özelliklerinin İncelenmesi

Mert Coşkun¹, Aslı Toylu², Özden Altıok Clark², Ercan Mıhçı³, Banu Nur³, Kadri Karaer¹

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

Giriş: Ektoderm kökenli yapıların oluşumu ve farklılaşması ile ilgili bozukluklar, çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir. Birden fazla ektodermal yapının etkilendiği formlar arasında en sık bildirilen hastalıklardan biri hipohidrotik ektodermal displazidir (HED). HED diş, kıl folikülleri ve ter bezlerinin tutulumuyla karakterizedir. Tırnak hipoplazisi ve fasiyal dismorfizm bulgulara eşlik edebilmektedir. Öte yandan, yalnızca bir ektodermal yapının etkilendiği bozukluklar da yaygındır. Wnt, Ektodisplazin ve TP63 yollarındaki proteinleri kodlayan genlerdeki değişiklikler, epitel ve mezenşim tabakaları arasındaki sinyal iletiminin bozulmasına bağlı olarak bu patolojilerin gelişmesine yol açmaktadır. Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemlerinin klinikte yaygın kullanımıyla birlikte, izole diş eksikliği gibi ektodermal gelişim bozukluklarında birçok varyant tespit edilmiştir. Ancak bu genomik verilerin klinik bulgular üzerindeki etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda, ektodermal gelişim bozukluğu bulunan olgularda genotip-fenotip korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 12 HED, 9 izole diş eksikliği, 4 izole hipotrikozis olmak üzere toplamda 25 olgu dahil edilmiştir. HED olgularında, hastalıkla ilişkilendirilmiş olan EDA, EDAR, EDARADD, EDA2R, NEMO, TRAF6 ve WNT10A genlerini içeren NGS paneli analizi gerçekleştirilmiştir. Diğer 13 olguda ekzom dizileme yöntemi kullanılarak varyant araştırması yapılmıştır. Saptanan DNA değişiklikleri ve olguların fenotipik özellikleri karşılıklı olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmamızdaki HED olgularında, ortalama eksik kalıcı diş sayısı ve türleri, tırnak hipoplazisi görülme oranı, fasiyal dismorfik bulgular literatürdeki olgu serileriyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. HED olgularının %75'inde, nonsendromik ektodermal gelişim bozukluğu olgularının ise yaklaşık %77'sinde klinik açıdan anlamlı varyantlar bulunmuştur. Toplamda saptanan 26 varyantın 9'unun (%34.6) novel olduğu görülmüştür. Sonuçlar: Çalışmamızda, fenotipik bulguların şiddeti açısından olgular arasında belirgin değişkenlik gözlenmiştir. Otozomal resesif kalıtımın sık görülmesi, toplumumuzdaki akraba evliliği oranının yüksekliğiyle ilişkilendirilmiştir. NGS analizleri sonucunda, daha önce bildirilmemiş birçok yeni varyant literatüre kazandırılmıştır. Patojenik varyant saptanmayan olgulara ek çalışmalar planlanmıştır. Bu ek testler ve aile taramaları sonucunda genotip-fenotip ilişkisinin daha iyi anlaşılacağı öngörülmüştür. Destek: Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TTU-2023-6288).

Anahtar Kelimeler: Ektodermal displazi, yeni nesil dizileme, varyant analizi

S-092 (ID-6180) Mozaik Tetraploidi Eşliğinde Short Sendromu ve İmmün Yetmezlik: İki Fenotipin Kesiştiği Nadir Görülen Bir PIK3R1 Varyantı

Bilgesu Ak¹, Özge Güngör¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Eda Aslan¹, Ceyda Tunakan Dalgıç¹, Reyhan Gümüşburun¹, Fatma Ömür Ardeniz¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Hastanesi

Giriş: SHORT sendromu, kısa boy (S), eklem hiperekstansibilitesi ve/veya inguinal herni (H), oküler depresyon (O), Rieger anomalisi (R) ve diş çıkarmada gecikme (T) ile tanımlanır ve PIK3R1 genindeki fonksiyon kaybı varyantları ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen aynı zamanda Aktive fostoinositid 3-kinaz δ sendromu 2 (APDS2) olarak bilinen bir immün yetmezlik kliniği ile de ilişkilidir. Vaka: 9 yaşında bir kız hasta, boy kısalığı ve büyüme geriliği şikayetleri ile Ege üniversitesi hastanesine başvurmuştur. Eşlik eden anemi kliniği nedeniyle bir süre Fanconi anemisi ön tanısı ile takip edilmiştir. Ancak, 19 yaşında yılda 2-3 kez tekrarlayan bronşit, persiste eden hırıltılı öksürük ve balgam şikayetleri ile immünoloji kliniğine başvurduğunda yapılan tetkiklerde hipogammaglobulinemi saptanmış ve primer immün yetmezlik tanısı almıştır. Sonuçlar: Fanconi anemisi tanısını doğrulamak amacıyla yapılan Diepoksibütan (DEB) testi negatif olup insidental mozaik tetraploidi tespit edilmiştir. Kemik iliği biyopsisinde %60 oranında tetraploidi izlenmiş ve germline/somatik ayrımı yapmak için alınan bukkal sürüntü örnekleriyle germline bir mozaizm olduğu ortaya çıkmıştır. Tüm ekzom analizinde PIK3R1 geninde heterozigot c.1993G>A (G665S) (NM_181523) varyantı tespit edilmiştir. Ailede yapılan segregasyon çalışmasında annede de aynı varyant saptanmış ve immünolojik incelemelerde IgA eksikliği olduğu görülmüştür. Literatürde, bu varyantın bir baba-oğulda çocukta SHORT sendromu ile uyumlu fenotip, babada ise daha hafif bir fenotip gösterdiği bildirilmiş ancak immün profili hakkında bilgi verilmemiştir. Tartışma: Daha önce üç hastada PIK3R1 geninde c.1425 + 1G>T varyantının hem SHORT sendromu hem de APDS2 fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu genin son ekzonunda yer alan missense varyantların APDS2 fenotipi göstermeyebileceği öne sürülmüştür. Bu vaka, literatürde her iki fenotipin birlikteliğini gösteren ilk PIK3R1 missense varyantı vakasıdır.

Anahtar Kelimeler: SHORT sendromu, Primer İmmün Yetmezlik, PIK3R1, Mozaik tetraploidi

S-094 (ID-6183) Long-Range PCR Yöntemi ile LDLR Geninde Heterozigot Delesyon Saptama: Alu-Alu Rekombinasyonları ve Kırık Noktalarını Belirleme

Okan Kurtçu¹, Engin Köse², Fatma Tuba Eminoğlu², Şule Altın¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

Amaç: Ailesel hiperkolesterolemi tip 1 (MIM:143890), yüksek kan kolesterol düzeyi, ksantelezma, ksantom ve artmış koroner arter hastalığı riski ile karakterize bir hastalıktır. Otozomal dominant ve resesif formları olan hastalığın resesif formunda semptomlar daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha yüksek kolesterol düzeyleri gözlenir. LDLR ailesel hiperkolesterolemiden en sık sorumlu gen olup olguların %15'inde delesyon/duplikasyonlar olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada LDLR geninde heterozigot delesyon saptanan ailesel hiperkolesterolemi olgusunun genetik tanı süreci anlatılarak laboratuvar yöntemlerinin tartışılması amaçlandı. Gereç-Yöntem-Bulgular : Kan LDL düzeyinin yüksek saptanması nedeniyle bölümümüze yönlendirilen 10 yaşındaki hastada ksantelezma ve ksantom gözlenmedi. Aralarında akrabalık olmayan ebeveynlerinden annesinde de kan LDL düzeyi yüksek saptandı. LDLR genine yönelik DNA dizi analizi yöntemi ile yapılan analizde, ekzon 7-8 heterozigot delesyonundan şüphelendi. İleri inceleme için long-range PCR yöntemi ile delesyon bölgesini içeren bölge çoğaltıldı (Şekil 1) ve kırık noktalarının tespiti için Sanger yöntemiyle dizilendi (Şekil 2). GRCh38'e göre, 5' kırık noktasının intron 6'da yer alan chr19:11107674, 3' kırık noktasının ise intron 8'de yer alan chr19:11112161 bazlarının olduğu ve bu bölgelerdeki Alu tekrar bölgelerinin non-alelik homolog rekombinasyon (NAHR) mekanizması ile delesyona neden olduğu belirlendi (Şekil 3). Sonuç : LDLR genindeki varyantlar ailesel hiperkolesteroleminin en sık nedeni olup gendeki varyantlar genellikle DNA dizi analizi yöntemi ile tespit edilmektedir. LDLR geni yüksek dizi benzerliğine sahip Alu elementlerinden zengindir ve mayoz sırasında NAHR mekanizması sonucu delesyon/duplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle olguların %15'inde DNA dizi analizi yöntemiyle varyant tespit edilememekte, long-range PCR, qPCR, MLPA yöntemleri ile delesyon-duplikasyon açısından incelenmesi gerekmektedir. Long-range PCR yöntemi, geleneksel PCR yöntemi ile elde edilemeyecek uzun ürünlerin elde edilmesini olanaklı kılar. Ayrıca laboratuvar sürecinin uzun olması ve optimizasyon zorluğuna rağmen, yüksek çözünürlük kapasitesi sayesinde kırık noktalarını tespit ederek hastalığa sebep olan moleküler mekanizmanın incelenmesine olanak sağlamaktadır. Dizi analiziyle mutasyonun gösterilemediği olgularda delesyon/duplikasyon analizine yönelik incelemeler tanı algoritmasında yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: LDLR, long range PCR, Alu, NAHR, delesyon

**S-095 (ID-6187) Cednik Syndrome Due to Homozygous c.354Dup (p.Leu119Alafster15)
Variant in the SNAP29: First Case From Türkiye**

Leyla Turan¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Dođan¹, Aydeniz Aydın Gümüş¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve
Araştırma Merkezi

Background: CEDNIK syndrome is a rare autosomal recessive disorder. This syndrome is characterized by severe psychomotor retardation, failure to thrive, progressive microcephaly, facial dysmorphism, visual impairment, sensori-neural hearing loss, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. CEDNIK syndrome is caused by a mutation in SNAP29 gene. Case Presentation: Our case was examined in our clinic when he was 4 months. In the examination of case, microcephaly, corpus callosum agenesis, axial hypotonicity and ichthyosis were detected. Clinical exome sequencing was requested from the patient. Methods: DNA was isolated from the patient's peripheral blood. Exons and exon-intron connection regions of all genes were amplified by PCR using library products prepared with the Twist Bioscience Custom Clinical Exome Sequencing Panel Kit, and then studied with next-generation DNA sequence analysis on the MGI DNBSEQ-G400 device. Fastq, BAM and VCF files are created from raw data. Results and conclusion: The patient was homozygous c.354dup (p.Leu119AlafsTer15) pathogenic variant in the SNAP29 gene (NM_004782.4). We report for the first time a case of CEDNIK syndrome in a Turkish child. To conclude, ichthyosis served as valuable clues that led to the diagnosis of CEDNIK syndrome in our patient with neurologic findings. Reporting future cases may help to understand the variability of clinical features. In addition, developing diagnostic criteria for CEDNIK syndrome may enable early diagnosis in patients with neurological and skin findings.

Keywords: CEDNIK, ichthyosis, corpus callosum agenesis, axial hypotonicity

**S-096 (ID-6188) Paralog ATAD3 Gen Kümesini İçeren Homozigot 1p36.33
Mikrodelesyonu: Mitokondriyal Nadir Bir Fenotip ve Moleküler Tanı Kısıtlılığı**

Derya Hazal Özbakır¹, Sabri Aynacı¹, Gülçin Panal¹, Tuğba Barsan Kaya², Sevilhan Artan¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı

GİRİŞ:

ATAD3A, ATPaz ailesi AAA bölgesi içeren protein 3, mitokondriyal bir transmembran proteinidir ve mitokondrinin endoplazmik retikulum ile temas ettiği bölgelerde zengindir. Çeşitli hücrel aktivitetlerle ilişkili ATPazlar olan AAA+ proteinler ailesine ait olup, ATP hidrolizinden elde edilen enerjiyi mekanik kuvvet üretmek ve substratlarını yeniden şekillendirmek için kullanan geniş bir moleküler yapıyı içerir. Kromozom 1p36.33 üzerindeki *ATAD3* lokusunda, geniş sekans homolojisine sahip üç paralog gen ~85 kb'lık bir genomik aralıkta ardışık olarak yer almaktadır: *ATAD3A*, *ATAD3B*, *ATAD3C*. Bu genler, evrim sürecinde hominidlerde segmental duplikasyon yoluyla ortaya çıkmıştır. *ATAD3B*, *ATAD3A*'nın negatif regülatörü olarak işlev görür. İnsanlar ve diğer primatlarda bu üç paralog da eksprese olur. *ATAD3A*'nın mitokondriyal matrikste yer alan C-ucu, bir ATPaz bölgesi içerir ve mitokondriyal nükleoidlerle etkileşime girer. Proteinin merkezi bölümündeki transmembran bölgeleri, *ATAD3A*'nın hem iç hem de dış mitokondriyal membranları geçmesini sağlar. Sitozole yönelik N-ucu diğer proteinlerle etkileşime girer. *ATAD3A* mitokondriyal yapı, mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) onarımı ve replikasyonu, nükleoid organizasyonu, mitofaji, kolesterol metabolizması ve kolesterol transportunun kolaylaştırılması, kanser hücrelerinde tedaviye direnç kazanılması gibi çeşitli hücrel süreçlerle ilişkilidir.¹⁻⁴

Paralog genler bölgedeki dizi homolojisi nedeniyle nonallelik homolog rekombinasyonu (NAHR) kolaylaştırabilir. Bu nedenle bölgeyi genomik instabiliteye, resiprokal kopya sayısı değişimlerine (CNV), delesyonlara ve duplikasyonlara yatkın hale getirir.⁴ Ayrıca hastalık etiyojisinde tek nükleotid değişimleri de bildirilmiştir ve bunlar arasında resesif fonksiyon kaybı (*nonsense*, *frameshift*), resesif hipomorfik (*missense*) ve dominant negatif (*missense*) etkili mutasyonlar yer almaktadır.² Genellikle nokta mutasyonları ya fonksiyon kaybı ya da dominant negatif etki gösterir, böylece *ATAD3A*'nın ekspresyonunu azaltır. Bu nokta mutasyonları ayrıca otofaji ve mitofajiye neden olabilir, mitokondriyal krista morfolojisini veya içeriğini bozabilir, kompleks I, IV ve V'in aktivitesini azaltabilir. Farklı nokta mutasyonları farklı doku spesifiklikleri gösterir ve aynı mutasyonun her doku üzerinde eşit derecede etkili olmadığı görülmüştür. *ATAD3A*'daki kopya sayısı değişimleri genellikle *ATAD3A-ATAD3B* veya *ATAD3A-ATAD3C* füzyon proteinlerinin oluşumuna yol açar. Bu durum mitokondri veya mtDNA agregasyonuna, mtDNA sentezinin azalmasına, serbest kolesterolün artmasına yol açabilir; *ATAD3A* proteininin oligomerleşmesini bozabilir ve kompleks I ve IV'ün aktivitesini azaltabilir.¹

NAHR aracılığıyla oluşan biallelik delesyonlar, çoğunlukla *ATAD3B* ile *ATAD3A* arasında ~38 kb'lık bir alanı, daha nadir olarak ise *ATAD3C* ile *ATAD3A* arasındaki ~67 kb'lık bir alanı kapsar. Bu biallelik delesyonlar ve biallelik fonksiyon kaybına neden olan patojenik varyantlar solunum yetmezliği, neonatal nöbetler, konjenital kontraktürler, korneal bulanıklık veya ödem, pontoserebellar hipoplazi, basit girus yapısı gibi belirtilerle karakterize infantil letal bir hastalık olan “Neonatal letal pontoserebellar hipoplazi, hipotoni ve solunum yetmezliği (MIM#618810, PHRINL)” fenotipine yol açar; hastalıkta ayrıca ensefalopati, hafif kardiyomiopati görülebilir. Resesif hipomorfik varyantlar, yetişkinliğe kadar uzanan daha hafif fenotiplerle sonuçlanır.

Şu ana kadar literatürde *ATAD3A* ile ilişkili spektrumda bulunan 53 aileden 70 hasta tanımlanmıştır. Bunlardan 12'sinde biallelik delesyon bulunmaktadır. Burada, 1p36.33 bölgesinde *ATAD3A* ve *ATAD3B* genlerini içeren homozigot delesyona sahip nadir bir olguyu ve ilişkili fenotip açısından taşıyıcılığa sahip bir aileyi bildiriyoruz.

YÖNTEM:

Olgunun ailesinden onam alındıktan sonra hastadan periferik kan örneği alınarak sitogenetik incelemeler için kültüre edildi ve moleküler incelemeler için DNA izolasyonu yapıldı. Karyotip analizinde GTG bantlama ile 400G çözünürlükte 20 metafaz plağı incelendi. Tüm Ekzom Sekanslama (WES) sonucu elde edilen sekans varyantlarının sınıflandırması American College of Medical Genetics (ACMG) kriterleriyle yapıldı. Varyantların konfirmasyonu ve parental segregasyon analizi Sanger sekanslama ile yapıldı. Olguda ve ebeveynlerinde SNP-array analizi Illumina GSACyto Infinium SNP v3.0 platformunda, 700K çözünürlükte, GRCh37(hg19) referans genomuna göre çalışıldı. Kopya sayısı değişimlerinin klinik önemi için Clingen ve ACMG önerileriyle sınıflandırma yapıldı.

SONUÇ:

6 günlük kız hasta sendromik görünüm ve kranial bulgular nedeniyle Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne konsülte edildi. Hasta 24 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak 35+6 haftalıkken fetal hareketlerde azalma ve makat prezentasyon nedeniyle C/S ile doğmuştur. Olgunun antenatal takiplerinde serebellar hipoplazi, ventrikülomegali, polihidramniyoz ve intrauterin büyüme geriliği gözlemlendi. Doğum sonrası spontan solunum ve üst ekstremiteler hareketi olmaması nedeniyle entübe olarak mekanik ventilatör desteği ile Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde takip edilmiştir. Hipotonik infant olarak değerlendirilen hastanın nöbet öyküsü yoktu. EKO'da sekundum ASD gözlemlendi. Transfontanel USG'de ventrikülomegali, grade 2 periventriküler lökomalazi ile uyumlu olarak periventriküler beyaz cevher ekojenitesinde artmış olup bu düzeyde birkaç adet milimetrik anekoik kistik oluşumlar, bilateral kaudotalamik olukta germinolitik kist, serebellum ve serebellar vermis hipoplazisi saptanmıştır. Beyin BT'de serebellumda ileri derecede atrofi, periserebellar BOS mesafelerinde artış, ventrikülomegali, bilateral serebral beyaz cevher hipodens görünüm raporlandı. Serum laktat düzeyi yüksek, BOS laktat düzeyi normaldi. Hastanın fizik muayenesinde hipotoni, düz kaşlar, sol epikantus inversus, yukarı eğimli palpebral fissürler, belirgin burun kökü, düşük yerleşimli kulaklar, ellerde metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon kontraktürleri, ayak parmaklarında organizasyon bozukluğu, bilateral çekiç parmak gözlemlendi. Hasta 1 aylıkken ex oldu. Olgunun ebeveynleri arasında derecesi bilinmeyen akrabalık öyküsü mevcuttu, ailede benzer klinik bulgulara sahip birey bulunmamaktaydı.

Hastanın karyotip analizinde 46,XX kromozom kuruluşu saptandı. Akrabalık öyküsü nedeniyle öncelikli çalışılan WES analizinde *COL18A1* geninde (NM_001379500.1) heterozigot c.836C>T (p.Pro279Leu) ve heterozigot c.1220C>T (p.Pro407Leu) varyantları saptandı. Yapılan parental Sanger sekanslama analizleri sonucunda p.Pro279Leu değişiminin paternal, p.Pro407Leu değişiminin maternal kalıtıldığı gözlemlendi ve varyantlar bileşik heterozigot olarak değerlendirildi. ACMG önerileriyle, ilgili değişimler "Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS)" olarak sınıflandırıldı. Olgunun klinik bulgularının genetik etiyopatogenezini aydınlatabilmek adına mikroarray analizi çalışıldı. Yapılan değerlendirmede 1. kromozomun kısa kolunun p36.33 bölgesinde *ATAD3B* (ekzon 14-16), *ATAD3A* (ekzon 1-2) genlerini içeren 27,125 bp'lık bir homozigot delesyon saptandı [arr[GRCh37] 1p36.33(1425512_1452636)x0]. Yapılan parental mikroarray analizleri sonucunda sağlıklı annede aynı bölgede heterozigot delesyon saptandı, sağlıklı babada herhangi bir CNV gözlemlenmedi. Ancak akrabalık olması, olguda homozigot bir

değişim görülmesi, ilgili bölgenin prob yoğunluğunun az olması ve yüksek homoloji göstermesi nedeniyle paternal bir taşıyıcılığın atlanabileceği öngörüldü.

TARTIŞMA:

Homozigot 1p36.33 delesyonu literatürde “Neonatal Letal Pontocerebellar hipoplazi, hipotoni, respiratuvar ve yetmezlik sendromu (PHRINL sendromu) (MIM#618810)” olarak nadir bir fenotiple ilişkilendirilmiştir. Bölgedeki morbid gen olan *ATAD3A*, mitokondriyal fonksiyon açısından önemli bir gen dir ve genin patojenik varyantları mitokondriyal hastalıkların klinik özellikleriyle benzer bulgulara neden olmaktadır. *ATAD3B* ve *ATAD3A* arasındaki delesyonlar, daha zayıf *ATAD3B* promotörü tarafından düzenlenen bir füzyon transkriptine neden olur ve bu nedenle *ATAD3B/ATAD3A* füzyon proteininin azalmış ekspresyonu görülür. Bu füzyon proteini fetal gelişim için yeterli olsa da neonatal dönemden sonra yaşamı sürdürmediği düşünülmektedir.⁴

ATAD3B/ATAD3A gen füzyon defektleri letal infantil vakalara yol açarken; resesif ve *de novo* dominant *ATAD3A* *missense* varyantlar serebellar disfonksiyonun daha hafif formuyla, nörolojik ve multisistemik bozukluğun geniş bir aralığıyla ilişkilidir. Bu, *ATAD3A*'daki *missense* mutasyonların, *ATAD3*'ün bir dizi fonksiyonunu kaybetmesine veya hatalı çalışmasına neden olduğunu, biallelik delesyonların yol açtığı şiddetli protein eksikliğinden ziyade daha hafif bir etki gösterdiğini düşündürmektedir.⁶

İlgili bölge paralog genler olan *ATAD3* gen kümesini içermekte olup yüksek homoloji nedeniyle bölgedeki varyantların saptanması açısından kısıtlılıklara sahiptir. Literatürde de yüksek homolojiye sahip bu bölge nedeniyle bu varyantların rutin SNP-array ve WES analizlerinde kolayca gözden kaçabileceği çeşitli vakalarda bildirilmiştir. Bu nedenle, *ATAD3* genlerindeki patojenik varyantların tespiti zordur ve ilgili fenotiplerle açıklanamayan vakalarda önceki SNP-array ve ekzom verilerinin yeniden incelenmesi gereklidir.^{6,7} Bizim olgumuzda da, ailede saptanan değişimleri doğrulamak adına delesyonun bulunduğu bölgelere özel tasarlanan primerlerle Sanger sekanslama çalışması planlandı ancak 1p36.33 bölgesinde bulunan ilgili paralog genlerin yüksek homoloji göstermesi ve CNV'nin büyüklüğü nedeniyle başarısız oldu. Bu nedenle Optik Genom Haritalama'nın moleküler tanıda zorluk yaşanan hastalar üzerindeki etkinliği gözetilerek heterozigot delesyona sahip olmasını beklediğimiz olgunun babası için Optik Genom Haritalama çalışması başlatılmış olup çalışma devam etmektedir. PHRINL sendromunun nadir görülme sıklığı ve *ATAD3A* geninin analizinin yarattığı güçlükler nedeniyle olguların yanlış tanıyla takip edilmesi olasıdır. Literatürdeki vakalar ve fonksiyonel çalışmalar arttıkça *ATAD3* gen kümesiyle ilgili fenotip-genotip korelasyonları daha çok aydınlatılacaktır. Bu bildiride *ATAD3A* ilişkili PHRINL sendromunun kompleks özelliklerine dair mevcut literatürü zenginleştirerek yeni bakış açıları sunulmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Chen, L., Li, Y., Zambidis, A. & Papadopoulos, V. *ATAD3A*: A Key Regulator of Mitochondria-Associated Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 24 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms241512511> (2023).
2. Skopkova, M. *et al.* *ATAD3A*-related pontocerebellar hypoplasia: new patients and insights into phenotypic variability. *Orphanet J Rare Dis* **18**, (2023).
3. Zhang, S. *et al.* Harel-Yoon syndrome caused by a novel variant in *ATAD3A*: A case report. *Heliyon* **10**, (2024).
4. Yanovsky-Dagan, S., Frumkin, A., Lupski, J. R. & Harel, T. CRISPR/Cas9-induced gene conversion between *ATAD3* paralogs. *Human Genetics and Genomics Advances* **3**, (2022).

5. Abdul-Raheem, J., Nikkola, E., Chen, Z. & Rohena, L. Expanding the phenotype of Harel-Yoon syndrome: A case report suggesting a genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet A* (2024) doi:10.1002/ajmg.a.63647.
6. Desai, R. *et al.* ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism. *Brain* **140**, 1595–1610 (2017).
7. Peeters-Scholte, C. M. P. C. D. *et al.* Genotype-phenotype correlation in ATAD3A deletions: Not just of scientific relevance. *Brain* vol. 140 e66 Preprint at <https://doi.org/10.1093/brain/awx239> (2017).

S-097 (ID-6301) Over Kanserinde Germline Varyant Spektrumu: Tek Merkez Deneyimi

Alper Baysal¹, Zeki Sakallı¹, Haluk Akın¹, Aslı Ece Solmaz¹

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

Dünya genelinde over kanseri kadınlarda en yaygın yedinci malign neoplazm ve sekizinci ölüm nedeni olarak görülmektedir. Çok farklı prognozlara sahip histolojik alt tipler içerir. Her histolojik grup, kemosenitiviteyi, metastazı ve hayatta kalma olasılığını etkileyen farklı moleküler yollara sahiptir. Yüksek dereceli seröz karsinom over kanserinin en yaygın ve agresif formudur ve genellikle ileri evrede teşhis edilir. Over kanserinde BRCA genleri ön planda saptanmakta olup ailesel(germline) veya edinsel(somatik) varyantlar bir çok gende saptanabilmektedir. Bu hastaların genetik incelemeleri prognozda, aile taramasında ve tedavide(poli ADP riboz polimeraz inhibitörleri gibi ilaç seçimlerinde) önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada 2021-2024 yılları arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniğine over kanseri tanısıyla başvuran hastaların herediter kansere yatkınlık paneli sonuçları incelenmiştir. 39 over kanseri hastası analiz edilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalaması 46'dır. En sık görülen over kanser alt tipi seröz kanser olup 30 hastada gözlenmiştir. Hastaların 3'ünde eşlik eden malignite saptanmış olup hepsi meme kanseridir. Ailede akrabalık 7 hastada saptanmış olup 5 hastada da ebeveynler aynı köyden köken almaktadır. Yapılan panelde 24 hastada 28 varyant saptanmıştır. Tarananan hastalarda saptanan varyantların tamamı monoalleliktir. Saptanan varyantların 5 tanesi patojenik, 2 tanesi olası patojenik, 21 tanesi önemi bilinmeyen varyanttır. Saptanan varyantların en sık gözlendiği gen BRCA1 olup 6 farklı varyant saptanmıştır. Çalışmamız Türkiye'de over kanserindeki varyant spektrumunu inceleyip varyantlar ile alt tiplerin korelasyonu değerlendirmesi ile literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: over kanseri, BRCA1, herediter

S-098 (ID-6190) Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu Olgu Sunumu

Etkin Özkan¹, Mehmet Kocabey¹, Aslıhan Hafo Kiraz², Ayfer Ülgenalp¹, Özlem Giray Bozkaya³, Ahmet Okay Çağlayan¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı

BEAULIEU-BOYCOTT-INNES SENDROMU OLGU SUNUMU Etkin Özkan, Mehmet Kocabey, Aslıhan Hafo Kiraz, Ayfer Ülgenalp, Özlem Giray Bozkaya, Ahmet Okay Çağlayan
GİRİŞ: THOC6 entelektüel yetersizlik sendromu (Beaulieu-Boycott-Innes) otozomal resesif kalıtmı zekâ geriliği dismorfik yüz özellikleri (upslanted palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, epikantal katlantı, uzun burun, diş anomalileri), mikrosefali, kardiyak ve renal anomalilerle giden nadir bir sendromdur. İlk olarak Boycott tarafından aralarında akrabalık bulunan 4 aileden 2 vaka 2010 yılında rapor edilmiş olup, ardından hastalıktan sorumlu olan THOC6 geni Innes ve Beaulieu tarafından 2013 yılında tanımlanmıştır. Literatürde bugüne kadar 19 vaka bildirimini mevcuttur. Bu gibi nadir sendromlarda vaka sayısı ve çeşitliliğinin artması ile hastalığın ve fenotipik özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve dolayısıyla doğru klinik yönetimi mümkün olacaktır. AMAÇ: Bu çalışmada; kendisinde ve kuzeninde benzer dismorfik özellikler ve majör anomaliler bulunan hastamıza genetik tanı konularak literatüre katkı sağlanması, sendroma ait yeni fenotipik özelliklerin tanımlanması ve aile taraması yapılarak sonraki gebelikler için doğru genetik danışmanlık verilmesi amaçlanmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Mikrosefali, gelişim geriliği ve hipertrofik kardiyomyopati bulgularıyla tarafımıza nörolojiden yönlendirilen hastanın anamnezinde, benzer bulguları olan 7 yaşındaki erkek kuzeninde dış merkezde WES çalışıldığı ve THOC6 geninde homozigot patojenik değişim tespit edildiği öğrenilmiştir. Olguya, annesine ve babasına THOC6 geni Sanger dizi analizi gerçekleştirilmiştir. BULGULAR: 8 yaşındaki kız çocukta, mikrosefali (-2.5 sds), gelişim geriliği, konuşma bozukluğu, testere diş görünümü, mental retardasyon ve kardiyak bulgular (HKMP, AS, AY, MY) mevcuttu. Kromozom analizi ve DiGeorge FISH analizi normal saptandı. Hedefli Sanger analizinde THOC6 geni 4. ekzonunda c.299G>A (p.Trp100*) homozigot varyantı saptandı. Güncel varyant sınıflandırmasına göre patojenik olarak değerlendirildi. SONUÇ: Toplamda 19 vaka bildirilen Beaulieu-Boycott-Innes sendromu için Türkiye'deki ilk geniş aile tanımlanmış ve fenotipik spektrum genişletilmiştir. Olgunun sistemik bulgularına yönelik tetkik ve takipleri planlanmıştır. Aile taraması genişletilerek hedefe yönelik genetik danışmanlık verilmiştir. ANAHTAR KELİMELER: Beaulieu-Boycott-Innes, THOC6, Entelektüel yetersizlik, Sanger dizileme

Anahtar Kelimeler: Beaulieu-Boycott-Innes, THOC6, Entelektüel yetersizlik, Sanger dizileme

S-099 (ID-6191) SMA Tarama Testi Sonuçları ve Bulguların Değerlendirilmesi

Elif Bulut¹, **Yağmur Küçümen Kılıcı**¹, Mehmet Kocabey¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay
Çağlayan¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

Spinal Müsküler Atrofi (SMA), motor nöronların progresif kaybına neden olan kalıtsal bir nörodejeneratif hastalıktır. Otozomal resesif bir hastalık olup, genel popülasyonda yaklaşık 1/40-60 oranında taşıyıcı bulunmaktadır. Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından, SMA Taşıyıcı Tarama Programı 27 Aralık 2021 tarihinde 81 ilde uygulanmaya başlanmıştır. SMA taşıyıcılığını belirlemek amacıyla yapılan tarama testlerinde, SMN1 geninin 7. ekzonundaki kopya sayısı değişikliklerini tespit eden moleküler genetik, genellikle real-time pcr tabanlı, yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Eylül 2023-2024 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve tarama testi sonucu SMA taşıyıcılığı şüphesi olarak sonuçlanan 30 bireyde Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) yöntemi çalışılmış ve şüpheli sonucun netleştirilmesi amaçlanmıştır. MLPA sonuçlarına göre elde edilen bulgular şu şekildedir: Üç bireyde (%10), SMN1 ve SMN2 genlerinde herhangi bir delesyon saptanmamıştır. 17 bireyde (%57), SMN1 geninde heterozigot delesyon tespit edilmiştir. Dört bireyde (%13), SMN2 geninde heterozigot delesyon saptanmıştır. Altı bireyde (%20), hem SMN1 hem de SMN2 genlerinde heterozigot delesyon tespit edilmiştir. Bulgular, genetik tarama testlerinin bireylerin genetik risk profillerini belirlemede kritik bir araç olduğunu fakat şüpheli sonuçların olgularda gereksiz anksiyete başta olmak üzere istenmedik yan etkilere yol açabildiğini göstermektedir. SMA tarama testleri, hastalığın taşıyıcılığını tespit etmede etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Tarama sonuçlarının detaylı analizi, bireylere yönelik genetik danışmanlığın gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spinal Müsküler Atrofi, MLPA, Tarama

S-101 (ID-6197) Clinical And Molecular Characteristics of Two Patients With Ultra Rare Noonan Syndrome-Like Disorder With Loose Anagen Hair-2

Müberra Dağlar¹, Onur Hanoğlu ¹, Bilgen Bilge Geçkinli ¹, Zeynep Münteha Başer ¹
1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

INTRODUCTION: Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair-2 (OMIM: 617506) (NSLH2) is an ultra rare autosomal dominant disorder characterized by facial anomalies suggestive of Noonan syndrome, loose anagen hair, short stature, distinctive skin features, neurological developmental delay and cardiovascular malformations. The incidence of NSLH2 is estimated to be less than 1 in 1,000,000 births and is caused by pathogenic variations in the PPP1CB gene, which is a component of the RAS/MAPK pathway. Here, we report two molecularly confirmed cases of NSLH2 with clinical findings. Method: The indexes were evaluated through detailed anamnesis, pedigree analysis, physical examination, laboratory and imaging methods. After DNA isolation from the patient's peripheral blood, the exon and exon-intron boundary regions of the genes associated with rasopathies were analyzed via next generation sequencing (NGS). Result: Our first case was a 12-year-old girl referred to us due to short stature. She was born with macrocephaly and had left ventricular hypertrophy, slow hair growth, and dysmorphic facial features resembling Noonan syndrome. Molecular genetic analysis revealed a previously reported heterozygous c.146C>G (p.Pro49Arg) pathogenic variant in the PPP1CB gene. The second case was a 31-year-old woman referred to us with malocclusion of the teeth. She was 146 cm (< -2 SDS) tall and had experienced delays in both talking and walking. She also exhibited delayed wound healing and freckling on her body. Molecular genetic analysis revealed a heterozygous c.548A>C (p.Glu183Ala) pathogenic variant in the PPP1CB gene, which had also been previously reported. Conclusion: Here, we report two cases of ultra rare NSHL2. NSHL2 is a rare form of Noonan-related diseases, and molecular genetic diagnosis is essential for providing appropriate genetic counseling. More studies are required to elucidate phenotypic variations and the relative frequency of the recurrent p.Pro49Arg.

Keywords: Ultra Rare Noonan Syndrome-like Disorder with Loose Anagen Hair-2

S-102 (ID-6200) Vaka Serisi: Glass Sendromlu 3 Vaka Sunumu

Sümevra Oğuz¹, Pınar Zengin Akkuş², Emek Uyur³, Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu³

1 Zeynep Kamil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

2 Zeynep Kamil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı

3 Zeynep Kamil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Glass sendromu (OMIM #612313), değişken derecede zihinsel yetersizlik, aşağı eğilimli palpebral aralıklar, yarık damak, anormal dişler, mikrognati gibi dismorfik bulgular ile karakterize bir SATB2-ilişkili sendromdur. Nöbet, eklem laksitesi, araknodaktili ve mutlu tavır gibi ek bulgular eşlik edebilir. Etiyolojiden 2q32q33 bölgesinin SATB2 genini içeren interstisyel delesyonları veya de novo SATB2 mutasyonları sorumludur. SATB2 geni, genomik nükleer matris bağlanma bölgelerine spesifik olarak bağlanan ve transkripsiyon düzenlemesine ve kromatin yeniden modellenmesine katılan bir nükleer matris DNA bağlayıcı proteini kodlamaktadır. Bu çalışmada üç farklı aileden SATB2 mutasyonu saptanan üç birey sunulmuştur. İki hastada saptanan mutasyonlar (c.343C>T, p.(Gln115*) ve c.1166G>A, p.(Arg389His)) literatürde daha önce bildirilmiş olup bir hastada saptanan mutasyon (c.700+1G>A) literatürde daha önce bildirilmemiştir. Üç hastanın da kliniğimize başvuru nedeni konuşmada gerilik/konuşamama olup üçünün de ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktadır. Başvuru yaşları 2, 4 ve 10 olan hastaların üçünde de konuşma alanında belirgin gerilik olmak üzere gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik ve sendromun tarif edilen dismorfik özellikleri gözlenmiştir. Sendromun sık bulgularından olan yarık damak ise bir hastada bulunmaktadır. SATB2, sendromik zihinsel yetersizliğin sık nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (~%0.3, Deciphering Developmental Disorders). Tanınabilir bir sendrom olması ve nispeten sık saptanması nedeniyle özellikle dental ve palatal bulguları olan zihinsel yetersizlik olgularında akılda tutulmalıdır. Genotip-fenotip çalışmalarında moleküler düzeyde özellikle missense varyantların protein fonksiyonuna yönelik farklı sonuçları olduğu gösterilmiştir. Fakat klinik bulgular açısından missense mutasyonlara sahip bireylerin fonksiyon kaybına yol açan (truncated) mutasyonlara sahip bireylerden ayırt edilebilir klinik bulgularının olmadığı belirlenmiştir. Moleküler testlerin yaygınlaşması ve bildirilen hastaların artmasıyla SATB2-ilişkili sendrom patogenezi ve genotip-fenotip ilişkisi daha iyi anlaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: SATB2, konuşamama, zihinsel yetersizlik, yarık damak

S-103 (ID-6201) Novel EFTUD2 Mutations Cause Mandibulofacial Dysostosis

Sultan Buse Türk¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan¹, İrem Kalay², Pelin Ercoşkun¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

BACKGROUND Mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida Type (MFDGA; OMIM#610536) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in EFTUD2 (elongation factor Tu GTP binding domain containing 2). Mandibulofacial dysostosis is characterized by significant developmental and speech delays, microcephaly, midface, malar, and maxillary hypoplasia, microtia, dysplastic ears, and preauricular skin tags, all resulting from malformations of the first and second branchial arches. Here we are reporting a patient with a novel mutation in EFTUD2. **MATERIAL AND METHODS** Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples of the proband and his parents according to standard methods using the QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen; Germany). Chromosome analysis and microarray results were normal. Whole exome sequencing (WES) was performed Twist® Human Comprehensive Exome Kit to identify the causative variants, which were confirmed by Sanger sequencing. **RESULTS** The patient presented with facial asymmetry, bilateral coanal atresia, microretrognathia, outer ear malformation, atrial septal defect (4 mm), and sacral dimple. A novel insertion mutation (c.215_216insT: p.Tyr73Valfs*4) in EFTUD2 was identified as the likely cause of the disease. After that family segregation analysis was planned using Sanger sequencing. The index patient was confirmed to be in a heterozygous state, while the parents were found to be normal. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015 guidelines, this variant was classified as pathogenic. (PM2, PVS1, PM6). **CONCLUSION** A patient with craniofacial anomalies was evaluated by a multidisciplinary team. Whole-exome sequencing identified a novel pathogenic variant in EFTUD2 associated with MFDGA. Our results demonstrate that WES is effective for detecting pathogenic mutations, particularly in rare diseases. Early genetic diagnosis aids in managing cranial malformations and detecting associated comorbidities, which can benefit from early interventions, including oromaxillofacial surgery, plastic surgery, dental/orthodontic evaluations, hearing aids, and speech-language therapy. It also facilitates genetic counseling and prenatal diagnosis.

Keywords: Keywords: EFTUD2; Mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida Type; MFDGA; microcephaly; whole-exome sequencing

S-104 (ID-6203) Mikroarray Testi İçin Yönlendirilen Hastaların Analiz Sonuçları ve Klinik Özelliklerinin Literatür Eşliğinde Tartışılması

Duygu Gamze Aracı¹, Ercan Mihçı², Özden Altıok Clark³, Banu Nur², Aslı Toylu³, Mustafa Gökhan Ertosun³, Sibel Berker Karüzüm⁴, Sezin Yakut Uzuner⁴, Ayşe Esra Manguoğlu⁴,
Taner Durak¹

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

4 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Bilişsel gerilik ve/veya konjenital anomaliler, toplumda nadir görülmelerine rağmen geniş etiyolojik spektruma sahip bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Mikroarray tetkiki ile intersitisyel bölgelerde bulunan küçük delesyon ve duplikasyonların saptanmasına olanak sağlayarak bu hasta grubunun %15-20'sine tanı verilebilmektedir. Bu çalışmada, retrospektif olarak tek merkeze mikroarray testi için yönlendirilen toplamda 51 olgunun analiz sonuçları ve klinik özellikleri literatür eşliğinde incelendi. Gereç ve Yöntem: Ocak 2022- Eylül 2023 tarihleri arasında mikroarray tetkiki için yönlendirilen toplam 279 olgudan araştırma kriterlerini karşılayan 51 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik polikliniklerinde değerlendirilmiştir. Periferik kan hücrelerinden elde edilen genomik DNA'ları SNP array yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bulgular: Olguların 30'u (%58,8) kız ve 21'i (%41,2) erkek olarak belirlenmiştir. Toplam 51 olgudan 21'i (%41,1) epilepsi öyküsüne sahipti. Olguların 21'inde (%41,1) mikrosefali mevcuttu. Olguların 35'inde (%68,6) bedensel, dil, bilişsel, sosyal ve duygusal becerilerden en az birinde gelişme geriliği mevcuttu. Anöploidi tespit edilen bir olgu dışında, toplam 50 olguda 56 CNV bulunmuş olup, bunların 43'ü (%76.7) patojenik, 4'ü (%7.1) olasılıkla patojenik ve 9'u (%16) klinik önemi belirsiz (VUS) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki tanı oranı %15.4 olarak saptanmıştır. Olgular arasında en sık görülen üç varyant şu şekildedir: 1p36 delesyonu (n=4), 15q11.2 delesyonu (n=3) ve 22q11.2 duplikasyonu (n=3). Olguların 18'ine (%35,2) ebeveyn taraması yapılmış olup, bu gruptaki 11 olgunun (%61.1) anomalilerinin de novo olduğu belirlenmiştir. Sonuç: Çalışmamızdaki mikroarray analiz sonuçları, CNV'lerin genetik hastalıkların tanısı ve yönetiminde önemli bir rol oynadığını bir kez daha vurgulamıştır. Olguların büyük bir kısmında, klinik özellikler ile literatürde bildirilmiş fenotipler büyük ölçüde örtüşmüştür. Ayrıca, çalışma sırasında çok sayıda olguda saptanan oldukça nadir bildirilmiş değişiklikler irdelenerek literatüre katkı sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kopya sayısı değişikliği, mikroarray analizi, SNP array, bilişsel gerilik

S-105 (ID-6204) Juvenile Hyaline Fibromatosis Syndrome: A Novel Variant in the ANTXR2 Gene Causing Severe Phenotype

Ilayda Akyon¹, Ozgenur Ozen¹, Mustafa Dogan¹, Alper Gezdirici¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hyaline fibromatosis syndrome (HFS) is autosomal recessive disorder caused by mutation in ANTXR2 gene which occurs early in the growth phase and characterized by papular and nodular skin lesions, gingival hyperplasia, joint contractures and bone involvement in variable degrees. HFS is divided into two as juvenile HFS(JHF) and infantile HFS(IHF) according to age of onset of the disease, life expectancy and clinical symptoms. Although the clinical and histological findings of IHF and JHF are similar, IHF begins at an earlier age. IHF progresses with more serious clinical findings and also the life expectancy is shorter. JHF, on the other hand, starts at a later age, the clinical findings are milder and the life expectancy is longer. IHF can result in serious infections, protein loss, and early death. In this article, we present a 3-year-old Syrian male patient born from consanguineous marriage with HFS together with detailed clinical and genetic profile and we think that the clinical characteristics and the effect of the (c.830G>A) (p.Ser379Tyr) variant will facilitate our understanding of ANTXR2 gene in HFS pathogenesis.

Keywords: Key words: Gingival hypertrophy, joint contractures, subcutaneous nodules, and numerous papules on his face, ears, and nose.

S-106 (ID-6206) Maternal İnversona Bağlı 1q31.1-q32.1 Duplikasyonu: Fenotip Bulgular Eşliğinde Genetik Etkilerinin Anlaşılması

Ekin Cemre Bayram Tokac¹, Elif Kubar¹, Fatma Uğuzdoğan¹, Erhan Parıltay¹, Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Parsiyel 1q trizomisi, 1. kromozomun belirli bir kısmında fazladan genetik materyal bulunmasıyla ortaya çıkan nadir bir genetik bozukluktur. Klinik semptomlar genellikle kısa boy, dismorfik yüz özellikleri ve entelektüel yetersizlikten oluşmaktadır. Literatürde en sık bildirilen vakalar 1q41-qter bölgesindeki duplikasyonlardır. Bu olguda, genetik incelemeler sonucunda 1q31.1-q32.1 kromozomal bölgesinde maternal inversona bağlı bir duplikasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada, söz konusu kromozomal anomali ve hastanın fenotipik bulguları ışığında genetik etkiler değerlendirilecektir. Gereç ve Yöntem: Hastadan alınan bilgilendirilmiş onam doğrultusunda karyotip ve mikroarray analizleri gerçekleştirildi. Karyotip analizi sonucu, hastanın 46,XX,inv(1)(q21q32),dup(1)(q31.1q32.1) karyotipine sahip olduğu saptandı. Mikroarray sonucunda ise 1q31.1-q32.1 bölgeleri arasında yaklaşık 16.6 Mb'lık bir genetik kazanç tespit edildi. Aynı zamanda hastanın kız kardeşi ve anne babası üzerinde de karyotip analizi yapıldı. Anne ve kız kardeşin karyotip analizlerinde 46,XX,inv(1)(q21q32) bulundu, baba ise normal bir karyotipe (46,XY) sahipti. Sonuç ve Tartışma: 43 yaşındaki kadın hasta, atipik cilt lezyonları ve malignite öyküsü ile tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede kısa boy, hafif entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz yapısı, cilt kuruluğu, hiperpigmentasyon, maküler ve eritemli plaklar tespit edildi. Hastanın geçmiş tıbbi öyküsünde erken doğum, difüz büyük B hücreli lenfoma (2021) ve psöriyazis yer almaktaydı. Hastanın klinik bulguları, literatürde daha önce bildirilen 1q kolundaki parsiyel duplikasyon sendromu vakalarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak, yapılan literatür taraması sonucunda 1q31.1-q32.1 bölgesindeki duplikasyonun daha önce raporlanmadığı görülmüştür. Bu bölgeyi içeren farklı duplikasyon vakalarında ağır entelektüel yetersizlik, epilepsi ve ürogenital bozukluklar gibi ciddi klinik semptomlar gözlenmiş, vakalar genellikle pediatrik yaş grubunda bildirilmiştir. Buna karşın, hastamızda bu tür ağır klinik belirtilerin bulunmaması, 1q31.1-q32.1 duplikasyonunun daha geniş duplikasyonlara kıyasla daha hafif seyrebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hastamızdaki hematolojik malignite bulguları, bu hasta grubunda ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek klinik komplikasyonların derinlemesine incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, 1q31.1-q32.1 duplikasyonunun uzun vadeli etkilerinin ve ilişkili sağlık sorunlarının daha kapsamlı bir şekilde araştırılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel 1q duplikasyonu, Mikroarray, Karyotip, İnverson 1q

S-107 (ID-6207) Türkiye'deki Taşıyıcılık Oranlarının WES Verileri ile Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Merve Berfin Aktan Karaca¹, Mehmet Kocabay¹, Semra Gürsoy¹, Ayfer Ülgenalp¹, Ahmet Okay Çağlayan¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ: Taşıyıcı tarama testleri, risk altındaki çiftleri belirlemek ve monogenik hastalıkların ortaya çıkmasına önlemek için etkili bir yöntemdir. Geçmişte bu testler genellikle yüksek riskli popülasyonlarda belirli hastalıklar için önerilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, taramanın etnik köken ayrımı yapılmadan tüm bireylere sunulmasının, risk altındaki çiftleri daha etkili belirlediğini ortaya koymaktadır. Amerikan Tıbbi Genetik Derneği (ACMG), gebelik planlayan tüm olgulara taşıyıcılık frekansı $1 > 200$ 'den büyük 113 gen için tarama önermektedir. Bu çalışmanın amacı, merkezimizce herhangi bir sebeple WES yapılan hastaların verileri üzerinden Türkiye'deki taşıyıcılık oranları hakkında bilgi sağlamak ve Türkiye'ye uygun olan genişletilmiş bir taşıyıcılık panelinin belirlenmesi için yol göstermektir. **GEREÇ-YÖNTEM:** 2018-2024 yılları arasında çeşitli ön tanılarla Whole Exome Sequencing (WES) uygulanmış 206 hastanın verisinde insidental olarak saptanan, klinik ile ilişkisiz, otozomal resesif ve/veya X'e bağlı hastalıklara ilişkin taşıyıcılık durumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** Hastaların %81'inde (167) en az bir genetik hastalığa dair taşıyıcılık saptandı. Güncel kılavuzda yer alan 113 gen açısından veriler analiz edildiğinde ise olguların %31'inde (64) taşıyıcılık durumu tespit edildi. Varyant dağılımı incelendiğinde ise taşıyıcılık frekansı en yüksek olan genler sırasıyla PAH %5,3 (11), BTD %4,3 (9), CFTR %3,8 (8), GJB2 %2,9 (6), PRF1 %1,9 (4), MCC2 %1,4 (3), DHCR7 %1,4 (3) genleri olarak tespit edildi. **SONUÇ:** Çalışmaya dahil edilen 206 hastanın verileri doğrultusunda, otozomal resesif ve X'e bağlı hastalıklar için toplumumuzda beklenen taşıyıcılık oranları belirlenmiş ve hastalık profili ortaya konulmuştur. Ancak hastalar arasındaki olası akrabalık ilişkilerinin ekarte edilememesi ve çalışmanın randomize toplum taraması olmaması, bulguların genellenmesi açısından kısıtlılık oluşturmaktadır. Ülkemizin farklı bölgelerinden geniş vaka serilerinin verileri ile birlikte değerlendirilecek sonuçlar eşliğinde ulusal tarama programımızın koruyucu hekimlik ilkeleri esas alınarak genişletilmesi yakın gelecekte mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: WES, TAŞIYICILIK TARAMASI, ACMG, MONOGENİK

S-108 (ID-6208) Biallelik SMPD4 Gen Mutasyonunun Sebep Olduğu Otizm Spektrum Bozukluğu ve Entellektüel Yetersizlik: Nadir Varyant ve Nadir Fenotip

Gül Ünsel Bolat¹, **Dilan Genç Akdağ**², Hilmi Bolat³

1 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

3 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Sfingomiyelin fosfodiesteraz 4 (SMPD4), Mg²⁺-bağımlı nötr sfingomiyelinaz ailesinin bir üyesi olan nötr sfingomiyelinaz-3'ü (nSMase3) kodlar. ER ve dış nükleer zarf (NE) zarlarına yerleşir. Nötr sfingomiyelinazlar, sfingomiyelin'i seramid ve fosforilkoline dönüştürerek zar lipid homeostazını etkiler. nSMase3'ün tümör nekroz faktörü (TNF) tarafından aktive edildiği ve muhtemelen hücre stresi kaynaklı büyüme durması ve apoptozda rol oynadığı düşünülmektedir. Son araştırmalar, biallelik SMPD4 varyantlarının mikrosefali, artrogripozis ve yapısal beyin anomalileri, yüz dismorfizmi, hipomiyelinizasyon, ince korpus kallozum ile karakterize nörogelişimsel bozukluklara neden olduğunu bildirmiştir. İskelet anormallikleri, konjenital kalp defektleri, diabetes mellitus, serebellar veya beyin sapı hipoplazisi, şiddetli ensefalopati, intrauterin büyüme geriliği ve yenidoğan solunum sıkıntısı dahil olmak üzere çeşitli ek fenotipler gösterirler ve genellikle erken yaşta ölümle sonuçlanırlar. Literatürde kliniğe bildirilen olgular bizim hastamız da dahil olmak üzere 24 akraba olmayan aileden 37 vaka bildirilmiştir. Hastamızda ağır gelişimsel gerilik, dismorfik yüz bulguları, epilepsi, artrogripozis, mikrosefali, konuşmanın olmaması kliniği mevcut olup tanımlanan diğer hastalar ile benzer özellikler göstermektedir. Ancak otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, yarı damak dudak kliniği diğer tanımlanan vakalardan farklılık göstermektedir. Bilinen insülin bağımlı diyabet, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı, kas hipotonisi ve ya hipertoni , kardiyak anomali kliniği olgumuzda mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda bildirilen az sayıda SMPD4 geni missense varyantı taşıyan olgu bulunmaktadır. Bu olguların diğer varyantları taşıyan olgulara göre daha uzun yaşama eğilimi ve nispeten hafif fenotipler gösterdiği saptanmıştır. Hastamızda da heterozigot missense varyant saptanması ve literatürdeki olgulara göre nispeten uzun yaşam ömrü bu bulguları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Biallelik SMPD4 Gen Mutasyonu Otizm Spektrum Bozukluğu ve Entellektüel Yetersizlik

S-109 (ID-6209) Kanalopatinin Nadir Fenotipi: Bialelik KCNQ1 Mutasyonunda Aritmi ve Normal İşitme Birlikteliği

İrem Hartuç Cevik¹, Timur Tuncalı¹, Mert Altıntaş², Mehmet Mustafa Yılmaz², Mehmet Gökhan Ramoğlu³, Miraç Yıldırım³

1 Ankara Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

Uzun QT Sendromu; elektrokardiyogramda uzamış QT aralığı, ventriküler aritmiler, senkop ve ani ölümle karakterize olup KCNQ1 geni mutasyonları, uzun QT sendromlarının en yaygın alt tipini oluşturmaktadır. KCNQ1 geni voltaj kapılı potasyum kanalı KCNQ1'i kodlar; duyma ve kardiyak fonksiyonlar için gerekli iyon dengesini düzenler. KCNQ genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları konjenital uzun QT1 sendromuna neden olur. KCNQ1 genindeki monoalelik fonksiyon kaybı mutasyonları, Romano-Ward Sendromu sendromuna yol açarken, bialelik mutasyonlar sağlıklıyla ilişkili Jervell ve Lange-Nielsen sendromuna (JLNS) yol açar. Burada Uzun QT Sendromu etiyojisine yönelik yaptığımız moleküler genetik inceleme sonucu homozigot KCNQ1 mutasyonu saptanan ve işitmesi normal olan bir olguyu sunuyoruz. İki yaşında bir senkop yaşayan olgu bir süre epilepsi tanısı ile izlendikten sonra; kranial görüntüleme ve elektriksel aktivite sonuçlarının epilepsi uyumlu olmaması üzerine uzun QT sendromu tanısı almıştır. Olguda işitme kaybı olmayıp yapılan ölçüm sonuçları normaldir. Uzun QT sendromu etiyojisine yönelik yapılan genetik incelemede hastada homozigot KCNQ1 (NM_000218.3:c.532G>A,p.A178T) mutasyonu saptanmıştır. Ailede aynı varyantın heterozigot olarak saptandığı bireyler de aritmi riski nedeniyle kardiyoloji takibine alınmıştır. JLNS'na sağrlık sıklıkla eşlik etse de işitme kaybı olmayan olgular da nadiren bildirilmektedir. Bu olgular incelendiğinde fenotipteki bu farklılığı açıklayacak ortak bir genotipik neden ortaya konamamıştır. JLNS'da ekspresyon farklılığı olarak yorumlanmıştır. Olgumuz; bialelik mutasyonu ve normal işitmenin nadir birlikteliğinin hatırlanması için önemlidir. İşitmenin normal olmasında az miktarda normal potasyum akışını sağlayabilen 'kalıntı' KCNQ1 fonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Ancak hasta gruplarında yapılacak ileri fonksiyonel çalışmalara gereklilik vardır. Ayrıca; olguların uzun QT sendromu tanısı almadan önce sıklıkla epilepsi olarak değerlendirildiği görülmektedir. Anti-epileptiklerden fayda görmeyen ve eforla tetiklenen nöbet öyküsü olan olgularda aritminin akılda tutulması önemlidir. Son olarak JLNS'lu olguların ailelerinde risk altındaki tüm bireyler değerlendirilmeli; bialelik mutasyon taşıyanların yanı sıra heterozigot bireylerin uzun QT sendromu riski nedeniyle takipte olmaları sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: aritmi, uzun qt sendromu, epilepsi, jervell ve lange nielsen sendromu

S-110 (ID-6219) NEDDFL Sendromuna Yol Açan BPTF Geninde Yeni Bir Varyant: Olgu Sunumu

Leyla Rezan Aydın¹, Gökhan Ozan Çetin¹, Kadri Karaer¹
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Dismorfik Yüz ve Distal Ekstremitte Anomalilerinin eşlik ettiği Nörogelişimsel Bozukluk (NEDDFL)(OMIM #617755) ilk olarak 2017’de tanımlanan, 17q24.2 kromozom bölgesindeki BPTF geninin haployetmezliğinden kaynaklanan nadir bir sendromdur. Genellikle de novo meydana gelen heterozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Otozomal dominant kalıtılan bu sendrom, esas olarak gelişimsel gecikme/zihinsel yetersizlik, konuşmada gecikme, doğum sonrası mikrosefali ve dismorfik özellikler ile tanımlanır. Dismorfik yüz özellikleri arasında değişiklikler olmakla beraber burun ve göz anomalileri bu sendromda en dikkat çeken bulgulardır. Sindaktili, sandal gap anomalisi de yine sendromun distal ekstremitte anomalilerinden sık görülenlerdir. OLGU: 14 yaşında erkek hasta öfke nöbetleri + MR + dismorfik görünüm nedeniyle dış merkez çocuk nörolojiden bölümümüze yönlendirilmiş. Anne ve babası arasında akrabalık bulunmayan hastanın annesine benzer fenotipte olduğu ve annenin de MR ? olduğu gözlemlendi. Hastanın kardeşi ve ailede benzer özellikte başka birey belirtilmedi. Fizik muayenede; progeroid görünüm, uzun üçgen yüz, periorbital ödem, belirgin burun kökü ve kemeri, gaga burun, kalın kolumella, kısa filtrum, ince üst dudak, aşağı eğimli ağız kommisuraları, sivri çene, ellerde bilateral proksimal interfalangeal eklemlerde belirginlik ve ayaklarda bilateral başparmak kalınlığı saptandı. Zayıf ve ciddi boy kısalığı(132 cm SDS: -4) saptanan hastanın içe kapanıklığı ve hafif MR olduğu gözlemlendi. Öfke nöbetleri ve etrafa zarar vermesi nedeniyle Risperdal kullandığı ve daha önce epilepsi nedeniyle 1 yıl boyunca tedavi aldığı ancak nöbetleri tekrarlamadığı için ilacın kesildiği öğrenildi. 2009 yılında tekrar genetik bölümüne başvurusu olan ve o dönemde yapılan karyotip analizinde; 46, XY normal karyotip saptanan hastaya CES planlandı. CES sonucunda BPTF geni Ekzon 11’de heterozigot stop kodon oluşturan c.3458dupC(p.S1154*) varyantı saptandı. SONUÇ: Klinik ekzom dizileme(CES) ve tüm ekzom dizileme(WES) gibi yeni tetkiklerin güncel kullanımlarının artmasıyla son birkaç yılda NEDDFL gibi nadir hastalıkların tanısı daha da olası hale gelmiştir. Günümüze kadar NEDDFL sendromuna sahip toplamda 49 vaka bildirilmiş olup, yeni bir varyanta sahip hastamızı içeren bu çalışmayla literatüre 50. vakayı eklemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: NEDDFL sendromu, BPTF, novel varyant

S-111 (ID-6215) Multilokus Kalıtsal Kanser Sendromu Hastalarında Germline Mutasyon Kombinasyonları: Olgu Serisi

Tuğba Afşin Erdoğan¹, Naz Güleray Lafcı¹, Ceren Damla Durmaz Özdiñç¹
1 Hacettepe Üniversitesi

Kalıtsal kanser sendromları, tüm kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır ve bu sendromların klinik bulguları, sorumlu genetik varyantlara bağılı olarak değişiklik göstermektedir. Son yıllarda, bu sendromların değerlendirilmesi amacıyla yapılan kapsamlı gen panellerinin kullanımının artmasıyla birlikte, birden fazla gende germline mutasyon taşıyan hasta sayısı da artmaktadır. Kalıtsal kanser sendromu ile ilişkili birden fazla gende mutasyonun saptandığı durum, Multilokus Kalıtsal Kanser Sendromu (Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome; MINAS) olarak adlandırılmaktadır. Son çalışmalar, MINAS sıklığının yaklaşık %0.1-2 arasında olduğunu bildirmektedir. Ancak, bu hastalarda farklı germline mutasyon kombinasyonlarının fenotipik etkileri ve klinik yansımaları hakkında bilgiler halen sınırlıdır. Bu çalışmada, çeşitli endikasyonlarla herediter kanser paneli yapılıp MINAS tespit edilen sekiz hastanın klinik ve genetik özellikleri sunulmaktadır. Hastaların yedisi kadın, biri erkek olup, tanı yaşları 5 ile 60 yaş aralığındaydı. Başvuru nedeni yedi hastada primer kanser tanısı iken bir olguda nörofibromatozis kliniğiydi. Hastaların dördü meme kanseri, biri endometrium kanseri ve iki hasta multiple primer kanser tanısı ile takipliydi. Kohortun en genç hastası olan 5 yaşındaki olguda santral sinir sistemi tümörü, mediastinal lenfoma ve multiple café-au-lait lekeleri mevcuttu. Yapılan genetik analiz sonucunda MLH1 geninde homozigot ve CDKN2A geninde heterozigot mutasyonlar eş zamanlı saptanmış olup hasta CMMRD (Constitutional Mismatch Repair Deficiency) tanısı aldı. Bilateral meme kanseri, endometrium ve akciğer kanseri olan bir hastada BRCA1 ve TP53 mutasyonları saptandı. Diğer altı hastada ise BRCA2/POLE, BRCA2/CHEK2, NF1/CHEK2, PTEN/CHEK2, RAD51D/PMS2 ve MSH6/PALB2 kombinasyonlarında mutasyonlar saptanmış olup bu saptanan mutasyonların üçü novel idi. Bu çalışma, literatürde MINAS vakaların sayısının oldukça sınırlı olması ve sunulan bu kohortun çeşitli yaş aralıklarında, farklı tümör tanıları olan sekiz farklı hasta içermesi nedeniyle literatüre katkı sağlaması açısından önemlidir. Literatürde MINAS vakalarının sayısının artırılarak uzun dönem izlemlerinin detaylandırılması; mutasyon kombinasyonlarının aditif bir etkiyle daha ağır bir fenotipe yol açıp açmadığının anlaşılması, hastaların doğru klinik takibinin yapılması ve genetik danışmanlığının yönlendirilmesi açısından katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Herediter Kanser Sendromu, MINAS, CMMRD

**S-112 (ID-6216) Diagnosing PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum Syndromes:
Molecular Testing Insights From 15 Patients**

Ece Çepni¹, Hülya Kayserili²

1 Institute Of Health Sciences, Koç University, Istanbul, Turkey

2 Department Of Medical Genetics, Koç University School Of Medicine (Kusom), Istanbul,
Turkey

Introduction: PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) syndromes encompass a group of rare disorders characterized by asymmetric and disproportionate tissue growth due to postzygotic mutations in the PIK3CA gene. These syndromes exhibit considerable clinical heterogeneity, ranging from localized overgrowth to complex, multisystem involvement. Identifying these mutations is essential for diagnosis, prognosis, and therapeutic targeting with PI3K inhibitors. Here, we share our experience with 15 PROS patients; providing valuable data on testing indications, diagnostic yield, and the spectrum of pathogenic mutations. We aimed to investigate the distribution of PIK3CA mutations across different tissues and further assess the utility of circulating cell-free DNA (ccfDNA) from blood plasma as a non-invasive diagnostic tool in patients with PROS. **Methods:** 15 patients clinically diagnosed with PROS were included in this study. Clinical diagnoses included MCAP, CLOVES, KTW, FAO and isolated tissue dysplasia-overgrowth phenotypes. Genetic testing was performed on at least two samples: buccal swab/saliva, blood plasma and/or affected tissue. Hotspot PIK3CA mutations were screened by real-time PCR. In addition, targeted NGS and/or WES analysis were performed in available patients. **Conclusion:** Accurate and reliable molecular testing is crucial for providing a definitive diagnosis and enabling effective therapy/treatment to enhance clinical outcomes and patient care. Tissue samples remain the gold standard for mutation detection; however, non-invasive sampling methods, such as buccal swab/saliva and ccfDNA from plasma, may provide valuable alternatives, especially in cases where tissue biopsy is not feasible. This study provides insights into sampling and testing strategies for accurately detecting PIK3CA mutations in PROS patients. We will further discuss how to manage negative results, and delve into therapy and treatment options.

Keywords: PIK3CA gene; PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS); segmental overgrowth; somatic mosaicism

S-113 (ID-6217) A Rare Cause of Congenital Nystagmus: A Case of Isolated Foveal Hypoplasia With an Intronic Variant of SLC38A8

Özgenur Özen¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan¹, Lale Yılmaz Çelik¹

¹ İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Background: Foveal hypoplasia (FH) is a congenital disorder characterised by incomplete development of the fovea and frequently observed in individuals with albinism and concomitant ocular anomalies, including aniridia, microphthalmia, and achromatopsia. Isolated foveal hypoplasia is a rare condition. Foveal Hypoplasia 2 (FVH2) is a genetically determined disorder which may present in isolation or in conjunction with optic nerve misrouting and anterior segment malformations, resulting in impaired visual acuity, and other associated ophthalmic abnormalities. FVH2, inherited in an autosomal recessive pattern, is caused by mutations in the SLC38A8 located on chromosome 16q23.3. Case presentation: We present a case report of a 4 years old male patient who has rotatory nystagmus and myopia. The patient's symptoms has started in infancy. Similar findings were also presented in one of the patient's siblings. DNA was obtained from peripheral blood samples of patient and his family members. Clinical exome sequencing (CES) analysis was conducted to elucidate the underlying molecular etiology of the patient's symptoms. After this investigation, the variant that found from CES was screened from patient's family using the Sanger analysis. Results and conclusion: In this report, a novel homozygous SLC38A8 variant [c.388+5G>T] was identified in patient with rotatory nystagmus and myopia. The variant was also identified as homozygous in the segregation analysis. This study shows new evidence regarding the pathogenesis of SLC38A8 in FVH2 and highlights the importance of molecular diagnosis in patients whose phenotype overlaps with other inherited eye diseases to aid genetic counselling, clinical prognosis and family planning.

Keywords: Foveal Hypoplasia II, FVH2, SLC38A8, Infantile Nystagmus, Myopia

S-114 (ID-6306) Novel FOXE3 Varyantı Saptanan Anterior Segment Disgenezi Ailesi

Fevziye Burcu Topçu¹, Özge Güngör¹, Bilgesu Ak¹, Asude Durmaz¹, Ayça Aykut¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Gözün anterior segment disgenezileri fenotipik olarak değişiklik gösteren, kornea iris, lens trabaküler ağ ve Schlem kanalları disgenezilerinin görülebildiği heterojen bir grup hastalıktır. FOXE2, PXDN, CYP1B, PITX2, FOXC1, PITX3, PAX6, CPAMD8 şu ana kadar tanımlanan etiyolojide rol oynayan genlerdir. 29 yaşında kadın, çocukluğunda tanı aldığı anterior segment disgenezisi nedeni ile görme engelli göz hastalıkları tarafından Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'na yönlendirildi. Anne babası 1. derece kuzen olan olan hasta klinik ekzon paneline alındı. Yapılan incelemede FOXE3 geninde ACMG kriterlerine göre klinik olarak önemi bilinmeyen veri tabanlarında daha önce tanımlanmamış c.499 T>C (p.Phe167Leu) varyantı homozigot olarak saptandı. Aile üyeleri segregasyon için çağırıldı. Hasta teste alındıktan sonra doğan yeğeninde anterior segment disgenezisi tespit edilmesi üzerine yeğen, kız kardeş ve eşi segregasyona alındı. Yapılan analizler neticesinde aynı varyant hasta olan yeğende homozigot, kız kardeş ve eşinde ise heterozigot olarak tespit edildi. Edinilen bilgiler ışığında varyant olası patojenik olarak değerlendirildi. Aileye genetik danışmanlık verildi.

Anahtar Kelimeler: anterior, segment, dizgenezi, FOXE3

S-115 (ID-6222) Philadelphia Kromozomu Negatif Kronik Myeloproliferatif Neoplazmlarda Mutasyon Profili

Betül Kesrikliođlu¹, Biray Ertürk², Esra Arslan Ateş¹

1 Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Tıbbi Genetik Abd

2 Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik

Philadelphia kromozomu negatif myeloproliferatif neoplazmlar (Phi-N-MPN) olan polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer myelofibrozis (PMF) patogeneğinde farklı mutasyonlar rol oynayabilmektedir. Bu mutasyonların belirlenmesi Phi-N-MPN olgularının ayırıcı tanısı ve prognozunda önem arz etmektedir. Bu çalışmada, Phi-N-MPN nedeniyle yönlendirilen olgulardaki mutasyon profili ve bu mutasyonların klinik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya Phi-N-MPN ön tanısıyla yönlendirilen ve Sanger Dizileme yöntemiyle en sık rastlanan mutasyonlara yönelik algoritmik mutasyon analizi (sırasıyla JAK2 geni V617F, JAK2 ekzon 12, CALR ve MPL) uygulanan 91 hasta dahil edildi. Olgulara ait verilere geriye dönük olarak hasta dosyalarından ulaşılarak veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Olguların 49'u erkekti (E:K = 1.16) ve median yaş 56 ± 15.71 (yaş aralığı 11-80) idi. En sık klinik ön tanı PMF (n=64; %70.3) olup bunu PT (n=16; %17.6) ve ET (n=11; %12.1) izlemekteydi. 54 olguda (%59) incelenen genlerde mutasyon saptanmadı. Olguların yaklaşık üçte birinde (n=29; %32) JAK2 V617F mutasyonu vardı ve mutasyon oranı 22'sinde pozitif; 3'ünde yüksek pozitif. Hiçbir olguda JAK2 ekzon 12 mutasyonu saptanmadı. Yedi hastada (%8) heterozigot CALR mutasyonu mevcuttu. PMF ön tanılı bir hastada heterozigot MPL mutasyonu saptandı. PV olgularında JAK2 V617F mutasyonu; ET olgularında ise CALR mutasyonu anlamlı düzeyde daha sıklı (sırasıyla p=0.004 ve p=0.005). JAK2 V617F mutasyonu saptanmayan PV olgularında incelenen diğer genlerde mutasyon görülmedi. PMF ve ET olgularında JAK2 V617F ve CALR mutasyonları ile bir PMF olgusunda MPL mutasyonu mevcuttu. Yaş ve cinsiyet ile mutasyon tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Serimizdeki mutasyon profili literatürle uyumludur. Hastalarımızın hiçbirinde JAK2 ekzon 12 mutasyonu olmaması popölasyonel farklılıklara atfedilebilir. JAK2 V617F mutasyonu varlığı PV açısından anlamlı bir genetik yönlendiricidir. Öte yandan kliniği karmaşık olan ve JAK2 mutasyonu saptanmayan olgularda mutlaka CALR mutasyonu araştırılmalıdır. Maliyet etkin hasta yönetimi açısından basamaklı test yöntemi akılcı olacaktır. Bununla birlikte; Phi-N-MPN olgularının yarısından fazlasında bu 3 gende mutasyon saptanmadığı dikkate alındığında ayrıntılı genomik analiz gerekebileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kronik miyeloproliferatif neoplazm, Philadelphia, JAK2, CALR, MPL

S-116 (ID-6224) A Novel Missense Mutation In OBSL1 Gene in An Adult Patient With 3M Syndrome

Hande Özkalaycı¹, Fulya Kahraman²

1 İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul

2 Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, İzmir

3M syndrome is an autosomal recessively inherited genetic disorder caused by the mutations in CUL7, OBSL1, and CCDC8 genes. Prenatal and postnatal growth retardation, frontal bossing, triangular-shaped face, long philtrum, full lips, prominent heels, and slender long and rib bones are the main characteristics of the disease. Intelligence is expected to be normal. The exact mechanism of the disorder is unclear. A 35-year-old female patient was referred to our outpatient clinic with a preliminary diagnosis of short stature and achondroplasia. There was a history of congenital hip dislocation. She received growth hormone treatment for 2 years between the ages of 11 and 13, treatment was terminated due to unresponsiveness. Her intelligence was normal. There was a first-cousin marriage between her parents. She was the only family member with these findings. Physical examination of the patient revealed a height of 135 cm (-4.79 SDS), sitting height of 73 cm, sitting height/height ratio of 0.54 (25-50p), arm length of 136.5 cm, head circumference of 56.5 cm (0.32 SDS), and weight of 65 kg. Midface hypoplasia, long and prominent philtrum, full lips, retrognathia, 5th finger clinodactyly, hyperlordosis, and X-bend leg deformity were noted. Ophthalmologic and hearing examination and brain MRI were normal. Growth hormone (0,44 µg/L, N: 0-8 µg/L) and IGF1 (186 µg/L, N: 98.3-238 µg/L) levels were within normal values. In the patient's skeletal radiograph, long bones were thin and long, thin rib structure, short and broad thorax, absent 12th rib pair, high vertebrae, hyperlordosis, and bilateral protrusio acetabuli were present. A probable pathogenic novel homozygous c.1282G>A (p.Gly428Arg) variant was detected in the OBSL1 gene (NM_015311.3) in skeletal dysplasia gene panel test. The patient was diagnosed with 3M syndrome. A novel missense variant was evaluated as potentially pathogenic due to its clinical compatibility and in silico analysis results of potentially affecting splicing.

Keywords: 3M syndrome, Missense mutation, OBSL1

S-117 (ID-6226) Polikistik Böbrek Hastalığında Genetik Etiyolojinin NGS ile Araştırılması

Büşra Eser Cavdar¹, Müşerref Başdemirci¹

1 Konya Şehir Hastanesi

Giriş: Polikistik böbrek hastalığı (PBH), böbreklerde sıvı dolu kistlerin formasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Çocuk ve erişkinde kistik böbrek hastalıkları son dönem böbrek hastalığının en sık nedenlerindedir. PBH' nin otozomal dominant PBH (ODPBH) ve otozomal resesif PKD (ORPBH) olmak üzere 2 major formu vardır. Bu iki form birbirinden genetik neden, başlangıç yaşı ve kalıtım paternine göre ayrılır. ODPBH çoğunlukla yetişkinlerde görülen yaygın bir hastalıkken, ORPBH genellikle perinatal veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkan polikistik böbrek hastalığının daha nadir ve genellikle daha şiddetli bir şeklidir. Materyal ve Method: Bu çalışmada Konya Şehir Hastanesi genetik polikliniğine böbrekte kistler nedeniyle başvuran 11 hastanın genetik analizi sonuçlarını sunmayı amaçladık. Bu amaçla hastalara PKD1, PKD2, PKHD1, BICC1 ve NOTCH2 genlerini içeren polikistik böbrek hastalıkları paneli çalışıldı. Genlerin tüm ekzon ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı ve elde edilen PZR ürünleri NGS Next-Seq (Illumina, ABD) ile sekanslandı. Varyantlar Hg19 referans genomuna göre adlandırıldı. Varyantların değerlendirilmesinde “Qiagen Clinical Insight (Qiagen, Almanya)” yazılımı kullanıldı. Amplikonların görsel analizi IGV platformunda yapıldı. Varyantların son sınıflandırılması ACMG 2015 kılavuzuna göre yapıldı. Sonuç: 11 hastanın NGS paneli çalışması sonucunda 6 hastada PKD1, 3 hastada PKD2 ve 1 hastada PKHD1 geninde varyant tespit edildi. Bir hastanın sonucunda varyant tespit edilmedi. 9 varyant patojenik/muhtemel patojenik, 2 varyant klinik önemi belirsiz olarak sınıflandırıldı. Tespit edilen varyantların 5 tanesi daha önce tanımlanmamış novel varyant olarak bulundu. 5 yeni varyant arasından 4' ü PKD1 geninde, biri ise PKD2 geninde idi. Tartışma: Hastalarımızın dokuzunda ODPBH, birinde ORPBH teşhisi konularak çocuk nefroloji kliniğinde takip ve tedavileri planlandı. Bu çalışma PKD1, PKD2 ve PKHD1 genlerinin mutasyon spektrumunun genişletilmesine, yeni varyantların tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Genetik testlerin yapılması hastaların klinik tanımlarının doğrulanmasına, genetik etiolojinin belirlenmesine ve hastaların kişiselleştirilmiş yönetimine olanak sağlaması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Böbrek Hastalığı, PKD1, PKD2, PKHD1, Yeni Nesil Dizileme

S-118 (ID-6229) KLL Olgularında IGHV-TP53 Değişimleri ve Ek Klonal Genetik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Aslı Toylu¹, Sezin Yakut¹, Ozan Salim¹, Volkan Karakuş², Orhan Kemal Yücel¹, Utku İltar¹, Özden Altıok Clark¹

1 Akdeniz Üniversitesi

2 Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) olgularında prognostik değerlendirme için günümüzde 2 kritik genetik belirteç kullanılmaktadır; (1) immünglobulin ağır zincir değişken (IGHV) bölgesinde somatik hipermutasyon (SHM) varlığı durumu ve (2) TP53 geni kopya sayısı/dizi değişimleri durumu. Hastanemizde KLL ile takipli olgularımızda, bu belirteçlerin nasıl dağılım gösterdiğinin belirlenmesi amacıyla IGH klonalitesi değerlendirilmiş 42 olguda genomik özellikler retrospektif olarak incelenmiştir. Ayrıca ek klonal değişimlerle ilişkili varyantların varlığı değerlendirilmiştir. **Metod:** Olgularda IGHV-SHM analizi, RNA örneğinden yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (Archer-İllumina). TP53 geni delesyonu FİSH yöntemi kullanılarak, DNA dizisi değişimleri ise NGS yöntemi kullanılarak incelenmiştir (Archer-İllumina). **Bulgular:** IGHV-SHM analizi yapılan 44 olgunun yarısında SHM durumu mutant olarak saptanmıştır. FİSH ile 17p analizi yapılan 37 olgunun üçünde delesyon saptanmış ve bunlardan birisinde IGHV-SHM durumu mutant olarak belirlenmiştir. IGHV-SHM durumu mutant saptanan bir olguda TP53 geni dizi analizinde de varyant belirlenmiştir. NGS yöntemiyle incelenen IGHV-SHM mutant 6 olguda ek varyant saptanmamış, buna karşılık IGHV-SHM mutasyonu olmayan 10 olgunun analizi sonrası 6 olguda ek varyant gözlenmiştir. Ayrıca, IGHV-SHM mutasyonu saptanmış olguların birisinde VH3-21 genotipi belirlenmişken, IGHV-SHM mutasyonu saptanmamış iki olguda biklonal özellik gözlenmiştir. **Tartışma:** KLL olgularımızın yarısında IGHV-SHM durumu mutant olarak gözlenmiş ve ilginç olarak TP53 geni değişimi saptanan olguların (n=4) da yarısında IGHV-SHM durumu mutant olarak saptanmıştır. IGHV-SHM durumu mutant olan olgularda ek varyant saptanmazken mutant olmayan olguların yarısından fazlasında ek varyant mevcuttur. Literatürde birden fazla klon saptanan KLL olguları %1'den az olarak bildirilmektedir ancak olgularımızın ikisinde (n=2/42) biklonal dağılım gözlenmiştir. KLL hastalarımızda IGHV-SHM, TP53 değişimleri ve stereotipik değişimlerin geniş olgu serilerinde incelenmesi ile sağkalım açısından karşılıklı etkileşimler daha iyi anlaşılabilir. Bunların yanında NOTCH1 ve XPO1 gibi genlerdeki ek varyantların, mevcut belirteçler ile ilişkisinin daha ayrıntılı incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. **Kaynaklar:** DOI: 10.1182/blood.2020007039, 10.1038/s41375-022-01802-y.

Anahtar Kelimeler: IGH, TP53, KLL

S-119 (ID-6231) Germline MPL Fonksiyon Kazanımı Varyantının Bernard-Soulier Sendromu Kliniğinde Olası Modifiye Edici Etkisi

Levent Şimşek¹, Özlem Gül Kırkaş²

1 Sancaktepe Şehit Prof.dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 Konya Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği

Giriş: Bernard-Soulier Sendromu (BSS), trombositlerin yaralı kan damarı subendotelindeki von Willebrand faktörüne bağlanması için gerekli olan glikoprotein Ib-IX-V kompleksinin defektinden kaynaklanan bir kanama diyatezi hastalığıdır. Epistaksis, hemoraji, menoraji, büyük ve azalmış trombosit (makrotrombositopeni) ve CD42 eksikliği hastalığın karakterisitk bulgularıdır. BSS etiyolojisinde glikoprotein Ib-IX-V kompleksinin alt-ünitelerini kodlayan GP9, GP1AB, GP1BB genlerindeki biallelik patojenik varyantlar yer almaktadır. Diğer taraftan, MPL genindeki somatik fonksiyon kazanımı değişimleri esansiyel trombositoza neden olurken bu gendeki az sayıda nadir germline varyant ise ailesel trombositoza yol açmaktadır. Bu bildiriye, BSS’de MPL fonksiyon kazanımı varyantının klinik üzerine modifiye edici etkisi tartışılmıştır. Materyal ve Yöntem: 14 yaşında kız hasta rutin tetkiklerinde platelet seviyesi düşüklüğü nedeniyle başvurdu. Anamnezinde ağız içi ve dış eti kanaması şikayetleri olan hastanın soy geçmişinde özellik yoktu. Yapılan periferik yaymada iri, küme yapmayan trombositler ve trombositopeni izlendi. Ayrıca, akım sitometri analizinde CD42a ve CD42b seviyeleri %0.1 olarak saptandı (referans değer: >%70). Hasta traneksamik asit tedavisinden fayda gördü ancak dış eti kanamasının tekrarlama üzerine rekombinant faktör VIIa uygulandı. Bulgular: Hastaya yapılan konjenital trombositopeni için tasarlanan Yeni Nesil Dizileme panelinde, GP9 geninde homozigot NM_000174.5:c.70T>C (p.Cys24Arg) varyantı tespit edildi. Ek olarak, hastada MPL geni NM_005373.3:c.317C>T (p.Pro106Leu) varyantı da heterozigot olarak saptandı. Segregasyon analizinde anne GP9 c.70T>C varyantı açısından heterozigot, baba ise GP9 c.70T>C ve MPL c.317C>T varyantları açısından heterozigot olarak saptandı. Hastanın aktif şikayeti olmayan 17 yaşındaki erkek kardeşinin ise hastayla aynı genotipe sahip olduğu tespit edildi. Yapılan tetkiklerde erkek kardeşin de platelet seviyelerinin düşük olduğu görüldü. Sonuç: GP9 geni c.70T>C varyantı BSS’ye neden olan bilinen patojenik bir varyanttır. Literatürde bu varyantın eksik penetransını bildiren herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Ek olarak, MPL geni c.317C>T değişimi ailesel trombositoz ile ilişkilendirilmiş nadir bir varyanttır. Vakalarımızın genotipinin BSS ile uyumlu olmasına rağmen asemptomatik ya da hafif klinik bulgularla seyretmeleri MPL c.317C>T varyantının BSS’de kliniği hafifletici etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bernard-Soulier Sendromu; ailesel trombositoz; GP9; MPL

S-120 (ID-6236) MED13L Sendromu: Pierre Robin Sekansı ve Kamptodaktilisi Olan Bir Olgu

Mine Balasar¹, Aysel Ünal²

1 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pierre Robin sekansı mikrognati, glossopitoz ve üst hava yolları tıkanıklığı ile karakterize 1/8500 -14000 yenidoğanda gözlenen bulgular bütünüdür. Pierre Robin Sekansı sıklıkla U şeklinde yarık damakla birlikte. İzole olarak görülmekle birlikte olguların yaklaşık %60'ı çeşitli sendromlara eşlik etmektedir. MED13L Sendromu motor-mental gerilik ve dismorfik yüz görünümü (geniş alın, bitemporal darlık, basık burun kökü, bulböz burun ucu, açık ve büyük ağız) ile karakterize bir sendromdur. Bu sendromda kardiyak anomaliler (persistan foramen ovale, VSD, Fallot tetralojisi), serebellar ataksi, nöbetler, mikrosefali, ventrikülomegali ve myelinizasyon defektleri de gözlenebilmektedir. Olgumuz 10 yaşında erkek hastadır. Gelişme geriliği, entelektüel yetersizlik ve dismorfik görünüm ile başvuran hastanın geçmişinde yarık damak operasyonu, pes ekinevarus operasyonu ve bilateral inguinal herni operasyonu öyküsü vardı. Doğumda patent foramen ovale ile küçük sekundum ASD mevcuttu. Hastanın dismorfik bulguları arasında geniş alın, düşük ense saç çizgisi, yüzünü buruşturarak gülme (grimacing face), ödematöz göz çevresi, bulböz burun, bozuk diş yapısı ve kamptodaktili mevcuttu. Dış merkezde yapılan karyotip analizi sonucu 46,XY; mikroarray sonucu normaldi. Hastaya yapılan klinik ekzom dizileme (CES) analizinde MED13L geninde c.127dup (p.Cys43LeufsTer12) olası patojen varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Anne-babada bu mutasyon saptanmadı. Hasta MED13L Sendromu olarak tanımlandı. Saptanan değişim, literatürde daha önce bildirilmemiş novel bir varyanttır. Literatürde şimdiye kadar 70 kadar MED13L Sendromlu olgu bildirilmiş olup bunların 2'sinde Pierre Robin sekansı; yalnızca 1'inde el parmaklarında kontraktür bildirilmiştir. Bu iki bulgunun nadir olarak sendroma eşlik etmesi ve farkındalık oluşturması açısından olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: MED13L, PIERRE ROBIN SEKANSI, KAMPTODAKTİLİ

S-121 (ID-6237) From Pancytopenia to Smith-Lemli-Opitz Syndrome: The Diagnostic Journey of a 21-year-old Female Patient

Halil İbrahim Yılmaz¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan¹, Tuna Eren Esen¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Background: Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is an autosomal recessive inherited metabolic disorder caused by a deficiency of 7-dehydrocholesterol (7-DHC) reductase. Clinical features include prenatal and postnatal growth restriction, microcephaly, intellectual disability, developmental delay, cleft palate, congenital heart defects, ambiguous genitalia and syndactyly of the 2nd and 3rd toes. The severity of the condition varies, with some cases displaying normal development and only minor malformations. Case Report: A 21-year-old female patient who had been followed by hematology for pancytopenia over 2 years her bone marrow biopsy and laboratory tests reported as nonspecific. Upon clinical examination, multiple systemic findings were noted, including microcephaly, bilateral ptosis, a senile-like appearance, self-mutilation, syndactyly of the 2nd and 3rd toes. We performed Clinical Exome Sequencing (CES) and the analysis revealed a compound heterozygous variant in DHCR7. A 21-year-old patient with low serum cholesterol levels was diagnosed with SLOS. We present this case, diagnosed at a later age, to contribute to the literature. Methods: Genomic DNA was isolated from a peripheral blood sample, and clinical exome sequencing was performed using the MGI DNBSEQ-G400 "Twist CES Kit" system. CES revealed compound heterozygous variants c.1228G>A p.(Gly410Ser) and c.1295A>G p.(Tyr432Cys) in the DHCR7(NM_001360.3), both classified as "pathogenic" according to ACMG (American College of Medical Genetics) guidelines. The variants were confirmed via Sanger sequencing. Conclusion: With advances in genetics, it has become much easier to reach an accurate diagnosis for phenotypes that were not diagnosed and/or showed genetic heterogeneity. SLOS is typically considered a differential diagnosis in infancy or early childhood while mildly affected and late-diagnosed SLOS patients have been reported, We report this case to contribute to the literature as an example of a late diagnosis of SLOS.

Keywords: Smith-Lemli-Opitz, self-injurious behavior, pancytopenia, DHCR7

S-122 (ID-6239) Dislipidemik Hastalarımızın NGS Panel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fahrettin Duymuş¹, Özgür Balasar¹

1 Konya Şehir Hastanesi

GİRİŞ VE AMAÇ: Dislipidemi lipoproteinlerin işlevsel bozukluğu nedeniyle plazma lipit konsantrasyonlarının normal aralıklarının dışına çıkmasıdır. Dislipidemiler primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer dislipidemi kalıtsaldır ve lipid metabolizmasını etkileyen genetik mutasyonlardan kaynaklanır. Sistemik bir hastalığa veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen dislipidemiler ise sekonder dislipidemiler olarak tanımlanır. Dislipidemi hastalarının klinik takibinde genetik testler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Genetik testler kullanılarak primer dislipidemi tanısının doğrulanması, etkilenen aile bireylerinin belirlenmesini sağlayan kademeli testlerin yapılmasını gerektirebilir, takip ve tedavi sürecini şekillendirebilir. Bu çalışma, polikliniğimize başvuran dislipidemik hastalarda NGS panel sonuçlarımızın analizi ve değerlendirilmesini amaçlamaktadır. **GEREÇ VE YÖNTEM:** Konya Şehir hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğinde dislipidemi ön tanısıyla değerlendirilen 39 hastada Dislipidemi paneli genleri (PCSK9, LDLR, APOE, APOB) yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edilmiş ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** Dislipidemi paneli ile araştırılan 39 hastanın 38'inde hiperkolesterolemi etyolojisi, 1 tanesinde ise hipokolesterolemi etyolojisi araştırılmıştır. Hastaların 23 tanesine tanı konulmuştur. 21 hastada LDLR geninde 7 farklı LP/P varyant tespit edilmiştir. 2 hastada APOB geninde 2 farklı LP/P varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen en sık 4 varyant LDLR geninde saptanmış olup sırasıyla, 8 hastada p.T534N, 6 hastada p.Y442H, 2 hastada p.L14Ffs*38 ve 2 hastada da LDLR:c.1845+1G>A varyantlarıdır. Diğer tespit edilen varyantlar ise LDLR genindeki p.D354G, p.D168Tfs*38 ve p.D139N varyantları ile APOB genindeki p.Y992* ve p.R3527Q varyantlarıdır. APOB geninde tespit edilen p.Y992* varyantı hipokolesterolemik hastamızda tespit edilmiştir. **TARTIŞMA VE SONUÇ:** Çalışmamızda hiperkolesterolemik hastaların %57,3'ünde mutasyon saptanmış olup bu oran güncel literatür verileriyle uyumludur. Dislipidemik hastalarda NGS ile genetik etiyolojinin belirlenmesi prognoz tahmin edilmesine, kademeli testlerin yapılmasına ve uygun tedavinin seçilmesine olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, NGS

**S-123 (ID-6241) Hiperfosfatazya ile Seyreden Mental Retardasyon Sendromu Tip 4:
Yeni (Novel) Varyant'lı Bir Vaka**

Tuba Uğurlu Er¹, Leyla Rezan Aydın¹, Kadri Karaer¹
1 Pamukkale Üniversitesi

PGAP3 genindeki patojenik varyantlar, nadir ve otozomal resesif olarak kalıtılan Hiperfosfatazya ile Seyreden Mental Retardasyon Sendromu Tip 4'e (OMIM #615716) neden olur. PGAP3 geni (Post-GPI proteine bağlanma fosfolipaz 3), kromozom 17q12 bölgesinde bulunur ve golgi aygıtında glikozilfosfatidilinositol (GPI) spesifik fosfolipazı kodlar. GPI üzerindeki yağ asitlerinin yeniden düzenlenmesinin, GPI'ye bağlı proteinlerin lipid raftlarla doğru etkileşim kurabilmesi için kritik olduğu düşünülmektedir. Bu sendrom, ilk olarak 2014 yılında Howard ve arkadaşları tarafından, farklı üç aileden beş kişide tanımlanmıştır. Sendrom, belirgin nörolojik semptomlarla karakterizedir. Global gelişim geriliği, hipotoni, nöbetler, ataksi ve mikrosefali gibi bulgular sık görülür. Kranial MR'da ince veya disgenetik korpus kallozum, hafif ventrikülomegali, serebellar vermis hipoplazisi ya da atrofisi ve serebellar hipoplazi gibi patolojik bulgular sıklıkla mevcuttur. Ayrıca, aşağı yerleşimli kulaklar, büyük kulak memesi, hipertelorizm, yukarı dönük palpebral fissürler, geniş burun köprüsü, küçük belirgin burun, ince çadır şeklinde üst dudak ve yarık damak-dudak gibi dismorfik yüz özellikleri de sendromun tipik belirtileri arasındadır. Laboratuvar bulguları arasında artmış alkalın fosfataz (ALP) düzeyi dikkat çekicidir. Bu çalışmada sunduğumuz vaka, PGAP3 geninde (c.603dup, p.Leu202Serfs*72) homozigot bir frameshift varyanta sahip, 12 yaşında bir kız hastadır. Bu varyant daha önce literatürde tanımlanmamış olup, muhtemelen patojenik olarak değerlendirilmiştir. Akraba evliliği öyküsü bulunan hastada, öne çıkan bulgular global gelişim geriliği, hipotoni ve mikrosefalidir. Baş kontrolü 2 yaşında, desteksiz oturma 9 yaşında sağlanmıştır. Hastanın henüz yürüme ve konuşma becerisi gelişmemiştir. Ek olarak opere yarık damak, pektus ekskavatum ve opere skolyoz mevcuttur. Yüz dismorfisi olarak uzun yüz, kavisli kaşlar, ince çadır şeklinde üst dudak ve dolgun yanaklar öne çıkmaktadır. Kranial MR'da herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Serum ALP düzeyinin artmış olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde bu sendromla ilgili toplam 65 vaka tanımlanmıştır. Yeni bir varyant ekleyerek literatüre katkıda bulunmayı ve PGAP3 geninin işlevini daha iyi anlamaya yönelik bilgilerimizi genişletmeyi amaçladığımız için bu vakayı bildirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: 1)Hiperfosfatazyayla seyreden global gelişim geriliği 2)PGAP3 geni 3)Novel varyant

S-124 (ID-6242) Chanarin Dorfman Syndrome Case Series With a Novel Variant

Cekdar Kapazan¹, Ceren Alavanda², Ayberk Türkyılmaz³, Esra Arslan Ateş⁴, Bilgen Bilge Geçkinli¹

1 Department Of Medical Genetics, Marmara University Pendik Training And Research Hospital

2 Department Of Medical Genetics, Van Training And Research Hospital

3 Department Of Medical Genetics, Karadeniz Technical University Faculty Of Medicine

4 Department Of Medical Genetics, Faculty Of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa

Introduction-Aim: Chanarin-Dorfman Syndrome(CDS) is an autosomal recessive neutral lipid storage disease characterized by congenital ichthyosis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and various degrees of muscular involvement. CDS is caused by the loss of function variants in ABHD5 gene. The aim of this study is to discuss clinical findings of our 5 patients within genotype-phenotype correlations and introduce a novel variant to the literature. **Material-Method:** The patients were evaluated through detailed anamnesis, pedigree analysis, physical examination, laboratory and imaging methods. After DNA isolation from the patients' peripheral blood, the exon and exon-intron boundary regions of the genes associated with ichthyosis were analyzed via next generation sequencing (NGS). **Results:** All patients had congenital ichthyosis and liver steatosis. In family history all patients' parents had consanguineous marriage. Two patients from the same family had hypertriglyceridemia, mild creatine kinase(CK) elevation, subcapsular cataract and cirrhosis in the early stages. Other 3 unrelated patients had severe CK elevation and their triglyceride levels were within normal or borderline high range. Both of the 3 patients had astigmatism and dysplastic ears. In physical examination two patients from same family had ectropion and downslanting palpebral fissures. Two unrelated patients had dysplastic ears. All patients' echocardiogram analysis were normal. We detected two known missense homozygous pathogenic variants (c.594dupC (p.Arg199Glnfs*11), c.47+1G>A) and a novel frameshift pathogenic variant (c.29_30del (p.Ser10Cysfs*26)). Segregation analysis showed that parents were heterozygous carriers. **Discussion:** Genetic diagnosis of CDS is important because low fat diet (specifically low long-chain fatty acid and minimal saturated fat), enriched with medium-chain triglycerides, ursodiol (a bile acid) and vitamin E supplements may decrease hepatomegaly and normalize hepatic enzymes. Downslanting palpebral fissures have been reported in previous cases, it may be a finding that requires attention during physical examination like ectropion and small ears.

Keywords: Chanarin-Dorfman Syndrome, neutral lipid storage disease, ichthyosis

S-125 (ID-6244) Somatik Veriler Işığında Germline Veri Tespiti

Ceren Deniz Ceylan¹, Berke Tuygun¹, Nurseda Göksoy Yılmaz¹, Zeynep Güven¹, Fethiye Esenkaya¹, Gizem Kök¹, Kadri Murat Erdoğan¹, Mehmet Berkay Akcan¹, Merve Saka Güvenç¹, Özge Özer Kaya¹, Özgür Kırbıyık¹, Özlem Anlaş¹, Selcan Keşan¹, Şener Arıkan¹, Tuba Sözen Türk¹, Yaşar Bekir Kutbay¹, Altuğ Koç¹, Berk Özyılmaz¹, Taha Reşid Özdemir¹
1 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Amaç: Yeni Nesil Dizileme (YND) yöntemleri özellikle çoklu gen panelleri ile ailesel kanser yatkınlık sendromlarının tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca solid kanserlerin genomik yapısının incelenmesi ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için de tümör dokusu örneklerinde (somatik) YND yaklaşımlarının kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Somatik YND çalışmaları temelde prognoz belirlenmesi, tedavinin planlanması ya da hedeflenmiş terapiler için kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda saptanan yüksek varyant allel frekansına (VAF) sahip değişimler, “germline” da olabilecekleri için ailesel kanser yatkınlık sendromları açısından uyarıcı da olabilmektedir. Bu çalışmamızda tümör somatik analizlerinde saptanan VAF’ın “germline” varyant tespitinde etkinliğini araştırmayı hedefledik. **Materyal-Metod:** İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Polikliniğine başvuran ve hem somatik hem de “germline” panel testleri çalışılmış olan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümör dokusundan ve periferik kanlarından elde edilen DNA örneklerinden YND yöntemiyle gerçekleştirilen çoklu gen panel çalışması verileri tekrar analiz edildi. Tespit edilen varyantlar genlere, patojenitelerine ve varyant allel frekanslarına göre sınıflandırıldı. TIER 1, 2 ve 3 varyantlar “germline” analiz verileri ile birlikte değerlendirildi. **Sonuç:** Toplamda 58 varyant hem somatik hem “germline” olarak tespit edildi. Bu varyantların VAF değerleri %18-99 aralığındaydı. Sonuçlarımız, somatik tümör analizleri sonucunda elde edilen hasta kliniği ile ilişkili olabilecek varyantların “germline” olarak da araştırılmasının fayda sağlayabileceği bilgisini destekler niteliktedir. Ek olarak somatik analizler esnasında tespit edilen varyantların “germline” varyant olma ihtimalini değerlendirirken, literatürde genel olarak belirtilenden daha düşük VAF değerlerinin de incelenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Somatik, Germline, Yeni Nesil Dizileme

S-126 (ID-6245) Kolorektal Kanser Tanısı Almış Olgularda Saptanan Germline Varyantların Değerlendirilmesi, Tek Merkez Deneyimi

Zeynep Münteza Başer¹, Ceren Alavanda², Hamza Polat³, Şenol Demir², Esra Dirimtekin¹, Ayşenur Ersoy Karayumak¹, Esra Arslan Ateş⁴, Ahmet İlter Güney⁵

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

2 Sbü Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Van

3 Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Diyarbakır

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

5 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Kolorektal kanser (CRC), dünyada en sık görülen 4. kanser grubunu oluşturmaktadır. CRC hastalarının %75'inin sporadik vakalar olduğu bilinmekle birlikte herediter CRC sendromları tanımlanmıştır. Başlangıç yaşı, tümör sayısı, yerleşim yeri, tedavi cevabı ve prognoz açısından sporadik kanserden farklılık göstermesi; gastrointestinal sistem dışı organlarda artmış malignite riski ve diğer aile üyelerinde kanser yatkınlığı ile ilişkili olması herediter CRC yatkınlığına neden olan mutasyonların saptanmasını gerekli kılmaktadır. Bugün için herediter CRC gelişimi ile ilişkili 20'den fazla gen tanımlanmıştır. 2017-2024 yılları arasında başvuran 133 CRC tanılı hasta tıbbi genetik polikliniğinde ayrıntılı anamnez, soyağacı ve patoloji bulguları ile değerlendirildi. Periferik kandan genomik DNA izolasyonu sonrasında yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile herediter kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiş genlerin ekzon ve ekzon-intron birleşim bölgeleri dizilendi. Elde edilen varyantlar Clinvar veritabanı ve ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı. 2017-2024 yılları arasında tetkik edilen 133 CRC hastasının 70'i (%53) kadın, 63'ü (%47) erkekti. Hastaların 68'i (%51) 50 yaş altında, 38'i (%37) 50-64 yaş arası, 27'si (%20) 65 yaş ve üstünde CRC tanısı almıştı. Hastaların 38'inde (%28) 39 Patojenik/Olası Patojenik varyant (PV) saptandı. Saptanan PVlerin 1'i APC, 5'i ATM, 2'si CHEK2, 1'i ERCC2, 1'i FLCN, 11'i MLH1, 10'u MSH2, 2'si MSH6, 1'i MUTYH, 1'i NF1, 2'si PMS2, 1'i TSC1, 1'i XPC geninde idi. 1 hastada ATM ve CHEK2 PV bir arada bulundu. PV saptanan olguların 24'ü (%63) erkek, 14'ü (%37) kadındı; 28'i (%74) 50 yaş altında, 7'si (%18) 50-64 yaş arasında, 3'ü (%8) 65 yaş ve üzerinde ca tanısı almıştı. 35 (%26) hastanın ailesinde anlamlı kanser öyküsü yoktu. Bunların 7'sinde (%2) PV saptandı. CRC dışında en az bir primer malignite öyküsü olan 18 hastanın 3'ünde (%17) PV saptandı. Herediter kanser yatkınlığının saptanması hastalar ve aileleri için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada kliniğimizde herediter kanser genlerinde mutasyon saptanan CRC hastalarının klinik ve genetik özelliklerini sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal, CRC, herediter kanser

S-127 (ID-6246) Yeni Nesil Dizileme ile Tanımlanan İlk Türk Glass Sendromu Olgusu

Nurdamla Sandal Filikci¹, Zehra Manav Yiğit¹, Gökay Bozkurt¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yeni Nesil Dizileme ile Tanımlanan İlk Türk Glass Sendromu Olgusu Giriş: Glass Sendromu veya 2q33.1 mikrodelyasyon sendromu olarak da isimlendirilen SATB2 ile ilişkili sendrom; gen düzenlemesi, kromatin remodelling ve gelişimsel süreçlerde önemli roller oynayan DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü SATB2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, multisistem nörogelişimsel bir bozukluktur. Otozomal dominant kalıtıldığı, çoğu ailede etkilenen çocukta de novo mutasyon olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Değişken fenotipe sahip Glass Sendromu'nda; orta ile şiddetli gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, konuşamama ya da çok geç konuşma, nörodavranışsal/psikiyatrik belirtiler, dismorfik yüz, öne çıkan üst kesici dişler dahil dental anomaliler, palatal ve iskelet anomalileri görülmektedir. Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde fasiyal dismorfizm, entelektüel yetersizlik, nöromotor gelişimsel gerilik, dil gelişim geriliği, düzensiz, öne çıkan dişler, iskelet anomalileri bulgularıyla değerlendirilen, karyotip analizi, array CGH sonucu normal olan, ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi olmayan 16 yaşındaki bir kadın olguya klinik ekzom paneli çalışılmıştır. Periferik kan lökositlerinden DNA izole edilip, 6380 gen içeren hastalık ilişkili klinik ekzom paneli Illumina NextSeq cihazı aracılığıyla SOPHIA Clinical Exome Solution (CES) v3 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulgular: SATB2 NM_001172509.2: c.857dup p.(Pro287Alafs*17) varyantı heterozigot formda saptanmıştır. 11 ekzonlu genin 7. ekzonunda yer alan ve güdük protein oluşumuna neden olan bu varyant, PVS1 ve PM2 kanıtlarını alarak ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik sınıfında değerlendirilmektedir. Sonuç: Bu çalışmada saptanan SATB2 genindeki c.857dup p.(Pro287Alafs*17) varyantı, literatürde daha önce bildirilmemiş olup, olgumuzun klinik özellikleriyle güçlü bir ilişki göstermektedir. Ayrıca, bu olgu, Glass Sendromu tanımlanmış ilk Türk birey olması açısından da önemlidir. Çalışmamız, yeni nesil dizilemenin nadir genetik hastalıkların tanısında sağladığı avantajları gözler önüne sermektedir. Özellikle kompleks fenotiplerde geleneksel genetik testler yeterli bilgi sunamayabilirken, ekzom dizileme gibi modern yöntemler, hastalığın moleküler temelini belirlemede daha hassas ve etkili bir yol sunmaktadır. Sonuç olarak, olgumuzda saptanan bu varyantın, sadece bireysel hasta yönetiminde değil, aynı zamanda benzer klinik bulgular gösteren bireyler için de önemli bir referans noktası olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: SATB2 geni , Yeni Nesil Dizileme , Glass Sendromu

**S-128 (ID-6250) Merkezimizde Çalışılan Somatik Yeni Nesil Dizileme Sonuçlarının
Literatürle Karşılaştırmalı Sunumu**

Özlem Anlas¹, Umut Çakıroğlu², Selcan Keşan¹, Merve Saka Güvenç¹, Özge Özer Kaya¹,
Kadri Murat Erdoğan¹, Altuğ Koç¹, Özgür Kırbıyık¹, Mehmet Berkay Akçay¹, Taha Reşit
Özdemir¹, Berk Özyılmaz¹, Gizem Kök Kılıç¹, Seval Akay², Olçun Ümit Ünal²

1 İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

2 İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Kanser, genellikle genomda biriken somatik mutasyonların sonucu olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Tümör evrimi sırasında, kanser hücreleri tek nükleotid mutasyonlarından tüm kromozomal değişikliklere kadar çok sayıda genetik varyasyon biriktirebilir. Son yıllarda genomik değişiklikleri karakterize etmede önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, yüksek verimli dizileme (HTS) teknolojisi sayesinde kanser genom dizileme çalışmaları çeşitli kanser türlerindeki bu tür değişikliklerin ayrıntılı moleküler profillerini de ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde 15.12.2023-02.08.2024 tarihleri arasında somatik Yeni Nesil Dizileme (YND) yapılan 245 hasta verisini ele aldık. İncelenen 245 somatik dokunun 110'unda (%48,8) varyant saptanırken (Tier1-2), 77 tanesi (%31,4) normal raporlandı. Tekrarlı çalışmalara rağmen sonuç veremediğimiz örnek sayısı ise 58 (%23,6) idi. Varyant saptanan 110 hastanın 38 tanesinde birden fazla gende varyant saptandı. En sık 3 endikasyon sırasıyla over CA (n:45, %18,3), akciğer CA (n:29, %11,8), hepatobiliyer sistem CA(n:26, %10,6) iken bunu meme, pankreas, kolon, mide ve rektum kanserleri izlemekteydi. En sık varyant saptadığımız kanserler ise akciğer, over, kolon, meme, over ve pankreas idi. Buna göre 17 akciğer dokusunda sıklık sırasıyla TP53, KRAS, PIK3CA, EGFR, NRAS, BRAF, CHEK2, STK11, ATR, CDKN2A, IDH1 genlerinde; 16 over dokusunda sırasıyla TP53, BRCA1, PIK3CA, BRCA2, EGFR, KRAS, PTEN genlerinde, 13 kolon dokusunda sırasıyla KRAS, TP53, APC, NRAS, PIK3CA, ATR, SMAD4 genlerinde; 13 meme dokusunda sırasıyla PIK3CA, BRCA1, TP53, BRCA2, ERBB2, KRAS, CHEK2, PTEN, PTCH1 genlerinde;; 11 pankreas dokusunda sırasıyla KRAS, TP53, CDKN2A, NRAS, BRCA2, APC, SMAD4 genlerinde; 5 gastrointestinal stromal tümör (GIST) dokusunun hepsinde KIT geninde varyantlar saptanmıştır. Çalışmada en sık TP53 geninde varyant saptandı. Bu durum literatürle uyumlu bulundu. TP53 varyantlarının günümüzde terapötik etkisi bulunmasa da prognostik öneme sahip olabildiği bilinmektedir. Meme kanserinde %32-40 oranında saptanan ve hormon direncinden sorumlu olan somatik PIK3CA varyantları 24 meme dokusunun 9'unda (%37,5) saptandı. Somatik genom dizileme sayesinde tümör dokusunda saptanan varyantlar standart kemoterapi yerine hedefe yönelik moleküllerin kullanımını sağlamada ve hastalığın prognozunu belirlemede son derece önemli bir role sahiptir. Bu alanda çalışmaların artması yeni terapötik hedefleri saptamaya olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser genetiği, PIK3CA, somatik genom dizileme

S-129 (ID-6251) Yüksek Riskli Meme Kanseri Şüphesi Olan Olgularda BRCA1 ve BRCA2 Genleri Dizi Analizi ve Sonuçları

Cemal Ekici¹, Hatice Saraç¹

¹ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Meme kanseri dünya çapında kadınlarda kanser sebepli ölümlerde birinci sırada yer almakta ve her 8 kadından 1'ini etkilemektedir. Meme kanserlerine erken tanı koymak hastalığın hem prognozunu olumlu yönden etkilerken hem de tedavi sürecinin daha kısa ve konforlu olmasına neden olmaktadır. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezine ocak 2024-temmuz 2024 tarihleri arasında ailesel meme kanseri riski olan 57 olguda BRCA1 ve BRCA2 geni dizi analizi yapıldı. Gereç-Yöntem: Hastalardan alınan 4 ml periferik kan EDTA'lı mor kapaklı tüplere alınıp DNA izolasyonu yapıldıktan sonra BRCA1 ve BRCA2 genleri için Illumina platformu ile yeni nesil dizileme yapılmış ve bulunan varyantlar QIAGEN QCI Interpret sistemi ile analiz edilmiştir. Bu varyantlar ACMG (American College of Medical Genetics) ve AMP (Association of Molecular Pathology) 2015 kriterlerine göre zararlı (P-pathogenic), muhtemelen zararlı (LP -likely pathogenic), klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS- variant of unknown significance), muhtemelen iyi huylu (LB- likely benign), iyi huylu (B – benign) şeklinde sınıflandırılmıştır. Bulgular: Toplam 57 olgunun 3'ü erkek geri kalanı kadındı ve 23-74 yaş aralığında olan olguların ortalama yaşları 46,6'ya denk gelmekteydi. 51 olgu normal saptanırken 6 olguda BRCA1 veya BRCA2 den herhangi biri veya her ikisinde hastalıkla ilişkili varyant saptandı. 1.olgu:BRCA1 c.4273C>T, p.P1425S, heterozigot, VUS. 2.olgu: BRCA1 c.5531T>C, p.L1844P, heterozigot, VUS, BRCA2 c.3318G>C, p.S1106R, heterozigot, LP. 3.olgu: BRCA2 c.9501+4A>G, heterozigot, VUS. 4.olgu: BRCA2 c.3751dup, p.T1251N, heterozigot, P ve BRCA2 c.3318C>G, p.S1106R, heterozigot, LP. 5.olgu: BRCA1 c.1333G>C, p.E445Q, heterozigot, VUS. 6.Olgu: BRCA1 c.1961dup, p.Y655V, heterozigot, P **Sonuç:** Analiz ettiğimiz hastaların yaklaşık %10,5'inde ailesel meme kanseri ile ilişkili bir veya iki varyant saptandı. Bu olgularda hem kanserin erken evrelerin de tanı şansını doğururken bazı hastalara da kanser olmadan mastektomi olanağı sunmakta. Ayrıca risk altında olan diğer aile bireylerinin taranmasına ve genetik danışma verilmesine neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, BRCA2, Meme kanseri

S-130 (ID-6252) A Case of Infantile Hypotonia With a Novel Splicing Variant in TBCK Gene

Ömer Yakar¹, Gökhan Görgişen¹, Abdussamed Yasin Demir²

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

2 Erzurum Binali Yıldırım Üniversitesi

Introduction Deleterious biallelic variants in the TBCK gene produce severe hypotonia, global developmental delay, facial dysmorphic features, and various brain abnormalities. A disorder that has been named "infantile hypotonia with psychomotor retardation and characteristic facies-3" in Omim. It is a rare genetic syndrome with additional findings such as slow motor development, decreased reflexes, early-onset epilepsy, strabismus, absent speech, and swallowing difficulties, respiratory insufficiency, osteoporosis with variable severity. Case report 18 month-old female patient was consulted to genetics clinic with global developmental delay and congenital hypotonia. She was born at the 39th week via the cesarian section. Her height, weight, and head circumference were lower than the 3rd percentile. Brain MRI revealed mild asymmetric ventricular dilatation. Only strabismus and bitemporal narrowing were remarkable findings. The family was consanguineous and had no such history. Karyotyping, microarray analysis, and testing for SMN1 gene were inconclusive. Exome sequencing analysis revealed a c.381+3_381+5delAAT splicing variant at TBCK (NM_001163435) gene which is considered to be causal. Parents were carriers for the variant. Discussion TBCK is a conserved protein kinase that associates with the mitotic apparatus and regulates cell size, cell proliferation, and MTOR signaling. Although it is unclear how TBCK affects the mTOR signaling pathway, deleterious variants of TBCK cause neurogenetic disorders with profound hypotonia. Conclusion We found a novel variant at TBCK gene in a congenital hypotonia case. It is the first reported case from Türkiye. Exome sequencing is a powerful tool for revealing the molecular basis of non-specific, abnormal neurological phenotypes. It can be the choice of testing in congenital hypotonia.

Keywords: hypotonia, infantile, brain abnormalities

S-131 (ID-6254) MAPK8IP3 Geni ile İlişkili Nadir Bir Nörogelişimsel Bozukluk

Rüveyda Nur İz¹, Mertcan Tan¹, Kadri Karaer¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Mitogen-Activated Protein Kinase 8 Interacting Protein 3 (MAPK8IP3) geni, retrograd aksonal taşınmada kritik bir rol oynayan JNK ile etkileşen protein 3 (JIP3)'ü kodlar. MAPK8IP3 geninde ortaya çıkan heterozigot de novo patojenik varyantlar, beyin anormallikleri ile birlikte veya beyin anormallikleri olmadan görülebilen nadir nörogelişimsel bozukluklara (NEDBA) neden olabilir. Bu bozukluk, aksonal periferik nöropatiye de yol açabilir ve etkilenen bireylerde entellektüel gerilik, hipotoni ve beyin anomalileri gibi çeşitli semptomlar görülebilir. Literatürde bugüne kadar yalnızca 18 vaka bildirilmiştir. Olgu Sunumu: Sunulan vaka, psikomotor gerilik gösteren 10 yaşındaki bir kız hastadır. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) polimikrogiri ve serebellar atrofi tespit edilmiştir. Klinik ekzom dizilemesi, MAPK8IP3 geninde heterozigot, klinik önemi belirsiz c.487G>T varyantı saptanmış olup, bu varyant değişken beyin anormallikleri ile birlikte veya beyin anormallikleri olmadan görülen nörogelişimsel bozukluk (MIM 618443) tanısıyla uyumludur. Bunun yanı sıra, hastada literatürde daha önce bildirilmemiş olan konjenital hipotiroidi gözlemlenmiştir. Bu olgu, MAPK8IP3 genine bağlı bozuklukların fenotipik spektrumunu genişletmektedir. Sonuç: Bu vaka, MAPK8IP3 gen varyantlarının neden olduğu fenotipik çeşitliliğin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Varyantın klinik önemini değerlendirmek için fonksiyonel çalışmalar gereklidir. Ayrıca, bu vakada gözlemlenen konjenital hipotiroidinin sendromun bir parçası mı yoksa rastlantısal bir bulgu mu olduğunu belirlemek için ek araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: MAPK8IP3, Beyin anomalileri, Nörogelişimsel bozukluk

S-133 (ID-6258) Geç Tanı Alan Bir "Kifoskolyotik Ehlers-Danlos Sendromu" Olgusu

Ahmet Karer Yurtdař¹, Halil Gürhan Karabulut¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Kifoskolyotik Ehlers-Danlos Sendromu (kEDS), Ehlers-Danlos sendromlarının (EDS) nadir görülen bir alt tipidir. EDS, baē dokusunda bozulmalarla karakterize genetik hastalıklardan oluşan bir gruptur. Erken başlangıçlı ve progresif kifoskolyoz, kEDS'deki ana bulgudur. Cilt genellikle yumuşak, gevşek ve hassastır, gecikmiş ve skarlı yara iyileşmesi sık görülür. Eklem hipermobilitesi, hipotoni, oküler sorunlar görülebilir. Arter rüptürü ve disseksiyonu ile kifoskolyoz kaynaklı restriktif akciēer hastalıēı, tekrarlayan pnömoni ve kalp yetmezliēi gibi komplikasyonlar açısından hastalar uzun dönemli risk altındadır. Kifoskolyotik EDS, kollajen sentezi için önemli olan enzimlerden biri olan lizil hidrosilazı kodlayan PLOD1 genindeki bialelik fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. Kollajen apraz baēlarının kurulamamasıyla etkilenen dokularda mekanik instabilite oluşur. Bu sunumda uzun yıllar genetik tanısı konamadan klinik olarak EDS ile izlenen bir hastanın tanı alma süreci tartışılacaktır. Kliniēimize başvuran 23 yaşında kadın hastada; yara iyileşmesinde gecikme, atrofik skarlar, gevşek ve yumuşak cilt, oküler bozukluk ve eklem hiperekstansibilitesi mevcuttu. Ebeveynleri 3. derece akraba olan hasta, 10 senedir klinik olarak EDS tanısıyla izlenmekle birlikte hedefli gen analizlerinden tanı alamamıştı. Tüm ekzom dizileme ile hastanın PLOD1 geninde homozigot c.975+975_1755+?dup p.Glu326_Lys585dup varyantı saptandı. Varyant aile bireylerinin de dahil edildiēi RNA alışması ile ve ham NGS datasının rutin iş akışı dışındaki biyoinformatik araçlar yoluyla tekrar deēerlendirilmesiyle doērulandı. Yeni nesil dizileme ile saptanan/şüphe oluşturan kopya sayısı varyantlarının üzerine gidilerek rutin iş akışı dışında yollarla doēgulanması hastaların tanı süreçlerine katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kifoskolyotik Ehlers-Danlos Sendromu, PLOD

S-134 (ID-6259) Erişkin Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Sitogenetik ve Moleküler Genetik Testlerin Retrospektif Değerlendirilmesi: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tek Merkez Deneyimi

Mustafa Altan¹, Gülsüm Özet¹

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Arkaplan: Akut miyeloid lösemi (AML), periferik kan ve kemik iliğinde bulunan olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin, yani blastların, klonal olarak çoğalmasıyla karakterize, progresif seyreden bir miyeloid malignitedir. AML hastalarında sınıflama; tedavi yaklaşımı, prognoz değerlendirmesi, yanıt izleme, klinik ve araştırma çalışmalarının yanında hastalara uygun ve etkili bilgilendirme açısından önemlidir. Bireye özgü sitogenetik ve moleküler farklılıklar gösteren bu hastalıkta hızla artan veriler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması'nın (ICC) ve Avrupa Lösemi Ağı (ELN) önerilerinin 2022'de güncellenmesini sağladı. Metod: Çalışma kapsamında, 2019-2023 yılları arasında AML ön tanısıyla başvuran 200 hastanın genetik verileri retrospektif olarak taranmıştır. Konvansiyonel sitogenetik, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) ve NGS (Next-Generation Sequencing) sonuçları değerlendirilmiştir. Karyotip analizi, FISH ve RT-PCR yöntemlerine göre anomali saptama oranları sırasıyla %43 (70/162), %42 (75/176) ve %39 (58/146) olarak bulunmuştur. Moleküler testlerden FLT3-ITD ve NPM1 analizleri sırasıyla %15 (25/165) ve %34 (41/120) pozitiflik oranına sahipken myelodisplazi ilişkili gen panelinde 30 hastada varyant saptanmıştır. Sonuç: Konvansiyonel sitogenetik analizlerle en sık tespit edilen sayısal anomaliler hipodiploidi ve trizomi 8, yapısal anomaliler ise t(15;17) ve t(8;21) olmuştur. FISH ve RT-PCR sonuçları arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiş, her iki yöntemle de en sık tespit edilen anomaliler t(15;17), t(8;21) ve inv(16) olmuştur. Mevcut sonuçlar derlenerek hastaların risk grupları ELN (European LeukemiaNet) sınıflamasına göre dağıtılmıştır: %33,5 iyi prognoz, %21,5 orta risk, %21,5 kötü prognoz. Bu bulgular, AML tanısında genetik testlerin önemli bir yer tuttuğunu ve sitogenetik ile moleküler testlerin birlikte kullanılmasının hasta yönetiminde kritik rol oynadığını göstermektedir. Bu testlerin kombinasyonu, AML hastalarında doğru tanı ve risk sınıflandırması yapılarak daha uygun tedavi stratejileri belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Anahtar Kelimeler: AML, Miyeloid, ELN, Lösemi

S-135 (ID-6260) İlerleyici Eklem Kısıtlılığı Şikayeti İle Başvurulan Hastada Metabolik Hastalık Tespit Edilmesi

Bayram Taşkın¹, Hande Özkalaycı¹

¹ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul

Alkaptonüri, tirozin yıkım yolunda homogentisik asidi (HGA) maleilasetoasetik aside dönüştüren bir enzim olan homogentisat 1,2-dioksijenaz eksikliğinden kaynaklanır. Alkaptonürinin üç ana özelliği koyu renkli idrar veya idrarın ayaktaiken koyulaşması, okronozis (bağ dokusunda mavimsi-siyah pigmentasyon) ve omurga ve daha büyük eklemlerin artritidir. Alkaptonürinin biyokimyasal tanısı, idrarda önemli miktarda HGA saptanması ile, moleküler tanı ise HGD geninde biallelik patojenik varyantların tanımlanmasına dayanır. 49 yaşında kadın hasta romatoloji uzmanı tarafından eklemlerde inflamatuvar bulguların (şişlik, ağrı, ödem, kızarıklık) olmaması, akut faz reaktanlarının ve romatolojik parametrelerinin (ANA, RF, anti-CCP, HLA-B27) negatif olması, ve eklem hareket kısıtlılığının zamanla ilerleyici karakterde olması nedeniyle artrogripozis ön tanısı ile TNNI2, TNNT3, TPM2, MYH3, ve MYH8 genlerinin analizi için tıbbi genetik polikliniğine yönlendirildi. Hastanın 10 yaşında Juvenil Romatoid Artrit tanısı aldığı öğrenildi. 38 yaşında bilateral total kalça protez operasyonu öyküsü vardı. Dokuz kardeşten dördünün çeşitli eklem kısıtlılık sorunları olduğu, diğer dördünün eklem sorunu olmadığı öğrenildi. Anne babası aynı ilçeden olup bilinen bir akrabalık bağı yoktu. Yapılan muayenede ekstremitte eklemlerinde, vertebral eklemlerde ve kalça eklemlerinde yaygın eklem kısıtlılığı ve skolyoz tespit edildi. Muayene esnasında ek bir dismorfik bulgu gözlenmedi. Tanı konulamayan ilerleyici eklem tutulumu olan hastaya tanı amaçlı klinik ekzom analizi yapıldı. HGD(NM_000187) geninde patojenik homozigot c.175del p.(Ser59Alafs*52) rs:397515517 değişimi tespit edildi ve hastanın tanısı alkaptonüri olarak değerlendirildi. Hastanın sonuç sonrası muayenesinde kulak kıkırdağında hafif gri renk değişiminin başladığı gözlemlendi. Öyküde idrarının çocukluğundan beri beklemeyele koyulaştığı ama bunu normal olarak değerlendirdiği bilgisi alındı. Ailesinde benzer şikayetleri olan 66 yaşındaki bir erkek kardeşte de aynı homozigot değişim tespit edildi. Olgunun el ayasında, kulak kıkırdağı ve sklerasında siyahlaşma belirgindi. Uzun dönem juvenil romatoid artrit nedeniyle takip ve tedavi edilen ancak laboratuvar ve klinik bulguların hastalıkla uyumsuz olduğu gözlenen hastada klinik ekzom analizi tanı koydurucu olmuştur. İlerleyici eklem hastalıklarında alkaptonüri de akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alkaptonüri, Juvenil romatoid artrit, İlerleyici eklem kısıtlılığı

S-136 (ID-6261) Nadir Bir Vaka: Smith-Kingsmore Sendromu

Esra Celik¹, Mehmet Kocabey¹, Ahmet Okay Çağlayan¹, Özlem Giray Bozkaya¹, Ayfer Ülgenalp¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Smith-Kingsmore Sendromu MTOR mutasyonu ile ilişkili, nadir görülen ve otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Makrosefali,uzun alın, küçük çene, kısa burun, ince üst dudak, otizm, zihinsel engellilik, IgA eksikliği, hipoglisemi gibi klinik bulgular ile seyreden bir hastalıktır. Olgu: Şubat 2020’de Mukopolisakkaridoz şüphesi ile kliniğimize başvuran 4 yaşında kız hasta. Prenatal dönemde önemli bir özellik yoktu.Postnatal 25. Günden itibaren baş çevresinde hızlı bir artış gözlemlenmiş olup gelişme geriliği ve hidrosefali nedeniyle nöroloji tarafından takip edilmişti. 3 yaşındayken otizm teşhisi konmuştu. Başvuru esnasındaki fizik muayenesinde; Makrosefali, hafif kepçe kulak, frontal bossing, basık burun kökü, pectus excavatum, ince üst dudak ve cildinde artmış laksite mevcuttu.Hastaya dış merkezde yapılan SNP mikrodizin analizi de normaldi. Hastanın mukopolisakkaridoz hedefli panelinde muhtemel patolojenik/patojenik varyant saptanmadı. Merkezimizde yapılan trio tüm ekzom dizileme (WES) analizi sonucunda hastada, MTOR geninin 39.ekzonunda, de novo, patojenik, heterozigot, NM_004958.4(MTOR_v001):c.5395G>A, p.(Glu1799Lys) varyantı tespit edildi. Klinik ve moleküler klinik bulgular Smith-Kingsmore Sendromu ile uyumlu idi. (OMİM #616638) Sonuç: Smith-Kingsmore Sendromunun nadirliği ve klinik heterojenliği göz önüne alındığında, erken tanı ve kişiselleştirilmiş yönetim stratejileri büyük önem taşımaktadır. Bu vaka, sendromun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunarak, genetik ve klinik açıdan önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: OTİZM, DE NOVO MUTASYON, ZİHİNSEL ENGELLİLİK, İNCE ÜST DUDAK, UZUN ALIN

S-137 (ID-6263) Kronik Hepatit B'de İnterferon ile Uyarılmış Genler ve İnterferon İmza Skoru: Potansiyel Prognostik Biyobelirteçler

Çisem Çınar¹, Sinem Fırtına¹, Esra Arslan Ateş¹

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yol açarak önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun altında yatan genetik mekanizmalar halen bilinmese de kronikleşmeye neden olan faktörler arasında etkin antiviral yanıt oluşmaması ve interferon (IFN) yapımında yetersizlik gibi faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, KHB hastalarında interferon ile uyarılmış genlerin (ISG) regülasyonu incelenerek klinik prezantasyondaki farklılıklara katkısı ve IFN imza test skorunun klinik anlamı araştırılmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda tedavi altında olmayan 62 KHB hastası ve 12 sağlıklı kontrol örneğinde Tip I interferon yolağı ile ilişkili 6 genin (IFIT1, IFI27, RSAD2, STAT1, MX1, LY6E) anlatım düzeyleri RT-PCR ile belirlenerek Z skoruna dayalı standardize IFN imza skoru hesaplanmıştır. Gen anlatımları ve IFN imza skorunun klinik bulgular ile ilişkisi istatistiksel yöntemler ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Hastalarda antiviral yanıtı indükleyen IFIT1, IFI27 ve RSAD2 gen anlatımlarının kontrollere göre anlamlı derecede düşük, tümörögenizde önemli olduğu bilinen STAT1, MX1 ve LY6E gen anlatımlarının ise yüksek olduğu saptanmıştır. Düşük IFN imza skoru (IFN <3) kötü prognostik belirteçler olan ALT ve total bilirubin yüksekliği, düşük nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı ile ilişkilendirilmiştir. ISG'lerin transkripsiyonunu başlatan STAT1 ve STAT1 ile indüklenen MX1 gen anlatımlarının, kronikleşmenin daha sık görüldüğü viral yükü yüksek erkek hastalarda anlamlı artış gösterdiği görülmüştür. Tümör büyümesi ve anjiyogenezde etkili olduğu bilinen MX1 gen anlatımı hemanjiyomu olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Sonuç: Bu çalışma ile KHB hastalarında antiviral yanıtta önemli rolü olan genlerin disregülasyonunun kronikleşme ve destrüktif karaciğer hasarı gelişmesinde etkin olduğu ve IFN imza skorunun kötü prognostik belirteç olarak değerlendirilebileceği ortaya koyulmuştur. Yüksek anlatımları farklı kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş STAT1, LY6E ve MX1'in, KHB hasta grubumuzdaki artmış ekspresyonu, özellikle de MX1 anlatımının hemanjiyomu olan hastalardaki anlamlı artışı, bu genlerin HCC riskini 20 kattan fazla arttırdığı bilinen KHB'de, karaciğer lezyonlarının gelişme riski açısından hasta takibinde kullanılacak potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, HBV, İnterferon, ISG, IFN imza

S-138 (ID-6264) Birden Fazla Primer Kansere Sahip Genç Bir Hastada CDKN2A/2B'yi İçeren Mikrodelesyon

Asiye Sevide Can¹, Aslı Ece Solmaz¹, Emin Karaca¹, Burak Durmaz¹, Haluk Akın¹
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

Giriş: CDKN2A genindeki germline patojenik varyantlar, melanoma, pankreas kanseri ve sinir sistemi tümörleri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlere yatkınlık oluştururken, CDKN2B varyantları renal hücreli karsinom ile ilişkilidir. Her iki geni de kapsayan heterozigot germline delesyonları ile ilişkili kanser yatkınlık sendromu bildiren birkaç vaka mevcuttur. Vaka: 35 yaş erkek hastanın, 22 yaşında iken 3 yıldır devam eden sol cruris posteriorunda ağrı şikayeti olmuş. Yapılan tetkiklerde sol cruris posteriorunda iyi sınırlı 45 mm'lik kitle, periferik sinir kılıfı tümörü olarak değerlendirilmiş. Hasta 35 yaşında iken sağ kruris posteriorunda orta hatta küçük bir kitlesi, 2-3 ayda hızlı büyüme sonrası ceviz büyüklüğüne ulaşmış, Kuşadası DH başvurmuş, yağ bezesi düşünülerek opere edilmiş patolojiye gönderilmiş. Dış merkez patoloji sonucu patolojisi 'malign mezenkimal tümör' gelmesi üzerine EÜTF'ye gönderilmiş Ege patoloji sonucu İndiferan sarkom derece III. Olarak raporlanmış. Ege Üniversitesi Tıbbi Genetikte hastadan Herediter kanser paneli çalışılmış olup ATM geninde heterozigot c.4853G>A (p.Arg1618Gln) varyantı saptanmıştır. Saptanan varyant Clinvar veritabanında olası benign ve VUS (önemi bilinmeyen variant) olarak bildirilmiştir. ACMG kriterlerine göre de VUS olarak değerlendirilmiştir. Yapılan CNV analizi sonucunda 9p21.3 bölgesinde (chr9:21332751-22009208) CDKN2A VE CDKN2B genlerini de içeren delesyon şüphesi mevcuttur. Benzer delesyonların Li-Fraumeni benzeri kliniğe sebep olduğu literatürde bildirilmiştir. Daha sonra P16 probu ile yapılan FISH çalışmasında sonuç %100 oranında 9p21 lokusu CDKN2A geninde delesyon saptanmıştır. Hastanın annesinde de meme kanseri ve beyin tümörü öyküsü bulunmakta,49 yaşındayken vefat ettiği için segregasyon yapılamamıştır. Tartışma/Sonuç: CDKN2A/CDKN2B germline delesyonlarının bildirildiği vakaların çoğunda, bizim vakamız da dahil olmak üzere, sinir kılıfı tümörleri ve/veya gliomlar rapor edilmiştir. Bu nedenle, sinir sistemi tümörleri olan ve NF1, NF2, LZTR1 ve SMARCB1 genlerinde patojenik varyant bulunmayan hastalarda CDKN2A/CDKN2B lokusu da değerlendirilmelidir. CDKN2A/CDKN2B mikrodelesyonlarına sahip hastalar için izlem önerileri oluşturmakta zorluklar ortaya çıkmaktadır, çünkü bu sendromun nadir olması ve vakalar arasında yaş, kanser tipi ve şiddet açısından büyük farklılıklar bulunması bu süreci sınırlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: CDKN2A,CDKN2B,sinir sistemi tümörleri

S-139 (ID-6266) Investigating Novel Genetic Therapy Strategies For Crb1-Associated IRD

Yunus Arikan¹, Anita Dm Hoogendoorn², Joep J. Lurvink³, Sanne Broekman⁴, Elena Camerini³, Irene Vazquez-Domínguez³, Erwin Van Wijk⁴, Rob Wj Collin³, Alejandro Garanto⁵

1 Yozgat Bozok University, Medicine Faculty, Department Of Medical Genetics, Yozgat, Turkey

2 Radboud University Medical Center, Department Of Pediatrics, Nijmegen, The Netherlands

3 Radboud University Medical Center, Department Of Human Genetics, Nijmegen, The Netherlands

4 Radboud University Medical Center, Department Of Otorhinolaryngology, Nijmegen, The Netherlands

5 Radboud University Medical Center, Department Of Pediatrics And Department Of Human Genetics, Amalia Children's Hospital, Nijmegen, Netherlands

Purpose: We aimed to develop exon skipping strategies in zebrafish model organisms, in which Crb1 gene is very similar to humans, and investigate the feasibility of these strategies in Crb1-related IRDs. **Methods:** In the WB and ICC experiments we performed on COS-1 and HEK293-T cell lines, we tested the intracellular localizations of different crb1 transcripts that we created with Gateway cloning technology, with our home-made Crb1 antibodies. We performed IHC experiments on retinal sections of zebrafish animal models that we created using Crispr/Cas9 genome editing technologies. In RNA experiments, we revealed nonsense-mediated decay profiles of several Crb1 transcripts in genetically modified zebrafish larvae by RT-PCR and qPCR. As a functional outcome, we performed VMR (Visomotor response) behavioral experiments in zebrafish larvae that expressing different crb1 transcripts. **Results:** We showed that the primary Crb1 antibodies that we produced worked at the ICC and WB levels. We revealed some promising in vitro results in retinal sections of zebrafish larvae that expressing certain short isoform (Δ exon2) that may serve possible therapeutic effects. We tracked different levels of NMD, which is not yet fully known in zebrafish larvae, specific to the different crb1 transcripts. In particular, we found that the functional VMR outputs of zebrafish larvae lacking specific exons were as similar as in wild-type. **Conclusions:** For the first time, we identified crb1 gene regions that may be preferred for exon skipping strategies that can be developed therapeutically in Crb1-related IRDs. Our data from zebrafish larvae expressing short crb1 isoforms may assist in the development of therapeutic strategies in the future

Keywords: CRB1, inherited retinal disease, gene therapy, zebrafish models, new technologies.

S-140 (ID-6267) Neurodevelopmental Syndromes in Childhood: 3 Rare Cases

Damla Eker¹, Özlem Özdemir², Arzu Ekici²

1 Burgen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 Çocuk Nöroloji Uzmanı

Introduction and Aim: Neurodevelopmental Syndromes, are rare diseases that affect the function of brain and development of the nervous system, with or without seizures, characterized by speech and language disorders, learning difficulties, behavioral abnormalities, anxiety disorders, motor ve social developmantal delay (DD)/intellectual disability (ID). Here, our aim are represent correlation between genetic diagnostic and clinical finding in three patient who have each other independent pathogenic/likely pathogenic variants in different genes. **Material/Method:** The first patient is a 5 year old female child who has developmental delay, anxiety disorders, repetition of words. The second patient is a 4,5 year old female child who has motor and social developmental delay, febrile seizure, balance problem in walking. Third patient is a 2 year old male child who has balance problem in walking, a history of frequent recurrent infection, has not seizure. Genomic DNA (gDNA) was extracted from peripheral venous blood samples taken from the child patient following the manufecrurer's protokol using Exgene TM Blood SV isolation kit. Exome Sequencing Libraries were prepared according to the manufacturer's using Human Comprehensive Exome Panel. Following the target process, libraries were sequenced on the DNBSEQ-G400. **Result and Discussion:** We identified a pathogenic/likely pathogenic variants in NFIX (MIM*164005), PHIP (MIM*612870) and KCND3 (MIM*605411) genes. The heterozygous c.4529_4533delGAGTGinsATCT, p.(Arg1510HisfsTer4) variant in PHIP gene was evaluated as de novo and novel, according to segregation analysis. The heterozygous c.467G>C, p.(Cys156Ser) variant in NFIX was detected in the second patient with febrile seizure. This patient was considered to as Malan Syndrome [#614753] with epilepsy. The heterozygous c.1111G>A, p.(Gly371Arg) variant in KCND3 gene was detected a male patient with balance problem in walking. This variant detected in KCND3 gene was associated with Spinocerebellar ataxia 19 [#607346] genotype. Although Spinocerebellar ataxia 19 is an adult-onset disease, rarely early-onset cases have been reported in the literature.

Keywords: Neurodevelopmental Syndromes, Rare genetic diseases, PHIP, NFIX, KCND3

S-141 (ID-6268) Bestrofinopatilerde Farklı Mendelian Kalıtım Paternleriyle BEST1 Varyantlarının Pleitropisi

Nesligül Hasibe Gönen¹, Çağrı Mutaf²

1 Tıbbi Genetik Kliniği, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

2 Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

Bestrofinopatiler, retina pigment epitelindeki kalsiyum kanal reseptörü olan bestrofin-1 proteinini kodlayan, BEST1 genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen bir kanalopatidir. Başta retina etkilenmesi ile birlikte çeşitli bulguların oluşabildiği bu fenotipte BEST1 gen varyantlarının pleitropisi görülmektedir. En yaygın görülen bestrofinopati dominant kalıtılan Vitelliform Maküler Distrofi (MIM 153700) olmakla birlikte, yetişkin başlangıçlı vitelliform maküler distrofi, vitreoretinokoroidopati, retinitis pigmentoza, mikrokornea-rod-kon distrofi-erken başlangıçlı katarakt-stafiloma (MRCS) sendromu ve resesif kalıtılan bestrofinopati görülebilen diğer alelik hastalıklardandır. Her bir fenotipin oldukça nadir görülmesi, klinikle örtüşen bulguların olması sebepleri ile ayırıcı tanıda zorluk olmakta ve hastalarda yanlış tanı oranı %75'e kadar yükselebilmektedir. Bu çalışmada retinitis pigmentoza tanısı ile izlenen ancak yapılan moleküler analiz sonucunda otozomal resesif bestrofinopati tanısı alan bir aile sunulmaktadır. İlk kez 7 yaşında görmede azalma fark edilen ve ebeveynleri arasında akrabalık olan proband, 15 yaşında iken Göz Hastalıkları kliniği başvurusunda retinada skar saptanarak takibe alınmıştır. Hastanın görme keskinliği bilateral 0,1 idi. Gözdibi muayenesinde makulada skar, perimakuler alanda koryoretinal atrofiler ve retina pigment epitelinde değişiklikler saptanmıştır. Takiplerinde progresyon saptanan proband, 27 yaşında retinitis pigmentoza tanısı almıştır. Bir yıl sonraki muayenede retinopati, subretinal sıvı birikimi ve makulada skar oluşumu ile yaygın koryoretinal/retinal atrofi ile sonuçlanan ilerleyici distrofi saptanmıştır. Optik Koherans Tomografide maküler atrofi, hiperreflektif noktalar ve subretinal sıvı, Fundus Floresans Anjiografide hiperfloresans, retinal/subretinal skar görülmesi, benzer bulguları olan kardeşi ve kuzeni olması nedenleriyle bestrofinopati ön tanısı almış ve çalışılan BEST1(NM_004183) dizi analizinde homozigot c.956T>C (p.Leu319Pro) patojenik değişikliği saptanmış, aile segregasyonu da tamamlanmıştır. Bestrofinopati kliniğine sebep olan BEST1 mutasyonları genellikle missense değişiklikler olmakla birlikte bilinen bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmamaktadır. BEST1 genindeki farklı missense değişiklikler hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım kalıbı ile klinik bulguların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Hem BEST1 gen pleitropisi hem de farklı mendelian kalıtım nedeni ile bu hastalarda aile ağacı, aile öyküsü ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesinin doğru tanı açısından oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bestrofinopati, BEST1, pleitropi, allelik hastalık

S-142 (ID-6269) 16p11.2 Bölgesi Kopya Sayısı Değişiklikleri: Genotip-Fenotip İlişkisi

Esmâ Kayılioğlu¹, Büşranur Çavdarlı¹, Burcu Sağlam Ada¹, Yasemin Ülger¹

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

GİRİŞ: İnsan genomundaki kopya-sayısı-değişiklikleri(CNV), nörogelişimsel bozuklukların etiyojisinde önemli bir yere sahiptir. 16p11.2 bölgesi, genomda sıklıkla CNV saptanan bölgelerden olup bu bölgedeki delesyon ve duplikasyonlar otizm spektrum bozukluğu(OSB), bilişsel yetersizlik ve epilepsi gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. **MATERYAL ve METOD:** Bu çalışmada 2019-2024 yılları arasında merkezimizde çalışılmış olan kromozomal mikroarray analizleri(CMA) 16p11.2 CNV'leri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** Toplam 35 hastada 16p11.2 bölgesinde CNV saptanmıştır. 20 hastada Clingen veritabanında “proksimal” olarak bildirilen BP4-BP5 bölgesinin delesyonu(PDe), 5 hastada proksimal bölge duplikasyonu(PDu), 4 hastada “distal” olarak bildirilen BP2-BP3 bölgesinin delesyonu(DDe), 2 hastada distal bölge duplikasyonu(DDu), 2 hastada distal ve proksimal bölgeleri içeren delesyon, 2 hastadaysa 16p12.2 bölgesine uzanan geniş duplikasyon saptanmıştır. PDe saptanan hastaların ortalama başvuru yaşı 8 olup %55'inde(11/20) konuşma gecikmesi ve dil problemleri, %35'inde(7/20) epilepsi veya EEG bozukluğu, %40'ında(8/20) dismorfik yüz bulguları, %35'inde(7/20) bilişsel yetersizlik, %35'inde(7/20) boy kısalığı ya da genel gelişme geriliği, %15'indeyse(3/20) OSB tanısı olduğu görülmüştür. PDe saptanan hastaların 3'ünde başvuru nedeni konuşma geriliği olup bu hastalarda ek olarak hipotoni, dismorfik yüz görünümü, bilişsel yetersizlik bulguları saptanmıştır. Bir hasta epilepsi nedeniyle bir hastaysa boy kısalığı nedeniyle tetkik edilmiştir. DDe'ye sahip 4 hastadan 1'inde izole obezite mevcuttur. İki hastada epilepsi, bir hastada hipotoni başvuru sebebidir. DDu saptanan hastalardan biri prenatal dönemde KKH nedeniyle tetkik edilmiştir. Diğer hastada öğrenme güçlüğü, gelişim geriliği ve parmak anomalileri mevcuttur. Distal ve proksimal bölgeleri içeren 1.8-1.9 megabaz büyüklüğünde delesyon saptanan hastaların her ikisi kliniğimize hipotoni, baş tutma ve oturmada gecikme nedeniyle yönlendirilmiştir. Hastaların birinde takipte kliniğe epilepsi eklenmiştir. Segregasyon analizi tamamlanan 13 hastadan 5'inde kopya-sayısı-değişikliğinin maternal(3 PDe,1PDu,1DDu), 3'ünde paternal(2Dde,1PDe), 5'indeyse denovo(4PDe,1DDe) olduğu gösterilmiştir. **SONUÇ ve TARTIŞMA:** Nörogelişimsel bozuklukla takip edilen hastalarda kromozomal mikroarray analizinin önemi büyüktür. Analiz sonucunda patojenik bir CNV saptanması, hastanın tanı almasını sağlamakla beraber gelişebilecek ek patolojiler açısından önlem alınmasına ve segregasyon analiziyle beraber aileye sonraki gebelikler için risk bilgilendirmesi yapılmasına imkan sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Neurodevelopmental Disorders - Nörogelişimsel Bozukluklar DNA Copy Number Variations - DNA Kopya Sayısı Varyasyonları

S-143 (ID-6270) Erken Hafta Gebelik Kaybı Olgusunda Mozaiklik Tespitinde Moleküler Sitogenetik Yöntemlerin Önemi

Elif Kubar¹, Alp Peker¹, İrem Oflaz¹, Erhan Parıltay¹, Aslı Ece Solmaz¹, Burak Durmaz¹, Emin Karaca¹, Haluk Akın¹

1 Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Mozaiklik, döllenmiş tek bir oositten embriyo gelişim sürecinde meydana gelen iki veya daha fazla hücre hattında birbirinden farklı genotipin gözlenmesini ifade eder. Mozaikliğe sebep olan farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. En sık tespit edilen anöploidi mozaikliği gonozomal anöploidiyken, kromozomların yapısal değişikliğine bağlı görülen mozaiklik görece daha nadir tespit edilmektedir. Mikroarray ve yeni nesil dizileme teknolojileri gibi yüksek sensitiviteye sahip testler sayesinde mozaikliğin tespit edilme oranı günümüzde artış göstermektedir. Mozaikliğin kökeninin mitoz veya mayoz bölünmedeki hata nedeniyle olmasının ayrımının yapılması genetik danışma sürecinde tekrar riskini belirlemede büyük önem taşır. Mayoz bölünmede ayrılmama nedeniyle oluşan mozaik trizomiler özellikle genç yaş kadınlarda daha yüksek tekrar riskiyle ilişkilendirilmiştir. Gereç ve Yöntem: Erken hafta gebelik kaybıyla Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran olgudan elde edilen abortus materyalinden konvansiyonel karyotip analizi, kantitatif floresan PCR(QF-PCR), oligo-mikroarray(CMA) ve floresan in-situ hibridizasyon(FISH) yöntemleri kullanılarak üç farklı hücre hattı tespit edildi. Küretaj materyali kendi içerisinde bölünerek bir miktar materyalden DNA izolasyonu yapılırken geriye kalan materyalden üç flaskte primer kültür çalışması yapıldı. Bulgular: Direkt materyal QF-PCR analizinde sonuç normal değer aralığındayken, kültür örneği 21.kromozom anöploidisi açısından gri zonda tespit edilmiştir. Direkt materyalden yapılan CMA analizinde %13 oranında 4p delesyonu tespit edilirken, kültürde %20 oranında 4p duplikasyonu ve %55 oranında trizomi 21 saptanmıştır. Subtelomerik(subtel) 21q probuyla yapılan FISH analizinde üç flask için %34, %46 ve %51 oranlarında 21.kromozom trizomisi tespit edilmiştir. Subtel 4p ve subtel 21q problarının kullanıldığı M-FISH analizinde transloke 21q ve 4p görülürken, I-FISH analizinde %63 oranında 4p trizomisi görülmüştür. Karyotip analizi FISH sonuçlarıyla uyumlu görülmüştür. Ebeveynlerden yapılan genetik incelemelerde taşıyıcılık ve mozaiklik tespit edilmemiştir. Sonuç: Prenatal tanı ve erken hafta gebelik kayıplarında genetik incelemeye yönelik yapılan konvansiyonel karyotip analizi yapısal kromozomal değişiklikler için mozaiklik tespiti ve kromozom kökenini belirlemede tek başına yeterli olmayabilir. Bir sonraki gebeliğe yönelik uygun genetik danışma ve risk tayininde mozaiklik etyolojisinin belirlenmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: mikroarray, mozaikizm, FISH, karyotip, abortus, QF-PCR, moleküler sitogenetik, prenatal tanı

S-144 (ID-6271) Evaluation Of Clinical, Genetic Characteristics and Therapeutic Response in Patients With Congenital Myasthenic Syndrome Type 5

Onur Hanođlu¹, Gülten Öztürk², Ayşenur Ersoy Karayumak¹, Şeyma İyişenyürek², Esra Dirimtekin¹, Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹

1 Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Marmara Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Introduction: The COLQ gene is associated with autosomal recessive ‘Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) Type 5’ (OMIM: #603034). CMS Type 5 is a rare disease, and the clinical findings in patients typically include respiratory distress, ptosis, hypotonia, fatigue and muscle weakness. **Method:** Genomic DNA’s were isolated from peripheral blood of the patients with Congenital Myasthenic Syndrome Type 5 using salting out method. The genetic etiology of the patients were determined by Clinical Exome Sequencing (CES) (6 patients), Whole Exome Sequencing (WES) (3 patients) and COLQ gene sequencing (2 patients). PCR was performed with suitable primers for suspected deletions of exons from COLQ gene for some of the patients to confirm detected variants with NGS. **Cases:** The patients' initial clinical symptoms appeared between the neonatal period and the first year of life. The most common presenting complaint was respiratory distress, followed by ptosis and hypotonia. Eight of the patients had the same nonsense variant c.444G>A p.Trp148* in the COLQ gene (NM_005677). Additionally, a frameshift variant c.1082delC p.Pro361Leufs*65 was detected in the COLQ (NM_005677) gene of another patient. In two other patients, there was a suspicion of homozygous deletion in exon 13 in one case and a homozygous deletion in exons 14-15 in the other. Primers were designed for the relevant exons of these patients, and homozygous deletions were confirmed via PCR. No correlation was established between the variants and the clinical features of the patients. All our patients except for one did not benefit from acetylcholinesterase inhibitors but did benefit from salbutamol and ephedrine. **Conclusion:** In this study, we evaluated the clinical features, genetic characteristics and treatment responses of 11 patients with genetically diagnosed CMS Type 5, followed at Marmara University. Further extensive research is needed to establish a clearer phenotype-genotype correlation.

Keywords: COLQ gene; Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) Type 5; Respiratory distress; Ptosis; Hypotonia

S-145 (ID-6272) Ekzom Dizileme Verilerinde Saptanan Kopya Sayısı Değişikliklerinin Tanısal Katkısı: Tek Merkez Deneyimi

Mehmet Akif Yücesoy¹, Sinan Akbaş¹, Esmâ Nur Konur Akbaş¹, Durmuş Durmaz¹, Gülhanım Memiş¹, Süleyman Talha Özden¹, Behiye Tuğçe Yıldırım¹, Özge Hacer Demirbilek¹, Volkan Karaman¹, Tuğba Kalaycı¹, Çağrı Güleç¹, Bilge Şadan Özsaıt Selçuk¹, Güven Toksoy¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Ayşe Evrim Kömürcü Bayrak¹, Birsen Karaman¹, Gözde Yeşil Sayın¹, Zehra Oya Uyguner¹

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

Giriş: Kopya sayısı değişiklikleri (CNV), genetik materyalin kazanılması veya kaybı sonucu oluşan, hem doğal çeşitliliğimizin bir parçası olan hem de çeşitli konjenital defektler, nörogelişimsel bozukluklar ve diğer kompleks hastalıkların etiyolojisinde rol oynayan yapılardır. Ekzom dizileme (ES), Mendelyen hastalıkların temelinde yer alan küçük dizi varyantlarının (SNV) tespiti için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bununla birlikte günümüzde gelişen biyoinformatik araçlar sayesinde ES, CNV'lerin de tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada 900 olguya ait ES verileri incelenerek saptanan CNV'lerin tanısal süreçteki katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda Ekim 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında Sophia DDM analiz programı aracılığıyla çalışılan klinik ve tüm ekzom dizileme (KED/TED) verileri incelendi. Okuma derinliği bilgisi kullanılarak saptanan CNV'lerin boyutları, patojeniteleri, içerdikleri genler ile klinik anlamlılıkları değerlendirildi. **Bulgular:** ES çalışılan 900 olgunun 41'inde (%4.5) klinik olarak anlamlı olabilecek CNV tespit edildi. CNV tespit edilen 18 olguda (%44) sadece bir genin bir veya birkaç ekzonunun etkilendiği, 23 olguda (%56) ise birden fazla geni içeren değişimlerin bulunduğu gözlenmiştir. Olguların 27'inde (%65.8) delesyon, 13'ünde (%31.7) duplikasyon, birinde (%2.4) delesyon ve duplikasyon birlikteliği saptandı. Delesyonların yedisi (%25) homozigot, 19'u (%67.8) heterozigot ve ikisi (%7.1) hemizigot olarak saptandı. Ayrıca altı (%14.6) olguda otozomal resesif kalıtımı gösterilen genlerde heterozigot delesyonla birlikte birer SNV saptandı. Dört olguda sayısal kromozom anomalisi saptanırken, bir olguda ise mitokondriyal genomda 3.6 Kb boyutunda delesyon saptandı. **Sonuç:** Güvenilir bir CNV analizi, dizileme sürecindeki örneklerin eşdeğer koşullarda ve benzer kapsama derinliklerinde işlenmesine bağlıdır. Uygun kalitedeki ES verilerinden yüksek güvenilirlikle saptanan CNV'ler, SNV dışındaki sayısal ve yapısal (delesyon/duplikasyonlar) kromozom anomalilerini, ekzonik düzeyde meydana gelen çeşitli boyutlardaki değişimler ile yapısal mitokondriyal genom değişimlerini göstererek tanısal süreçte katkı sağlar. Çalışmamızda incelenen altı olguda SNV-CNV arasındaki birliktelik, kalıtım modeliyle uyumlu bulunmuş olmasıyla genetik hastalıkların tanısında kullanılan ES analizlerinde hem SNV hem de CNV analizinin birlikte değerlendirilmesinin önemini ve maliyet etkinliğini vurgulamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ekzom dizileme, Kopya sayısı değişimi, CNV

S-146 (ID-6274) Microna Profile in Primary Culture in Rare Subtypes Of Skeletal Dysplasia

Hamide Betül Gerik Celebi¹, Seda Vatansever²

1 Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi

2 Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Abstract: Objective: FKBP10-associated osteogenesis imperfecta progressive deforming type (Sillence type 3) (NOS 26-0160) is characterized by short stature, osteopenia, moderate to severe bone fragility, kyphoscoliosis, and limb deformities. MicroRNAs (miRNA) are known to regulate gene expression in various physiological and pathological processes. In this study, we evaluated the miRNA expression profiles of patients with NOS 26-0160 by sequencing. Methods: The miRNA expression profiles of individuals who underwent miRNA sequencing from fibroblast cultures of four different individuals from the same family carrying the homozygous pathogenic variant of the FKBP10 gene (c.831dupC) are shown in comparison with the control sample. Results: In our study, hsa-miR-320b, hsa-miR-320a-3p, and hsa-miR-129-5p levels were suppressed in patients. For all patients, hsa-let-7d-5p was found to have a high expression profile proportional to clinical progression. Conclusions: These results suggest that hsa-miR-320b, hsa-miR-320a-3p and hsa-miR-129-5p are novel miRNAs not previously associated with osteogenesis imperfecta. This study is the first report of miRNA expression analysis from skin fibroblast cultures associated with FKBP10-associated progressive deforming osteogenesis imperfecta. At the same time, this study will contribute to the understanding of the etiopathogenesis of the disease and provide a basis for the identification of related pathways and agents that can be used for the treatment of osteogenesis imperfecta.

Keywords: skeletal dysplasia, osteogenesis imperfecta, fibroblast culture, miRNA, FKBP10 gene.

S-147 (ID-6276) Primer Siliyer Diskinezi'nin Genetik Heterojenitesi: Homozigot Varyantların Rolü

Fatma Demir¹, Sanem Eryılmaz Polat², Gülay Güleç Ceylan³

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği

3 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş ve Amaç: Primer siliyer diskinezi (PCD), fenotipik ve genetik olarak heterojen motil siliya disfonksiyonudur. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, rinosinüzit, efüzyonlu otitis media ve bronşektazi ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde situs inversus vardır ve infertilite yaygındır. Siliya oluşumu, yapısı ve işlevinde yer alan 54 gen PCD ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada PCD etyolojisindeki genlerin homozigot varyantların genotip-fenotip korelasyonu değerlendirilerek literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2020-2024 yılları arasında, yeni nesil dizileme yöntemi ile çalışılan 33 gen içeren PCD panelinde homozigot varyant saptanan 83 hasta dahil edildi. Hastaların 43'ü erkek, 40'ı kadın ve yaşları 2 ila 42 aralığında idi. **Bulgular:** Hastalarda en sık sırasıyla DNAH5, CCNO ve CCDC40 genlerinde homozigot varyant saptandı. Hastaların 47'sinde patojenik, 26'sında muhtemelen patojenik (LP) ve 10'unda klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyant olduğu görüldü. DNAI2 geninde homozigot VUS varyant saptanan 1 hastanın DNAH5 geninde birleşik heterozigot LP/patojenik varyant tespit edildi. **Tartışma ve Sonuç:** PCD, kronik semptom yükü ve ilerleyici akciğer fonksiyonu kaybı nedeniyle yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, genetik ve fenotipik olarak çeşitlilik gösteren bir hastalıktır. Bu nadir ve kompleks hastalığın doğru bir şekilde teşhis edilmesi, hastaların multidisipliner yaklaşım sağlayabilen PCD merkezlerinde etkin bir şekilde yönetilmesi ve izlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kistik fibrozis olmayan bronşektazi, kronik üst solunum yolu hastalığı ve infertilite olan yetişkinlerin ayırıcı tanısında PCD düşünülmelidir. Çalışmamızda en sık DNAH5 geninde varyant saptanması, literatürdeki önceki çalışmalarla uyumlu olup ayrıca 22 farklı gende varyant bulunması, PCD'nin genetik heterojenitesini göstermektedir. VUS varyant saptanan hastada DNAH5 geninde birleşik heterozigot LP/patojenik varyant saptanması, mümkün olduğunca geniş yelpazede ilişkili genlerin yer aldığı panellerin çalışılması gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak çalışmamız, PCD'nin genetik çeşitliliğini ve hastalığın moleküler temellerini daha iyi anlamak için kapsamlı genetik analizlerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer siliyer diskinezi, genetik heterojenite

S-148 (ID-6277) Ataksi-Telenjiektazi Beklenmedik Klinik Seyirli Bir Olgu: DNA Çift Zincir Kırık Tamirindeki Bozuklukların Şiddeti Önemli mi?

Dilsu Dicle Erkan¹, Arda Çetinkaya²

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

2 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara Biyoinformatik Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Ataksi telenjiektazi (AT), adaptif immün yetmezlik, nörolojik bozukluklar ve artmış kanser riski ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu ATM geni, DNA çift zincir kırıklarının tamirinde görev alan bir protein kinazı kodlamaktadır. Özellikle DNA çift zincir kırıkları başta olmak üzere DNA hasarlarını tanıyan ve hasar cevaplarını başlatan hücre içi mekanizmaların merkezinde görev almaktadır. Bu çalışmada, alışlagelen AT bulgularına ek olarak ağır nötropeni, kronik ishal ve karaciğer nodülleri açısından takip edilen bir olgu sunulmaktadır. Olguda yapılan klinik ekzom dizileme (Twist CES v2.0) sonucunda; ATM (NM_000051.4) geninde c.2921+1G>A değişikliği homozigot olarak saptanmış ve önceden de patojenik olarak bildirilen bu değişiklik, AT ile ilişkili klinik bulguları açıklamıştır. Ancak AT fenotip yelpazesinde nadir görülen bulgular düşünülerek inceleme genişletildiğinde CHEK2 (NM_007194.4) geninde c.422A>C (p.Lys141Thr) heterozigot değişikliğinin bulunduğu görülmüştür. Bu değişiklik ise sağlıklı toplumda nadiren gözlenmekte olup pek çok farklı ailesel meme kanserine sahip olguda da bildirilmiştir. Ayrıca, homologları arasında korunmuş bir amino asidi değiştirmesi nedeniyle CHK2 fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. CHEK2 geni ürünü olan CHK2 proteini, DNA hasarı sırasında ATM tarafından fosforillenerek aktive edilen bir proteindir. Hücre döngüsünü durdurarak DNA hasarının tamiri veya apoptoz yolaklarının aktivasyonundan sorumludur. CHK2'nin ATM ile doğrudan ilişkisi düşünüldüğünde olguda saptanan bu 2 değişikliğin birlikte AT fenotipini ağırlaştıran bir etki göstermesi mümkündür. Olguda bulunan progresif CMV enfeksiyonu, sık sık ağırlaşan nötropeni, inflamatuvar barsak hastalığı ve karaciğerde nodüllerin varlığı tek başına AT tanısı ile açıklanamamaktadır. Bu bulgular nadiren AT ile ilişkilendirilmiş olsa da AT'de bu bulguları ortaya çıkarabilecek genetik veya çevresel etkenler daha önceden bildirilmemiştir. Bu olgudaki genetik bulgularımız AT'nin fenotipik çeşitliliğinin DNA hasar tamir yolağındaki ATM-dışı genlerdeki varyantlarla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Daha fazla AT olgusunun bu açıdan değerlendirilmesi ile, homolog rekombinasyon yolağındaki farklı genlerin aynı anda etkilenmesi sonucu kanser riski artışı ve diğer fenotipik özellikler açısından en iyi hasta yönetim stratejisi ortaya konabilecektir.

Anahtar Kelimeler: ATM, CHEK2, Ataksi Telenjiektazi

S-149 (ID-6278) Wiedemann-Steiner Sendromunda KMT2A Geninde Yeni Bir Mutasyon: Klinik ve Moleküler Bulgular

Sahra Acir¹, Bülent Uyanık², Esra Arslan Ateş¹

1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş: Wiedemann-Steiner sendromu (WDSTS), dismorfizm, gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik ve hipertrikozla karakterize nadir (1:25.000-40.000) otozomal dominant bir hastalıktır. Sendrom, kromatin modellenmesinde önemli rol oynayan KMT2A genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. **Vaka:** Tarafımıza dismorfik bulgular ve motor-mental gerilik nedeniyle yönlendirilen 16 yaşındaki erkek olguda sorunsuz gebelik sonrası miadında, uzamış doğum nedeniyle C/S ile doğum öyküsü mevcuttu. Büyüme parametreleri normal olarak tariflenmekteydi. Postnatal asfiksi, hipotonisite ve zayıf emmesi olan olgunun 45 gün yoğun bakım öyküsü mevcuttu. At nalı böbrek ve hidronefroz saptanan hastaya 10 yaşında nefrostomi uygulandığı ifade edildi. Fizik muayenede boy kısalığı (-2,92SDS), mikrosefali (-3,58SDS), kalın ve gür kaşlar, sinofriz, uzun kirpikler, bilateral ptozis, hipertelorizm, strabismus, aşağı eğimli ve dar palpebral fissürler, düşük-antevert kulaklar, belirgin columella, ince üst dudak, yüksek damak, sakral sinüs, ön kolda hipertrikoz, bilateral 1.metakarp kısalığı saptandı ve agresif davranışları mevcuttu. Üriner sistem görüntülemesinde displastik atnalı böbrek, parankim ekosunda artış ve sintigrafide obstrüksiyonla uyumlu görünüm saptandı. Skrotal USG'de bilateral testisler inguinal kanal distalindeydi. Konvansiyonel sitogenetik (46,XY) ve moleküler karyotip analizi normal sonuçlanan olgunun tüm ekzom dizi analizinde KMT2A geninde novel c.2535dupT (p.Glu846*) varyantı heterozigot olarak saptanmış olup segregasyonla denovo olduğu tespit edilmiştir. Varyasyonun erken stop kodonu oluşturarak güdük protein oluşumu ya da nonsens mediated decay nedeniyle protein oluşmamasına neden olacağı öngörülmektedir. Varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. **Sonuç:** KMT2A epigenetik süreçlerde önemli fonksiyonu olan bir lizin metiltransferazı kodlamaktadır. KMT2A gen varyasyonları WDSTS'a neden olmaktadır. Bu hastalarda klinik bulgular birçok farklı genle ilişkilendirilmiş olan diğer kromatinopati tipleri ile ortak olup altta yatan moleküler defekti ortaya koymak kesin tanı ve hastanın doğru yönetimi açısından önemlidir. Bu çalışmada, KMT2A geninde yeni bir patojenik varyasyon saptanan olgu klinik özellikleri ile birlikte sunulmuştur. Çalışmamızın nadir bir sendrom olan WDSTS'de fenotipik spektrumu genişleterek genotip-fenotip korelasyonu açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Wiedemann Steiner Sendromu, tüm ekzom dizileme, novel varyasyon, kromatinopati

S-150 (ID-6282) Nadir Bir Vaka: Konjenital Ağrı Duyarsızlığı

Avşe Nur Fırat¹, Şerife Büşra Çelik ², Ahmet Şirin¹, Şeyma Ağırman¹, Emin Gündoğdu¹,
Hüseyin Sonat Şimşir ¹, Hande Küçük Kurtulgan ¹, Malik Ejder Yıldırım ¹

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

2 Sivas Numune Hastanesi

Giriş: SCN9A periferik sinir sisteminin nosiseptif ve sempatik nöronlarında bulunan zenginleştirilmiş voltaj kapılı bir sodyum kanalıdır. SCN9A, 2q24.3 bölgesinde lokalize ve 26 ekzondan oluşan bir gendir. SCN9A mutasyonlarının primer eritremalji, konjenital ağrı duyarsızlığı, kalıtsal duyusal ve otonomik nöropati tip IID, proksimal aşırı ağrı bozukluğu ve küçük lif nöropatisi gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklardan, konjenital ağrı duyarsızlığı oldukça nadir olup, SCN9A mutasyonları etkilenen bireylerde yaygın olarak görülür. Vaka: Ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık bulunan 12 yaşında kız olgu, tekrarlayan fraktür, osteoporoz şikayetleri ve osteogenezis imperfekta ön tanısı ile çocuk endokrinoloji ve metabolizma kliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Olgunun hikayesinde preeklampsi nedeniyle 38 haftalıkken sezaryen doğum ile dünyaya geldiği, süt çocukluğu döneminden itibaren minör travma ile tekrarlayan fraktürlerin geliştiği, fraktür ağrılarını hissetmediği, ısıya karşı duyarsızlık, ağrısız ülserler olduğu öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde; kısa boy, dar alın, mavi sklera, badem göz, düşük alın saç çizgisi, kısa boyun, sağ elde parsiyel simian çizgisi, sol humerusta kısalık, sol üst ekstremitte proksimalinde cerrahi skarları, ayırık meme uçları, sol ayak medialinde ülsere lezyon mevcuttu. Aile öyküsünde benzer bulgulara sahip birey olmadığı öğrenildi. Karyotipi normal olan olgunun klinik ve fizik muayene bulguları göz önüne alınarak ön tanıda osteogenezis imperfekta ile birlikte konjenital ağrı duyarsızlığı, kalıtsal duyusal ve otonomik nöropati düşünülerek tüm ekzom dizileme analizi yapıldı. SCN9A (NM_001365536.1) geninde homozigot c.1642C>T (p.Arg548Ter) değişimi saptandı. Segregasyon analizi için anneden alınan örnekte aynı değişim heterozigot olarak saptandı. Baba merkezimizde değerlendirilmeyi kabul etmedi. Sonuç: Tekrarlayan fraktürler genetik ve genetik dışı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Genetik nedenlerden osteoporoz ve fraktürle ilişkili Osteogenezis imperfecta, Ehlers Danlos ve Hipofosfatazya gibi hastalıkların yanında daha az bilinen ve nadir görülen konjenital ağrı duyarsızlığı gibi durumların da fraktürlerle prezante olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital ağrı duyarsızlığı, SCN9A

S-151 (ID-6283) Clinical Findings and Variant Distribution Of FOXL2 in 8 Patients

Vedat Yüce¹, Şenol Demir², Oğuzhan Demir³, Esra Dirimtekin¹, Saliha Esra Olgun¹, Ayberk Türkyılmaz³, Alper Han Cebi³, Bilgen Bilge Geçkinli¹

1 Department Of Medical Genetics, School Of Medicine, Marmara University, 34854
Istanbul, Turkey

2 Department Of Medical Genetics, Van Research And Training Hospital, 10300 Van, Turkey

3 Department Of Medical Genetics, Faculty Of Medicine, Karadeniz Technical University,
Trabzon, Turkey

Introduction:FOXL2 gene is located on chromosome 3 with a single exon encoding 376 aa and its major expression sites are ovary and eyelid mesenchyme. Pathogenic variants identified in the FOXL2 gene have been associated with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES) type 1 and type 2, which occur approximately once in 50,000. **Material/Methods:** 6 families were evaluated through detailed anamnesis, pedigree analysis, physical examination, laboratory and imaging methods. After DNA isolation from the patients' peripheral blood, the exon and exon-intron boundary regions of the gene associated with BPES were analyzed via next generation sequencing (NGS). **Result:** In this study, which included 6 different families and 8 individuals, 1st patient, a 20-year-old female, presented with secondary amenorrhea and novel heterozygous c.693T>G (p.Ala231=) synonym variant was detected in the patient. Variant was inherited from father. Patient 2, 17-year-old male patient presented with dysmorphic findings. A novel, de novo c.216G>T (p.Glu72Asp) missense heterozygous variant was detected. Patient 3, 2-year-old girl, presented with blepharophimosis and ptosis. De novo c.672_701dup (p.Ala225_Ala234dup) missense heterozygous variant was detected. The variant was reported as pathogenic in ClinVar database. Patient 4, a 16-year-old female patient, presented with primary amenorrhea. c.655C>T (p.Gln219*) nonsense heterozygous variant was detected and segregation result was consistent with parenteral inheritance. The variant was reported as pathogenic in ClinVar database. Patient 5, 23-year-old female patient who presented with secondary amenorrhea. c.655C>T (p.Gln219*) nonsense heterozygous variant was detected. Patient 6, 6-year-old female patient who presented with dysmorphic appearance. c.663_692del (p.Ala225_Ala234del) missense, heterozygous variant was detected in the patient. It was reported as pathogenic, likely pathogenic in ClinVar database. **Discussion:** The distribution of the present variants is predicted to be located in certain domains, consistent with previously reported variants, and may contribute to genotype-phenotype correlation.

Keywords: BPES, BLEPHAROPHIMOSIS, PTOSIS, AMENORRHEA, FOXL2

**S-152 (ID-6284) GYS2 Geninde Novel Homozigot Varyant: Glikojen Depo Hastalığı
Tip0'lı Nadir Bir Olgu Sunumu**

Hacer Ukba Kına¹, Aslı Durmuş², Neslihan Cinkara¹, Engin Altundağ³

1 Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: Glikojen depo hastalığı (GDH) tip 0, 1000000'da bir sıklıkta görülen ve tüm glikojen depo hastalıklarının %1'ini temsil eden oldukça nadir görülen bir hastalıktır. GYS2 genindeki biallelik mutasyonlar sonucu özellikle açlık ve stres dönemlerinde hasta bireylerin karaciğer glikojen depolarında azalma, ketotik hipoglisemi ve sabah saatlerinde belirginleşen halsizlik, yorgunluk, bulantı ve kusma şikayetleri ile karşılaşmaktadır. Bu raporda GYS2 geninde novel homozigot mutasyon saptanan olgu sunulmuştur. **OLGU SUNUMU:** 4,5 yaşında erkek hasta açlık hipoglisemisi nedeni ile kliniğimize konsülte edildi. Prenatal öyküsünde özellik bulunmayan hasta 3650 gram sezaryen ile doğmuştu. Anne geceleri hastanın sık emdiğini, süt emmeyi bıraktığı 1,5 yaş sonrası dönemde ise sabahları halsizlik, kusma ve terleme şikayetlerinin başladığını belirtti. Motor gelişim basamakları doğal seyreden hastanın, beyin BT ve MR'ında patolojik bulgu yoktu. Batın ultrasonografide karaciğer üst sınırdan tespit edilerek takiplenmeye başlamıştı. Farklı zamanlarda yapılan tetkiklerde açlık kan şekeri 45-61 mg/dl arası, tokluk kan şekeri ise 150-188 mg/dl arası saptanmıştı. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Hastada ön tanı olarak glikojen depo hastalığı düşünüldü ve yeni nesil dizileme yöntemi ile metabolik hastalıklar paneli yapıldı. GYS2 geninde, patojenik homozigot c.1147C>T (p.Gln383*) mutasyonu saptandı. Olguya bu bulgularla GDH tip 0 tanısı koyuldu. Ebeveynlere yapılan Sanger dizi analizi sonucunda her ikisinin de heterozigot taşıyıcı olduğu görüldü ve genetik danışma verildi. Hasta diyet planlaması açısından diyetisyene yönlendirildi. **TARTIŞMA:** GDH tip 0 (# 240600), karaciğer glikojen sentaz enzimini kodlayan GYS2 geninde biallelik mutasyonlardan kaynaklanır. Bu enzim karaciğerde glikojen dallanmalarına glikoz rezidülerinin eklenmesinden sorumludur. Mutant enzim hastalarda açlık ve stres dönemlerinde belirginleşen ketotik hipoglisemiye neden olmaktadır. Olgumuzda GYS2 geni ekzon 8'de saptanan novel mutasyon, erken stop kodonu ile kırpılmış protein oluşumuna neden olmaktadır. Olgumuzda görülen geceleri sık emme, acıkma, sabah saatlerinde belirginleşen halsizlik, bulantı ve kusma literatürde tanımlanmış vakalar ile uyumludur. Şimdiye kadar yalnızca 40 adet tanımlanmış bu sendrom literatüre katkı sunmak amacı ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: glikojen depo hastalığı, GYS2, hipoglisemi, metabolik hastalık

S-153 (ID-6285) Two Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism Type-2 Patients With Different Phenotype and Novel Variants

Saliha Esra Olgun¹, Vedat Yüce¹, Şenol Demir¹, Pınar Ata¹, Ahmet Arman¹, Onur Hanoğlu¹
1 Marmara University Department Of Medical Genetics

Introduction: Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism Type II (MOPDII) is a rare genetic disorder and the most common form of microcephalic primordial dwarfism. It is characterized by extreme short stature, microcephaly, distinctive facial features, skeletal dysplasia and abnormal dentition. Biallelic pathogenic variants in the PCNT gene are associated with MOPDII. PCNT gene encodes pericentrin, a protein required for centrosome function and cell division. The aim of this study is to explore the clinical variability of MOPDII by discussing two cases with different clinical presentations. **Method:** After detailed anamnesis and physical examination of the patients included in the study, DNA isolation from peripheral blood was performed. They were then sequenced using QIAseq FX DNA Library UDI and SOPHIATM Clinical Exome Solution V3 kits and analyzed using QCI Interpreter-Sophia analysis software. **Case:** Case 1 10-year-old boy, physical examination revealed severe microcephaly, disproportionate dwarfism, and skeletal dysplasia. Case 2 16-year-old boy, physical examination revealed growth retardation, skeletal involvement and insulin hypersensitivity. Head circumference was normal on anthropometric measurement. **Result:** In Case 1 whole genome sequencing revealed a homozygous deep intronic variant PCNT (NM_006031) c.1761+189A>T. According to ACMG criteria, this variant is classified as likely pathogenic (PM2, PP4). In Case 2, clinical exome sequencing revealed a homozygous variant, PCNT c.385C>T (p.Gln129*). According to ACMG criteria, this variant is classified as likely pathogenic (PVS1, PM2). **Discussion:** The different clinical findings of the patients suggest that MOPDII has a quite heterogeneous phenotype. Molecular genetic diagnosis is very important for the patient's clinical management and for the family to receive appropriate genetic counseling. Also, this study contributes to the literature in terms of genotype-phenotype correlation as well as expanding the genotypic spectrum with new variants.

Keywords: MOPDII, PCNT, Microcephaly, Growth Retardation, Next Generation Sequencing

S-154 (ID-6288) CDK10 Geninde Homozigot Patojenik Varyant Saptanan Bir Olgu: Al Kaissi Sendromu

Alperen Fettahlođlu¹, Zeynep Esener², Mustafa Dođan³, Cemal Ekici¹

1 İnönü Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

2 Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Al Kaissi sendromu (ALKAS) (OMIM #617694), nadir, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur. 16q24 kromozomal lokasyonunda bulunan CDK10 geninde meydana gelen patojenik varyantlar bu sendroma neden olmaktadır. Bu gen tarafından kodlanan Cyclin-dependent kinase 10 enzimi bir kinaz olup aktin hücre iskelet organizasyonu, silyogenez mekanizmasının düzenlenmesi, ETS2 transkripsiyon faktörünün fosforilasyonu ve yıkımında görev almaktadır. Sendromun karakteristik bulguları arasında büyüme gecikmesi, özellikle boyun omurgasında omurga malformasyonları, fasiyal dismorfizm, orta ile şiddetli bilişsel yetersizlik ve psikomotor ve nöromotor gelişim basamaklarında gerilik sayılabilmektedir. Yöntem: Konvansiyonel sitogenetik; G-bantlama, Tüm ekzom dizileme analizi Olgu: 9 yaşında kadın olgunun ebeveynlerinin 1. derece akraba olduğu öğrenildi. Olguda nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, bilişsel yetersizlik mevcuttu. Antropometrik ölçümlerinde tartısı 22 kilogram (2,68 persentil), boyu 120 santimetre (6 persentil), baş çevresi 54 santimetre (80 persentil) olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayenesinde sol kulakta işitme kaybı, sol gözde anoftalmi ve sağ gözde mikroftalmi, iris kolobomu, mikrokornea, geniş burun kökü mevcuttu. Postnatal EKO'da geniş sekundum ASD, hafif PS tespit edilmiş olup 22 aylıkken bu nedenle ameliyat olmuştu. 3 aylıkken onarılmış tek taraflı kasık fıtığı operasyon geçmişi vardı. Periferik kandan çalışılan kromozom analizi 46,XX olarak raporlandı. Bilişsel gerilik, psikomotor gerilik, her iki gözde konjenital anomali gözlenen olguda ve ön tanıda düşünülen Mikroftalmi-anoftalmi-kolobom (MAC) spektrumu için tüm ekzom dizileme çalışması planlandı. Çalışılan tüm ekzom dizileme yönteminde CDK10 geninde (NM_052988.5) c.608+1G>A homozigot, patojenik varyant saptanmıştır. Aile segregasyon analizi sonucunda ilgili mutasyon ebeveynlerinde heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tartışma: Al Kaissi sendromu 2017 yılında tanımlanmış olup güncel literatürde toplam 11 olgu bildirilmiştir. Saptadığımız varyant daha önce 4 Türk hastada homozigot olarak saptanmıştır. Literatürdeki olgularla karşılaştığımızda olgumuzdaki bilateral göz sorunları, hiç gelişmemiş ağır göz gelişim anomalisi daha önce bildirilmemişti. Benzer klinik bulgulara sahip olgularda Al Kaissi sendromunun ayırıcı tanısında tüm ekzom dizileme analizinin faydalı olabileceği ortaya konmuştur. CDK10'un etkilendiği mekanizmaların aydınlatılması, potansiyel müdahale yollarını belirlemek açısından önem teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Al Kaissi sendromu (ALKAS), mikroftalmi, anoftalmi, bilişsel gerilik, nöromotor gerilik

S-155 (ID-6289) Nöroakantositozun Genetik Heterojenitesini Yansıtan Altı Olgunun Kapsayıcı Klinik ve Genetik Değerlendirmesi

Hatice Gündoğan¹, Sinem Kocagil², Jale Nezerli³, Selin Karakaya⁴, Hande Özkalaycı⁵, Meral Uluköylü Mengüç⁶, Kazım Cihan Can⁴, Abdullah Sezer⁷, Berker Duman⁴, Elifcan Taşdelen⁸, Gül Yalçın Çakmaklı³, Cenk Akbostancı⁹, Oğuz Çilingir², Naz Güleray Lafcı¹⁰

1 Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

5 Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

6 Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

7 Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği-Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Ve Çocuk Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

8 Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

9 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

10 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Nöroakantositoz; periferik yaymada akantosit varlığı, nörodejenerasyon ve psikiyatrik semptomlarla karakterize, milyonda birden daha nadir görülen bir hastalık grubudur. Etiyolojisinde farklı genlerde nokta mutasyonları, kopya sayısı değişiklikleri ve tekrar sayısı artışı bulunması nedeniyle yüksek genetik heterojeniteye sahip olan nöroakantositoz, otozomal dominant, resesif ve X'e bağlı kalıtım gösterebilmektedir. Son yıllarda altta yatan genetik ve metabolik mekanizmalar aydınlatıldıkça bu grup hastalıklar için kullanılan terminoloji değişmiş, güncel literatürde nöroakantositoz "Bulk lipid transfer hastalıkları" başlığıyla adlandırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada çeşitli nörolojik şikayetlerle başvuran, klinik ekzom dizilemeyle (CES) "Koreakantositoz (MIM 1)" ve "McLeod Sendromu (MIM 2)" tanıları alan ayrıca Sanger dizileme sonucunda nöroakantositoz ayırıcı tanısında yer alan "Aseruloplazminemi (MIM 3)" tanısı konulan toplam 6 olgunun klinik ve genetik özellikleri sunulmaktadır. Tanı yaşları 36-66 arasında değişen 4 koreakantositoz hastasında, VPS13A geninde üçü novel olmak üzere biallelik mutasyonlar saptanmış olup, hastaların üçünde bu mutasyonlar homozigot birisinde ise bileşik heterozigot durumdaydı. Beşinci olgu, kreatin kinaz yüksekliğiyle başvuran, Duchenne kas distrofi ekarte edildikten sonra CES kapsamında yapılan kopya sayısı analizinde XK geninin 1. ekzonunda intragenik delesyon saptanan 14 yaşında erkek hastaydı. Hastanın periferik kanında Kell antijeni saptanmayarak McLeod tanısı fenotipik olarak da desteklendi. Son olgu; mikrositer anemi, yüksek ferritin düzeyi, iç organlar ve bazal gangliada demir birikimi ve düşük seruloplazmin düzeyi nedeniyle takipliydi. CP geninde novel mutasyon saptanarak aseruloplazminemi tanısı aldı. Demir şelasyonu ve çinko tedavisi başlanarak irreversible nörolojik komplikasyonların önüne geçilmesi hedeflendi. Bu çalışma, nöroakantositoz vakalarının sınırlı sayıda olması ve sunulan kohortun çeşitli yaş aralıklarında, farklı alt tipler ile izlenen hastalar içermesi nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır. Bu grup hastalıkların tanıda düşünülmesinde yardımcı olan fakat rutin laboratuvar değerlendirmesinde sık istenmeyen seruloplazmin veya Kell antijeni alt

tiplendirmede yönlendirici olabilir. Nöroakantositozun genetik heterojenitesi düşünüldüğünde çoklu test kullanımını en aza indirmek için bir algoritma çerçevesinde genetik testlerin planlanması hastaların erken tanı alarak doğru klinik takip ve genetik danışmanlık almaları açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: nöroakantositoz, genetik heterojenite, nörodejenerasyon, koreakantositoz, McLeod Sendromu, aseruloplazminemi, Bulk Lipid Transfer Hastalıkları

S-156 (ID-6290) A Potential Novel SAMD9 Variant in A 46,XY Female: A Case of Mirage Syndrome

Samet Dilce¹, Bilgen Bilgi Geçkinli¹, Vedat Yüce¹, Ayşenur Ersoy¹, Cemal Onur Onaran¹, Ceren Alavanda¹

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

Introduction: MIRAGE syndrome (MIRAGES) is a rare multisystem disorder caused by mutations in the SAMD9 gene. This gene encodes a protein involved in regulating cell proliferation, stress response, and inhibition of abnormal cell growth. Mutations in SAMD9 disrupt cellular functions, contributing to the broad clinical spectrum seen in MIRAGE syndrome, including myelodysplasia, susceptibility to infections, growth restriction, adrenal hypoplasia, genital anomalies, and enteropathy. Here, we present the clinical and genetic evaluation of a 6-year-old female patient with 46,XY karyotype and MIRAGES. **Materials and Methods:** After karyotyping, DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes. The exon and exon-intron boundary regions of the genes associated with 46,XY Disorders of Sexual Development (DSD) were sequenced via next-generation sequencing (NGS) (Illumina, NovaSeq). **Results:** The patient exhibited neonatal thrombocytopenia from birth, followed by recurrent episodes of diarrhea and vomiting during early childhood. Additionally, the patient had neuromuscular developmental delay and prominent skin hypo-/hyperpigmentation. Hormonal assessments revealed normal cortisol and ACTH levels. A heterozygous de novo c.2948T>G (p.Ile983Ser) variant in the SAMD9 gene was identified. This variant had not been previously reported in the ClinVar database and was classified as likely pathogenic according to ACMG criteria. **Conclusions:** Our case presents a rare occurrence of a 46,XY female with MIRAGES. The role of the SAMD9 protein in regulating cell growth and stress response suggests that the identified variant may disrupt these processes, contributing to the multisystemic manifestations of the syndrome. This case highlights the potential pathogenicity of a previously unreported variant in the SAMD9 gene and contributes to the expanding genetic spectrum of MIRAGES. Further functional and clinical studies are required to elucidate the pathogenicity and full clinical impact of this novel variant.

Keywords: MIRAGE syndrome SAMD9 gene 46,XY Disorders of Sexual Development (DSD)

S-157 (ID-6291) CADASIL Hastalığında NOTCH3 Geninin Etiyolojideki Rolü ve Varyantların Yorumlanması

Abdullatif Bakır¹, Hanife Saat¹

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Amaç: Serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati hastalığı (CADASIL), NOTCH3 genindeki heterozigot patojenik varyantlardan kaynaklanan, migren, inme ve beyaz madde lezyonları ile kendini gösteren beynin küçük arteriyel damarlarının ilerleyici bozukluğu ile karakterize otozomal dominant bir kalıtsımlı genetik bir hastalıktır. CADASIL hastalığının moleküler genetik tanısı, bir probanda moleküler genetik test ile NOTCH3 geninde heterozigot patojenik bir varyantın tespiti ile konur. Bu çalışma, klinik bulgular ve nörolojik görüntüleme sonuçlarına dayanarak CADASIL şüphesi olan 78 hastadan oluşan bir kohortta NOTCH3 tek-gen testinin başarı oranı patojenik varyantların yorumlanması amaçlanmıştır. **Yöntemler:** CADASIL ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen 78 hastaya genetik test uygulandı. Periferik kandan elde edilen DNA örnekleri, yeni nesil DNA dizi analizi (NGS) yöntemiyle NOTCH3 geni hedeflenerek analiz edildi. **Bulgular:** NOTCH3 geninde 78 hastanın 9'unda (%11,5) varyant tespit edildi. Belirlenen varyantların 4'ü patojenik, 2'i olası patojenik olarak sınıflanırken 3 varyant klinik önemi belirsiz olarak değerlendirildi. Klinik önemi belirsiz olan varyantlardan bir tanesi daha önce bildirilmemiş novel bir varyant idi. Bu varyantlarda hot-spot özelliği gözlenmemiş olup genin farklı ekzonlarına dağılım göstermekteydi. Belirlenen 8 farklı varyanttan sadece R153C varyantı farklı aileden olan iki probantta tespit edildi. **Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada NOTCH3 mutasyonlarının CADASIL patogenezindeki rolünü göstermek ve genetik testlerin önemini vurgulamak amaçlanmıştır. Bu kohortta belirlenen %11,5 tespit oranı, bu hastalığın genetik heterojenliği ve moleküler testlerin yanında kapsamlı klinik değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, CADASIL'in klinik değişkenliğini ve genetik heterojenliğini daha iyi anlamaya yardımcı olmaktadır. **Anahtar Kelimeler:** CADASIL, NOTCH3, Genetik Heterojenite

Anahtar Kelimeler: CADASIL, NOTCH3, Genetik Heterojenite

S-158 (ID-6292) Impact Of Dietary Restriction On DNA Damage in Disorders With Defective Double-Strand Break Repair

Mert Kaya¹, Tuğba Kalaycı², Şahin Avcı³, Esra Börklü⁴, Nihan Bilge Kamer⁵, Umut Altunoğlu³

1 Koç University, Graduate School Of Health Sciences, Istanbul, Turkey

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

3 Koç University School Of Medicine, Medical Genetics Department, Istanbul, Turkey

4 Koç University, Genetic Diseases Evaluation Center, Istanbul, Turkey,

5 Department Of Genetic And Bioengineering, Engineering Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey.

Different DNA lesions trigger DDR through distinct repair pathways specialized on specific DNA lesions and their dysfunction may result in overlapping phenotypes. Recent studies showed that dietary restriction (DR) can alleviate transcriptional stress and neurological defects in Nucleotide excision repair (NER)-deficient mouse models. We hypothesize that disorders with functional NER but defective double-strand break repair (DSBR), such as Ataxia telangiectasia (AT), Fanconi anemia (FA) may similarly benefit from DR, as both deficiencies exhibit elevated proinflammatory signaling and oxidative stress, which DR potentially can mitigate. We aim to compare DNA damage induction in DSBR-deficient patient cells under restricted and normal caloric conditions. We clinically evaluated a cohort of AT, FA, WS and RTS patients and reviewed their molecular findings. Skin samples were collected from patients to generate fibroblast cultures. Cells were made quiescent through contact inhibition to prevent dilution of DNA damage and were cultured in DR and control media. Quiescence was confirmed by monitoring marker expression via RT-qPCR. Cells were exposed to DSB-inducing agents, and DNA damage was quantified using a γ -H2AX assay through flow cytometry. We recruited and sampled a cohort of 17 AT, 10 FA and 1 WS patients. RT-qPCR analysis showed increased expression of CDKN1A and CDKN1B markers in quiescence compared to proliferating cells, consistent with upregulated CDK inhibitors during cell cycle arrest. MKI67 and PARP1 levels were reduced, indicating decreased proliferation in quiescence. Flow cytometry showed a less pronounced increase in γ -H2AX-positive cells following DNA damage in the DR medium compared to the control. Initial results suggest that DR may reduce DNA damage in DSBR-deficient quiescent fibroblasts. We will perform RNA-sequencing to compare gene expression profiles of patient cells under restricted and normal media to check if DSBR-defects show survival responses similar to TC-NER deficiency, and assess the impact of DR on senescence and genome function.

Keywords: DNA damage response, Double-strand break repair, Fanconi anemia, Ataxia telangiectasia

S-159 (ID-6293) İkili Genetik Tanı Sonucunda Kompleks Fenotip: CACNA1C Kanalopatisi ve Proksimal CCND2 Mutasyonu Birlikteliği

Ayşe Gürel¹, Hüseyin Salih Güngör², Ayşegül Danış³

1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

2 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği

3 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

CACNA1C-ilişkili kanalopatiler, izole kardiyak veya nörolojik tutulumdan, uzun QT, kardiyak malformasyon, nörogelişimsel bozukluk, otizm, epilepsi ve sindaktili ile karakterize multisistemik Timothy sendromuna (OMIM#601005) kadar geniş bir klinik yelpazeye yol açmaktadır. CaV1.2 kalsiyum kanalını kodlayan CACNA1C'nin monoalelik mutasyonlarında gözlenen izole nörolojik fenotipte, hipotoni, global gelişim geriliği, epilepsi ve davranış bozuklukları görülmektedir (NEDHLSS, OMIM#620029). CCND2 geninin monoalelik mutasyonları ise Megalensefali-Polimikrogri-Polidaktili-Hidrocefali sendromuna yol açmaktadır (OMIM #615938). Bu çalışmada, izole nörolojik bulgularla seyreden CACNA1C-ilişkili kanalopati tanısı olan bir ailede ikincil de novo CCND2 mutasyonu sonucunda kompleks fenotip sergileyen bir olgu sunulmaktadır. Anne-baba arasında akrabalık bulunmayan yedi yaşındaki erkek olguda, gelişim geriliği, konuşmada gecikme ve davranış bozukluğu mevcuttu. Fizik muayenesinde mikrosefali ve minör dismorfik bulgular saptandı. Nörolojik incelemelerinde EEG anormallikleri gözlenirken kardiyolojik değerlendirmesi normaldi. Aile öyküsünden annesinde zihinsel yetersizlik ve dürtü kontrol bozukluğu olduğu öğrenildi. Klinik ekzom dizileme sonucunda olguda CACNA1C ve CCND2 genlerinde sırasıyla novel c.2531-2A>G splice ve c.185G>A (p.Trp62*) nonsense değişiklikleri heterozigot olarak saptandı. Segregasyon analizinde CACNA1C varyantının etkilenmiş anneden kalıtıldığı, CCND2 varyantının ise de novo olduğu belirlendi. ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılan bu varyantlar, her iki genin de evrimsel olarak korunmuş bölgelerinde yer almaktaydı. Sıklıkla kardiyak iletim defektleriyle ilişkilendirilen CACNA1C-ilişkili kanalopatiler olgudaki gibi nadiren izole nörolojik tutulumla ortaya çıkmakta olup, trunk-edeici mutasyonların daha hafif nörolojik fenotiplere yol açtığı gözlenmiştir. PI3K-AKT-MTOR yolağı ile ilişkili olan CCND2 genindeki fonksiyon-kazandıran heterozigot mutasyonların sendromik makrosefaliye yol açarken, genin proksimalindeki fonksiyon kaybına neden olan mutasyonların ise mikrosefali ile sonuçlanan inverse (karşıt) fenotipe yol açtığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, oldukça nadir iki hastalığın bir arada görüldüğü ilk olgu sunulmakta olup gözlenen harman fenotipin indekstekki nörolojik bulguları şiddetlendirdiği düşünülmüştür. Ayrıca, CACNA1C-ilişkili nörolojik fenotipte maternal kalıtım literatürde ilk kez bildirilmektedir. Aile içi fenotipik farklılıkların görüldüğü kompleks vakalarda ikili genetik tanıları özellikle dikkat edilmeli ve aynı genin protein düzeyindeki etkilerine bağlı olarak farklılık gösteren mutasyonları sonucu karşıt fenotiplerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: CACNA1C, CCND2, karşıt fenotip

S-160 (ID-6295) Herediter Multipl Eksositoz Ailesi

Büşra Saruhan¹, Çiğdem Yüce Kahraman¹

1 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş:Hereditör multipl eksositoz(HME), yaygın olarak uzun kemikleri etkileyen multipl osteokondrom oluşumu ile karakterize olan nadir bir genetik hastalıktır. Yaklaşık olarak 50.000’de 1 sıklıkta görülen bu hastalık otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Genellikle ailesel olarak görülen HME %10 oranında sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. HME vakalarının %90’dan fazlasında exostosin-1(EXT1) veya exostosin-2(EXT2) genlerinden birinde fonksiyon kaybına neden olan mutasyon rol oynamaktadır. Olgu:Biz burada hereditör multiple ekzositoz tanısı koyduğumuz ve aynı aileden olan 13 hastayı sunmayı amaçlamaktayız. Probandımız olan 13 yaşında erkek hasta; boy kısalığı, kol ve bacakta yer alan osteokondromlar nedeniyle multipl eksositoz ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi. Muayenede humerus proksimali ve tibia proksimalinde sert kitle , sağ kanat skapula, sol ön kolda hareket kısıtlılığına eşlik eden deformite ve genu valgum olduğu gözlemlendi. Ayrıca hastanın tıbbi geçmişi incelendiğinde 3 yıl önce tibia distalinden alınan biyopsinin osteokondrom olarak raporlandığı görüldü. Ayrıntılı aile öyküsü alınarak pedigrî çizildi ve ailede 12 kişinin benzer bulgular taşıdığı öğrenildi. Mevcut anamnez ve bulgular ışığında multiple eksositoz ön tanısı düşünülen hastadan EXT1 ve EXT2 genlerinin dizi analizinin yapılması planlandı. Sonuç: EXT2 geni dizi analizinde patojenik varyant tespit edilmezken, EXT1 geni dizi analizinde daha önceden literatürde bildirilmemiş olan c602dup muhtemel patojenik varyantı tespit edilmiştir. OMIM # 133700 EXOSTOSES, MULTIPLE, TYPE I; EXT1 tanısı konulan hasta ilgili bölümlere yönlendirilmiştir. Ailede benzer bulgulara sahip olan diğer bireylerde de aynı varyant tespit edilmiş olup aileye ayrıntılı genetik danışmanlık verilmiştir. Tartışma: Nadir görülen genetik hastalıkların tanısı geciktiğinde ailede çok sayıda birey etkilenebilmektedir. Sunduğumuz HME ailesinde çok sayıda birey multipl kemik tümörü ve komplikasyonlar nedeniyle tıbbi ve psikososyal zorluklar yaşamaktadır. Bu nedenle nadir olanlar dahil olmak üzere tek gen hastalıklarının tanısının konması ve ailelere genetik danışmanlık verilerek doğabilecek hasta bireylerin sayısının en aza indirilmesi amaçlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: EXT1 geni, hereditör multipl eksositoz, osteokondrom

S-161 (ID-6296) Türkiye'de Werner Sendromunun Retrospektif Değerlendirmesi ve Ulusal Kayıt Sisteminin İlk Klinik ve Genetik Bulguları

Nesibe Saliha Bulut¹, Erdem Kındış², Hasan Baş³, Ayberk Türkyılmaz⁴, Nesligül Gönen², Özgür Balasar⁵, İrem Kalay⁶, Mustafa Doğan⁷, Abdullah Sezer⁸, Abdulkerim Kolkıran⁹, Ezgi Gökpınar İli¹⁰, Özlem Ünal-Uzun¹¹, Nazan Eras¹², Vehap Topçu¹³, Ceren Damla Durmaz¹, Naz Güleray-Lafcı¹

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

2 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

3 İntergen Genetik Ve Nadir Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara, Türkiye

4 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

5 Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Konya, Türkiye

6 Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

7 Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

8 Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

9 Etlik Şehir Hastanesi, Pediatrik Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

10 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

11 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

12 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

13 Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

Werner Sendromu (MIM: 277700), otozomal resesif geçişli nadir bir erken yaşlanma sendromu olup, erken saç beyazlaması, cilt atrofisi, katarakt, işitme kaybı, diyabet, osteoporoz ve ateroskleroz gibi ileri yaşta ortaya çıkması beklenen komorbiditelerin erken prezentasyonu ile karakterizedir. Dünya genelinde nadir görülen bu sendromun Türkiye'deki sıklığı bilinmemektedir. Werner Sendromu'nun nadir görülmesi ve yeterince tanınmaması nedeniyle çoğu hasta doğru tanı alamamaktadır. Bu çalışmada, Türkiye genelinde moleküler tanılı Werner Sendromu hastalarının klinik, genetik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak sunulmaktadır. Kohortta yer alan 11 hasta (7 erkek, 4 kadın) 22 ile 52 yaş aralığındaydı. Ortalama ilk semptom yaşı 19, moleküler tanı yaşı ise 35'ti. Hastaların primer semptomları arasında katarakt, diyabet ve boy kısalığı yer almaktaydı. Tüm hastalarda erken saç beyazlaması ve bird-like facies görünümü tespit edildi. Hastaların beşinde bilateral katarakt, dördünde işitme problemi mevcut iken üç hastada ise bu sendromda sıklıkla karşılaşılan cilt ülserleri gözlemlendi. Kohorttaki iki hastada dislipidemi, hipertansiyon, osteoporoz ve hipogonadizm/infertilite gibi endokrin bulgular ortak olup, bu hastalardan birinde anjina pectoris/MI öyküsü varken, diğerinde ateroskleroz görüldü. Ek olarak bir hastanın spondilodiskit nedeniyle tedavi edildiği bir diğer hastanın ise izlemleri sırasında pnömoni nedeniyle exitus olduğu öğrenildi. Kohortta, WRN geninde saptanan sekiz biallelik mutasyondan dördü literatürde daha önce bildirilmemişti. Tespit edilen sekiz mutasyondan üçü nonsense, birisi missense, üçü ise splice-site varyantlardı. Hiperglisemi nedeniyle MODY şüphesi ile yönlendirilen yirmi beş yaşındaki hastada ise WRN geni 5. ekzonunun son nükleotidinde sinonim bir varyant saptanarak, bu

varyantın splice mekanizmasına etkisini değerlendirmek amacıyla RNA alışması planlandı. Türkiye’de Werner Sendromu’nun yaygınlığı hakkında sistematik veri eksikliği, hastalığın tanınması ve yönetiminde bir boşluk yaratmaktadır. Erken tanı, komplikasyonların önlenmesi ve genetik danışmanlık açısından kritiktir. Werner Sendromu tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi ve bu hastalığa yönelik ilk kez oluşturulan ulusal kayıt sistemi, hekimlerin farkındalığını artırarak tanı almamış bireylerin erken teşhisini ve komplikasyonların önlenmesini destekleyecek; aynı zamanda hastalığın seyrine dair uluslararası literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Werner Sendromu, erken yaşlanma sendromu, WRN, retrospektif değerlendirme, ulusal kayıt sistemi

S-162 (ID-6299) 16p11.2 Copy Number Variation Patient Series: Single Center Experience

Ayşenur Ersoy Karayumak*¹, Zeynep Münteha Başer¹, Müberra Dağlar¹, Şenol Demir², Ceren Alavanda², Çekdar Kapazan¹, Esra Hilal Ceylan¹, Onur Hanoğlu¹, Vedat Yüce¹, Esra Dirimtekin¹, Ahmet İlter Güney¹

1 Marmara University Medical Genetics Department

2 Sbü Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Background 16p11.2 copy number variations(CNV) are associated with autism spectrum disorders, mental retardation, behaviour abnormalities and epilepsy. The responsible locus of chromosome 16p11.2 spans approximately 600 Kb and contains 27-28 genes. Although differences in few clinical features are present between deletions and duplications, the region is one of the most common chromosome region associated with neurodevelopmental disorders. Methods The peripheral blood was drawn from the patients and DNA was isolated using the Zeesan Lab-Aid 824s Blood Isolation Kit. Received DNA samples were studied with Infinium Global Screening Array Cyto (GSA-Cyto) microarray chip and scanned on Illumina iScan platform. Copy number variations are detected and visualized by NxClinical (v.6.0) analysis programs developed by Biodiscovery. Relevant positions are reported with reference to Human Genome Build 37 (GRCh37/hg19). Cases 13 patients were included in our series who had a reported 16p11.2 CNV.11 of them had a deletion and 2 patients have duplications. Patients were compared in terms of clinical symptoms, penetrance, CNV size and segregation data and chromosome location of the 16p11.2 CNV. We have a family of 16p11.2 deletion in which 3 brothers and the father share the same deletion. 2 deletions and 1 duplications of 16p11.2 are smaller in size and does not include the genes reported in previous cases. 1 patient had an extra CNV in 12q21.31 region. Conclusion In our study, patients presented with diverse neurodevelopmental symptoms . Speech difficulties and epilepsy are the most common neurological phenotypes. One patient had anophthalmia which is a rare but reported finding of 16p11.2 deletion syndrome. Renal involvement is seen in 2 patients. Molecular refinements and genotype-phenotype correlation studies are needed for comprehensive management of these patients.

Keywords: 16p11.2 , speech delay, microdeletion , microduplication

S-163 (ID-6302) Tek Gen Hastalığı Düşündüren Dismorfik ve Nöropatik Ağrılı Bir Hastada 14q32.3 Terminal Delesyonu

Aysel Ünal¹, Güney Küçük Küllice²

1 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

2 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji-İmmünoloji Bölümü

14q Terminal Delesyon Sendromu mikrosefali, entelektüel yetersizlik, postnatal büyüme geriliği, hipotoni ve dismorfik bulgu olarak özellikle yüksek alın görülen nadir bir mikrolelesyon sendromudur. Bu sendromun kritik kayıp bölgesi 14q32.3-qter bölgesidir. Bu çalışmada Tıbbi Genetik polikliniğimize sendromik görünümü nedeniyle yönlendirilen 20 yaşında kadın hastanın klinik ve genetik özellikleri sunulmaktadır. Hastanın fizik muayenesinde uzun boy (2,88SD), uzun yüz, yüksek alın, uzun çene, mikrosefali (-3,32 SD) ve epikantus olup öyküsünde hafif entelektüel yetersizlik, vücutta yaygın şiddetli uyuşma-ağrı ve ellerde tremor mevcuttu. Herhangi bir hastalığı olmayan anne-babanın boyları normaldi. Olguda daha önce 2 ayrı dış merkezde tek gen hastalığından şüphelenilmiş ve klinik ekzom dizileme ile tüm ekzom dizilemede hastalıkla ilişkili varyant bulunmamıştı. Olgudan birimizde çalışılan mikroarray analizinde 14q32.31-q32.33 bölgesinde 5.5 megabazlık delesyon saptandı. Bu delesyon bölgesinde bulunan 47 OMIM geninden 20'si bir fenotiple ilişkilendirilmiş genlerdir. 14q32.3 Terminal Delesyon Sendromunda entelektüel yetersizliği neden olduğu öne sürülen 2 aday gen CRIP1 ve MTA1 genleri hastamızda da kayba uğramıştır. Olgumuzda saptanmış olan motor-mental gerilik, mikrosefali ve yüksek alın, literatürde daha önce bildirilen olguların hemen hepsinde bulunmaktadır fakat uzun boy ve vücutta yaygın ağrılar ilk kez bu hastada tanımlanmıştır. Olgumuzda bulunan yaygın ve şiddetli ağrılara, delesyon bölgesinde yer alan DYNC1H1 geninin neden olabileceği düşünülmüştür. Daha fazla benzer vakanın tanımlanması ve fonksiyon çalışmaları ile 14q32.3 Terminal Delesyon Sendromunun uzun boy ve nöropati ile ilişkisi netleşecektir.

Anahtar Kelimeler: 14q32.3, mikrolelesyon, uzun boy, ağrı

**S-164 (ID-6325) DNA Methylation Profiling by Bisulfite Sequencing in
Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD)**

Manar Kaptan¹, Beyza Yavuzcan¹, Serpil Eraslan², Şahin Avcı², İlker Eren³, Ayşe Nur Özdağ
Acarlı³, Gulshan Yunisova³, Mehmet Demirhan³, Piraye Oflazer³, Meltem Batıbay², Hülya
Kayserili⁴

1 Koç Üniversitesi

2 Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

3 Koç Üniversitesi Hastanesi, Kas Hastalıkları Merkezi

4 Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Kas Hastalıkları
Merkezi

Background/Objectives: FSHD is caused by overexpression of DUX4 due to hypomethylation on the 4q35 D4Z4 microsatellite region, inducing muscle cell atrophy. FSHD1 is associated with the contracted D4Z4 repeat units (<10RUs). Patients with >11 RUs are categorized as FSHD2 or candidates for differential diagnosis. In this study, we aimed to optimize and utilize a PCR-based bisulfite sequencing assay to analyze the DNA methylation pattern specific to the FSHD1&FSHD2 and to correlate the results with clinical and molecular findings. Methods: Bisulfite sequencing was performed for the CpG sites on the D4Z4 region. The study includes twenty patients, twelve with <10 RUs and eight with >11 RUs as well as five control samples. Bisulfite-converted DNA was subjected to Sanger sequencing with DR1-specific primers. Results: The established threshold for normal D4Z4 methylation, >65%, was confirmed in the control group. Among eleven patients with <10 RUs, ten exhibited methylation values below 40% while one showed a value of 50%. In the >11 RU group, three patients had values below 40%, and the remaining five displayed methylation levels between 50-60%, suggesting borderline status. Conclusion: In the cohort of <10 RU patients, considered as FSHD1, epigenetic profiling was supportive for molecular diagnosis. One patient with a borderline value of 50%, was a somatic mosaic. Among >11 RU patients, those with <40%, were considered as FSHD2 requiring testing for SMCHD1 & DNMT3B genes. In five patients with methylation levels of 50-60% genomic testing should be performed for differential diagnosis of FSHD.

Keywords: FSHD, DUX4, Repeat Units, Bisulfite Sequencing, Hypomethylation

S-165 (ID-6467) Kompleks Karyotip Tanımlamasında OGM: Olgu Sunumu

İsmigül Akın¹, Serdar Kasakyan¹, Zühre Karakaş¹, Yağmur Kızılırmak¹, Gizem Gıran¹, Aylin Kaynak¹, Vesle Özlem Mutlu¹, Begüm Baysefer Çelik¹, Ajlan Tükün¹

¹ Düzen Laboratuvarlar Grubu Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Optik genom haritalama (OGM), kopya sayısı varyasyonları dahil olmak üzere tüm yapısal varyasyonların saptanabilmesine olanak tanıyarak bu boşluğu dolduran yeni bir yöntemdir. Bu özelliği ile OGM gelecekte genetik alanında bir yaklaşım standardı haline gelme potansiyelindedir. Bu çalışmada dengeli kompleks kromozomal yeniden düzenlenmenin saptandığı bir olguda gerçekleştirilen OGM analizinin sonuçları sunulmaktadır. Sitogenetik analizde 46,XX,der(2)t(2;4)(q21;q21),der(4)t(4;16)(q21;q22)inv(4)(p12q21),der(16)t(2;6)(q21;q22) kromozomal kuruluşu saptanan hastada bu bulgu subtelomerik proplar kullanılarak yapılan FISH incelemesi ile doğrulanmıştır. Bu kompleks karyotipin kromoanasetezis, kromotripsis ve kromopleksi gibi nedenlerle yol açabileceği dengesiz değişikliklerin araştırılması amacı ile yapılan array incelemesinde eşik üstü patojenik delesyon ya da duplikasyon gözlenmemiştir. İnceleme rezolüsyonunu arttırmak ve dengeli yapısal varyasyonları değerlendirebilme amacı ile yapılan optik genom haritalamasında ogm[GRCh38] t(2;16;4)(q22.1;q23.2;q21.1)(140444223~140427437;78739024~79776734;75776878),inv(4)(p12;q21.1)(45576715;75769695) genomik kuruluş saptanmıştır. OGM'nin dengeli değişikliklerin tanımlanmasındaki başarısı, array analizlerine karşı en büyük avantajdır. Bu nedenle, yakın gelecekte analiz veri tabanlarının gelişimiyle dengeli değişikliklerin analizinde önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir. Özellikle kötü obstetrik öyküsü olan bireylerde, konvansiyonel yöntemlerin tespit edemediği dengeli değişikliklerin belirlenmesinde ilk basamak genetik yöntemler arasında yer alacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: OGM, kompleks karyotip, kromoanasetezis, kromotripsis, kromopleksi

POSTER BİLDİRİLER

P-001 (ID-5651) Esansiyel Hipertansiyon Etiyolojisinde Eksozomal miRNA Biyobelirteç Potansiyeli ve Ekspresyon Analizi

İlke Kızılyar¹, **Sinem Yalçın-tepe**¹, Servet Altay², Efe Yılmaz², Hazal Sezginer Güler¹, Drenushe Zhuri¹, Necdet Süt³

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Kan basıncı, kardiyovasküler sistemdeki çeşitli mekanizmaların etkileşimleri ile düzenlenmektedir. Hipertansiyon, kardiyovasküler sistemde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Hipertansiyon vakalarının büyük bir kısmı, belirgin bir tıbbi neden olmaksızın meydana gelen ve Esansiyel Hipertansiyon olarak tanımlanan hipertansiyon türüne sahiptir. Esansiyel hipertansiyon; kardiyovasküler, serebral ve renal bozukluklar için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta ve erken tanı, hayati bir önem taşımaktadır. Dolaşımdaki eksozomlardan köken alan mikroRNA'ların, önemli biyobelirteç potansiyellerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, eksozomal mikroRNA'ların ekspresyon düzeylerinin analizi ile birlikte esansiyel hipertansiyon için biyobelirteç potansiyellerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda literatür taraması yapılmış ve esansiyel hipertansiyon için biyobelirteç potansiyeli taşıdığı düşünülen; eksozomal miR-21-5p, eksozomal miR-155-5p ve eksozomal miR-1296-5p'nin ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma kapsamında; yeni tanı almış esansiyel hipertansiyon hastası 25 bireyden oluşan olgu grubu ve sağlıklı 25 bireyden oluşan kontrol grubu arasında; eksozomal miR-21-5p, eksozomal miR-155-5p ve eksozomal miR-1296-5p ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ancak yapılan karşılaştırma sonucunda, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Örneklem gurubuna dahil olan gönüllülere ait demografik özellikler belirlenmiş ve bu özellikler ile tespit edilen eksozomal mikroRNA ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi, uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir. Korelasyon analizleri, bireyin hasta veya sağlıklı olma durumundan bağımsız olarak yapılmıştır. Analiz sonucunda eksozomal miR-21-5p ekspresyon düzeyi ile yaş; eksozomal miR-155-5p ekspresyon düzeyi ile yaş ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Saptanan bu korelasyon ilişkileri üzerine literatür taraması yapılmış ve yapılan araştırma çalışmasının literatürdeki mevcut verileri destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu araştırma çalışması ile elde edilen verilerin, daha büyük kohortları kapsayan ileri çalışmalar için fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eksozomal miRNA, Esansiyel Hipertansiyon, Biyobelirteç

P-002 (ID-5658) Kompleks Genotipli - Novel FGD1 Mutasyonlu Bir Aarskog-Scott Sendromu Olgusu

Rümeysa Çelik¹, Süheyla Emre¹, Beyza Adaçoğlu¹, Filiz Özen¹, Elif Yılmaz Güleç²

¹ İstanbul Göztepe Prof.dr.süleyman Yalçın Şehir Hastanesi,tıbbi Genetik Kliniği

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: FGD1 geni, GTPaz Cdc42'yi aktive eden proteini kodlar. Cdc42, golgi kompleksi, plazma hücre membranı arası transport, hücre sinyal iletimi, ekstrasellüler matriksin regülasyonu fonksiyonunda rol oynar. FGD1 geninin patojen mutasyonları kısa boy, hipertelorizm gibi dismorfik yüz özellikleri, şal skrotum, kriptorşidizm, inguinal herni, brakidaktili, interdijital perdelenme, eklem hiperekstansibilitesi ile karakterize X'e bağlı resesif nadir bir sendrom olan Aarskog-Scott sendromuna (AAS,fasiyogenital displazi OMIM#305400) yol açar. Fenotipik özelliklerin değişken olabileceği bildirilmiş olup, entellektüel gerilik ve davranış problemleri de görülebilmektedir. OLGU: Aralarında akrabalık olmayan anne babanın ilk çocuğu, postnatal başlangıçlı ekstremitelerde belirgin olan boy kısalığı, atipik yüz görünümü ve kriptorşidizm öyküsü nedeniyle 10 aylıkken tarafımıza refere edilen erkek çocuk. Fizik incelemesinde A:7100 gr (-2,41 SDS), B: 63 cm (-3,9 SDS), BÇ 44 cm (-1,66SDS), bulundu. Sol gözde pitoz, hipertelorizm, bürün kökü basık, burun delikleri öne bakıyor, brakidaktili, bilateral pes varus saptandı. Yapılan kromozom analizi 46,XY olarak sonuçlandı. Ek olarak ilk planda yapılan mikroarray analizinde 16p13.11(15140211-16633361) bölgesinde 1.5 Mb 'lık duplikasyon saptandı. Yapılan incelemeler fenotipini açıklamayınca yapılan yeni nesil dizileme panel test sonucu: FGD1 geni 17.ekzonda (c.2580+1G>A) daha önce bildirilmeyen bir kırılma bölgesi mutasyonu saptandı. ACMG kriterlerine göre olası patojenik saptanan bu değişim hastanın fenotipini açıklamaktaydı. Hastamıza Aarskog Scott Sendromu tanısı kondu. X' e bağlı resesif kalıtılan bu sendroma yönelik yapılan taşıyıcılık analizi sonucu anne taşıyıcı saptandı, annenin aile öyküsünde babasının da Aarskog Scott Sendromu bulgularına sahip olduğu öğrenildi, babasına test yapılması önerildi. Hastamızın ayrıca babası ile ortak taşıdığı 16p duplikasyonuna yönelik aileye genetik danışma verilerek, bu duplikasyonun otizm-bilişsel gerilik ilişkili inkomplet penetransa sahip bir CNV sendromu bölgesi ile örtüşmesi nedeniyle nöromotor gelişim takibi önerildi. **TARTIŞMA VE SONUÇ:** Boy kısalığı yakınması ile gelen hastalarda yapılan ayrıntılı incelemeler sonucu hasta ve ailesinde birden fazla genetik patolojiye rastlanabilmektedir. Aarskog Scott Sendromu postnatal büyüme gelişme geriliklerinde özellikle hipertelorizm ve kriptorşidizm gibi özellikler varsa akla getirilmeli ve araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: AARSKOG-SCOTT SENDROMU ,FGD1

P-003 (ID-5659) Otoinflatuvar Gen Paneli Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi

Bevza Adacıođlu¹, Diyar Sayıt¹, Sena etin ¹, Rümeysa elik¹, Süheyla Emre¹, Elif Yılmaz Gle², Filiz zen³

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

2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

Giriş: Otoinflatuvar hastalıklar, doğal immün sistem bozukluğu sonucu ortaya çıkan tekrarlayan ateş ve enflamasyon atakları ile seyreden mendelyan kalıtım gösteren otozomal geçişli bir hastalık grubudur. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, oral aft ve deri döküntüsü gibi bulgular eşlik etmekte olup çoğunlukla çocukluk çağında baŐlamaktadır. Bu klinik tabloya uyan hastalarımızı yeni nesil dizileme tabanlı otoinflatuvar gen paneli ile değerlendirdik. Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize 13.11.2023 - 16.05.2024 tarihleri arasında MEFV geni sık mutasyon fragman analizi yapılmış olan ve otoinflatuvar panel istemi için yönlendirilen 74 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların periferik kan numunelerinden elde edilen DNA rnekleri IlluminaNextSeq 500 platformunda SOPHIA Clinical Exome Solution kiti kullanılarak çalışıldı. Otoinflatuvar panel kapsamında 28 gen (CARD14, DNASE1, ELANE, IL10RA, IL12RB1, IL1RN, IL23R, LPIN2, MEFV, MVK, NCSTN, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, PLCG2, POMP, PRF1, PSMB8, PSTPIP1, PTPN6, STX11, STXBP2, TMEM173, TNFRSF11A , TNFRSF1A, TREX1, UNC13D) analiz edildi. Analiz yapılırken ClinVar veritabanı, in silico tahmin programları ile güncel literatür verileri temel alınmış olup varyantlar ACMG kriterlerine göre değerlendirildi. Hasta kliniği ile ilişkilendirilen patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi belirsiz varyantlar (VUS) rapor edildi. Bulgular: Tekrarlayan ateş ve sistemik enflamasyon bulguları olan 74 hastanın hiçbirinde panel kapsamında patojenik varyant bulunamadı. Hastaların 32'sinde (%43.2) klinik ilişkili anlamlı varyant saptandı. 20 hastada (%27.77) MEFV geninin çeşitli varyantları saptanmış olup bunlardan dördü (%5.55) homozigot varyanttı. Dört hastada PSTPIP1 geninde VUS varyant, dört hastada PLCG2 geninde VUS varyant, iki hastada NOD2 geninde VUS varyant, iki hastada NCSTN geninde VUS varyant, bir hastada PRF1 geninde muhtemel patojenik varyant saptandı. Tartışma ve Sonuç: Elde edilen veriler ışığında otoinflatuvar panel istemi ile yönlendirilen hastaların analizinde genellikle patojen değişim saptanmamaktadır. Bunun yanında yarısına yakınında fenotiple ilişkili olabilecek VUS değişimler bulunması bu hastalıkların genotip-fenotip iliŐkilerine yönelik daha geniş kohortlu çalışmalar yapılmasının gerektiğini göstermektedir. Ayrıca bu tür yakınması olan olgularda immün yetmezlikler söz konusu olabileceğinden paneldeki gen içeriği arttırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Otoinflatuvar Hastalıklar, Otoinflatuvar Panel, FMF

P-004 (ID-5668) Konjenital Anomalili Hasta: SNP Array'den NGS'ye

Ali Cicekli¹, Ali Torabi¹, Zeynal Sütürk¹, Ebru Marzioğlu Özdemir¹, Nadir Koçak¹, Tülin Çora¹

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Doğru ve geniş kapsamlı genetik testler, genetik bozuklukların teşhisi ve yönetimi için oldukça önemlidir. Kromozomal mikroarray(CMA) zihinsel engelli, otizmlili ve/veya konjenital anomalili hastalarda kazanç ve kayıpların tespitindeki faydası iyi bir şekilde belgelenmiştir ve CMA bu endikasyonlar için birinci kademe test olarak önerilmektedir. Heterozigotluk kaybı(LOH) bölgeleri tek nükleotid polimorfizmi(SNP) tespit eden problemlere sahip platformlar tarafından tespit edilebilir. Bu vakamızda ilk tetkik olarak SNP-Array planlanan konjenital anomalili bir hastada saptanan LOH bölgesine yönelik yapılan CES analizinde RAB3GAP2 geninde homozigot patojenik varyant tespit ettik. SNP-Array'in LOH bölgelerini tespit edebilmesi, genotipleme analizinde ipucu olabilmesi nedeniyle bu fenotipteki hastalarda CGH-Array yerine ilk tetkik olması gerektiğini göstermeyi amaçladık. Vakada >700K SNP probu içeren(Illumina) SNP-Array çalışılmış olup GenomeStudio v.2.0.5 Software ile analiz edildi. CES analizi için 4133 genin hedeflenen bölgelerini içeren Roche HyperCap-DS-CES kiti çalışılmış olup çevrimiçi Genomize SEQ analiz versiyonu 16.7.4 ve Ensembl anotasyonu'yla analiz gerçekleştirildi. Bilateral katarakt ve sendromik yüz görünümü nedeniyle gelen 2 aylık kız hastanın değerlendirilmesinde çoklu konjenital anomali mevcuttu, ailede benzer öykülü birey yoktu ve ebeveynlerinin aynı köydendi. Hastada öncelikle karyotip ve SNP-Array analizi planlandı. Karyotip analizi normal olan hastanın SNP-Array analizinde 1q41:217,043,669-220,396,735 konumunda RAB3GAP2 genini içeren LOH bölgesi tespit edildi. Hastada klinik ile uyumlu olduğu düşünülen bu gene yönelik yapılan CES analizinde, RAB3GAP2'de homozigot patojenik varyant olan tespit edildi. Segregasyon analizinde, ebeveynler heterozigot olarak tespit edildi. Bu vaka, SNP-Array'in genetik hastalıkların tanısındaki önemini ve özellikle heterozigotluk kaybı(LOH) bölgelerinin belirlenmesindeki rolünü vurgulamaktadır. CGH-Array'in aksine SNP-Array, LOH ve UPD bölgelerini tespit edebildiği için daha fazla bilgi sağlar. Bu yöntem aynı zamanda genotipleme analizi için ipuçları sağlayarak hedefe yönelik genetik testlerin planlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak özellikle akraba evliliklerinin yaygın olduğu Türkiye gibi ülkelerde, yüksek çözünürlüklü SNP-Array, CNV ve LOH bölgelerinin tespitinde ve genetik hastalıkların teşhisinde kritik bir rol oynamaktadır; bu nedenle klinik genetik pratiğinde daha yaygın kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital anomali, SNP Array, LOH, NGS

P-005 (ID-5684) Novel G6PC3 Varyantının Neden Olduğu ve Kronik Akciğer Hastalığı Zemininde Ağır Bronkopulmoner Fonksiyon Bozukluğu Olan Dursun Sendromu Olgusu

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

1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

Giriş: G6PC3 eksikliği, değişken fenotiplerin eşlik edebildiği ağır konjenital nötropeni ile karakterize bir grup nadir sendroma neden olur. Bu fenotipler; nonsendromik izole nötropenik form, klasik form (nötropeniye ek olarak kardiyovasküler ve/veya ürogenital anormallikler) ve ağır form (klasik forma ek olarak miyeloid olmayan hematopoetik tutulum ± pulmoner hipertansiyon ± timus hipoplazisi görülür; bu form Dursun Sendromu olarak bilinir) olarak sınıflandırılır. Dursun Sendromu'nda görülebilen fenotipik spektrum içinde aralıklı trombositopeni, konjenital kalp hastalığı, ürogenital defektler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, büyüme gelişme geriliği, hormonal eksiklikler, minör dismorfik özellikler, kas ve iskelet tutulumu yer alır. Olgu: Ebeveynleri arasında akrabalık (birinci derece kuzen evliliği) bulunan 16 yaşında kız hasta, tarafımıza anormal bronkoskopik bulgular ile yönlendirildi. Bronkoskopisinde bronşiektazik görünüm, kıkırdak halkalarda aşırı incelme ve sivrileşme, kıkırdaklar arasında ciddi mukozal kayıp ve çöküklük olduğu görüldü. Daha önceden bilinen konjenital nötropeni, opere sekundum ASD, büyüme gelişme geriliği, bilateral vezikoureteral reflü, primer enürezis, sol böbrekte grade1-2 kaliektazi, sık alt solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonu geçirme, IVIG tedavisi alma ve persistan bronkodilatatör kullanımı öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde boyu 155 cm (25p), kilosu 36 kg (3p altında) idi ve hafif fasiyal dismorfizmi vardı. Hastaya nötropenisi nedeni ile yapılan DEB testi, HAX1 ve ELANE dizi analizleri normal saptandı. Periferik kan örneğinden elde edilen DNA ile Illumina NextSeq 500 Platformunda Sophia kiti kullanılarak Klinik Ekzom Dizileme (CES) çalışması yapıldı. Analiz sonucunda G6PC3 geninde NM_001319945.1: c.132del: p.Glu3749* varyantı homozigot olarak saptandı. Toplumsal veri bankalarında görülmeyen ve frameshift etkisi olan varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırıldı. Sonuç: G6PC3 geni bağ dokusunda düşük düzeyde eksprese olsa da bu genin eksik olduğu durumda hastalarda bağ doku sorunları nadiren bildirilmiştir. Bizim hastamızda saptanan novel varyant ve trakeobronşiyal ağaçta saptanan kıkırdak/bağ doku sorunları ile ağır kronik akciğer bulgularının olması Dursun Sendromu'nda literatürde ilk olarak bu olgumuzda görülmüştür. Bu sendromda bağ doku ilişkili patolojilerin araştırılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Dursun Sendromu, G6PC3, nötropeni, kronik akciğer hastalığı

P-006 (ID-5750) Hipotoni Etiyolojisi Araştırılan, Rett Sendromu Tanısı Alan Bir Olgu

Ayşe Gül Zamani¹, Rahime Laçın¹, Tuğba Deniz Kurnaz Demir¹

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

RETT Sendromu (RS, OMIM:312750) X'e bağlı dominant kalıtılan, normal gelişim döneminden sonra edinilmiş becerilerde gerileme ile seyreden nörogelişimsel, ilerleyici bir hastalıktır. Yaklaşık olarak 10.000 canlı kız doğumdan 1'ini etkiler. Mikrosefali, amaçlı el hareketlerinin ve dil yeteneğinin kaybı, kognitif yıkım ve solunum problemleriyle seyreder. Hipotoni ilk anda ön plana çıkan ve tek başına izlenen bir bulgu değildir. MECP2 varyasyonları klasik vakaların %95'inden fazlasında bulunur. CDKL5, MEF2C, FOXP1 ve TCF4 genleri de bazı RS vakalarında rapor edilmiştir. Hipotoni bulgusuyla dış merkezden genetik polikliniğine SMA taraması için yönlendirilen altı aylık kız hastanın rutin laboratuvar tetkikleri, elektromiyografi ve santral sinir sistemi görüntülemesi normaldi. Olgunun prenatal, natal ve postnatal öyküsünde kayda değer bir verisi yoktu. Ebeveynler akraba değildi. SMN1 ve SMN2 MLPA analizinde her iki geninde allel kopya sayısı normaldi. Hastaya ileri inceleme amacıyla Nöromüsküler Hastalık Yeni Nesil Dizileme (YND) Paneli çalışıldı. MECP2 heterozigot c.509C>T (ENST00000453960) varyasyonu saptandı. Son dönemlerde neonatal hipotonik bebek YND taramalarında MECP2 varyasyonları saptanmaktadır. Hastalığın erken döneminde karakteristik bulgular henüz ortaya çıkmadan tek bulgusu hipotoni olan hastalarda etiyoloji araştırılırken RS'nin düşünülmesi gerekmektedir. Yeni genotip-fenotip korelasyonları ve varyasyon spektrumunun genişlemesi RS klinik tanısına katkı sağlayacaktır. Genetik testler RS'nin klasik belirtileri henüz ortaya çıkmadan tanı koymaya yardımcı olabilir. Erken tanı; erken müdahale ve doğru yönetim açısından önemlidir. Bu da hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini arttıracaktır. Yeni geliştirilen YND Hipotoni platformlarında MECP2 geninin yer alması bir gereksinimdir. Vakamız, ayrıca MECP2 varyasyon analizi için değerlendirilmesi gereken hastaların endikasyonlarının içinde tek bulgusu hipotoni olan vakaların da yer almasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rett Sendromu, MECP2 geni , Hipotoni

P-007 (ID-5751) Arboleda-Tham Sendromu: Wes Analizinin Tanı Gücüne Etkisi ve Yeni Varyantın Bildirilmesi

Berke Tuvgun¹, Özge Özer Kaya¹, Pınar Gençpınar², Berk Özyılmaz¹

1 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Arboleda-Tham sendromu, otozomal dominant kalıtımla geçen, lizin asetiltransferaz 6A (KAT6A) genindeki patojenik varyantların neden olduğu; gelişimsel gerilik, konuşma gecikmesi, mikrosefali, kardiyak anomaliler ve gastrointestinal komplikasyonlarla karakterize edilen bir sendromdur. Bu sendromun tanısında sıklıkla Whole Exome Sequencing (WES) testi kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı, yeni saptadığımız patojenik varyantın bildirilmesi, fenotip bulgularının gösterilmesi ve WES analizinin nörogelişimsel bozukluklarda daha kısıtlı NGS panel testlerine kıyasla tanı gücünü tartışmaktır. 8 yaşında erkek hasta gelişim geriliği nedeniyle polikliniğimize refere edildi. Olgumuzda neonatal hipotoni, hipoksi, nörogelişimsel gerilik, mikrosefali, yürüme gecikmesi, kolay yorulma, pitozis, mikroretrognati, ince üst dudak, geniş burun ucu, epikantal katlantı ve düşük kulaklar mevcuttu. Hastaya yapılan DMD MLPA ve Konjenital Musküler Distrofi NGS panellerinde patojenik varyant saptanmadı. Ancak, merkezimizde gerçekleştirilen WES analizi sonucunda KAT6A geni (NM_006766.5):c.4538_4547dup (p.Gly1517ProfsTer39) heterozigot varyantı tespit edildi. Segregasyon çalışmaları ile bu varyantın de novo olduğunu gösterdi. ACMG kriterlerine göre değerlendirilen varyantın hastalık ilişkili olduğu düşünüldü. Literatürde KAT6A geni fonksiyon kaybettiren (LOF) varyantları hastalığın patogeneğinde büyük çoğunlukla yer aldığı gösterilmiştir. Bu veriyle uyumlu olarak bizim bulduğumuz varyantın da çerçeve kaymasına neden olarak fonksiyon kaybettirici bir varyant olduğu görülmektedir. Saptadığımız varyant daha önce Clinvar veri tabanı ya da literatür taramasında karşımıza çıkmamıştır. Yeni varyantların bildirilmesi; fenotip genetik ilişkisi, genin fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması gibi başlıklarda oldukça önem kazanmaktadır. Yapılan klinik değerlendirme sonucunda ilk basamak test olarak belirgin kas hastalığı bulgusu olmayan bireylerde panel testleri yerine WES testi ile daha hızlı tanıya gidebileceği görülmektedir. Bu olgu sunumu, WES testinin uygun hasta seçimi ve ek moleküler değerlendirmelerle tanı gücünü önemli ölçüde artırabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yeni saptanan mutasyonun Arboleda-Tham sendromu ile ilişkisini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: WES, Arboleda-Tham Sendromu, de novo mutasyon, KAT6A

P-008 (ID-5788) Xp22.33-SHOX Delesyon Fenotipleri

Süheyla Emre¹, Rümeyza Çelik¹, Beyza Adaçoğlu¹, Filiz Özen², Elif Yılmaz Güleç³

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

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

3 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: SHOX (Short Stature Homeobox-containing) geni X kromozomunun Xp22.33; Y kromozomunun Yp11.3 psödotozomal bölgelerinde yer alır. Delesyon, nokta mutasyonlarında Langer mezomelik displazi (LMD) (MIM # 249700), Leri Weil diskondroosteozis (LWD) (MIM # 127300), İdiyopatik ailevi boy kısalığı (MIM # 300582) fenotipleri görülür. Heterozigot değişimlerin neden olduğu LWD; kısa boy, ön planda mezomelik ekstremite kısalığı, Madelung deformitesi ile karakterize olup yüksek damak, skolyoz eşlik edebilir. LMD resesif kalımlı olup daha ağır fenotipe, mikrognati, artmış lomber lordoz, Madelung deformitesi, belirgin mezomelik ekstremite kısalığı, ciddi ön kol ve femur kısalığına neden olur. Mezomelik kısalık ve Madelung deformitesinin eşlik etmediği fenotip idiyopatik ailevi boy kısalığı olarak değerlendirilir. Xp22.33 bölgesinde heterozigot delesyon tespit ettiğimiz beş hastamızın fenotiplerini değerlendirdik. Olgular: İlk ailemizdeki indeks olgu, sekiz yaş erkek hasta miadında 1500 gr doğmuş ve IUGR nedeniyle yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü vardı. Fizik muayenesinde (FM) boyu 114 cm (-2,43 SDS) olup sinofrisi, hipotelorizmi, küt parmak uçları ve epikantusu dikkat çekmekteydi. Annesinin boyu 146,7 cm ölçüldü. Hastamızın array CGH analizinde Xp22.33 bölgesinde 407.1 Kb delesyonu saptandı bu durum annesinin aynı bölgedeki heterozigot 446.8 Kb'lik kaybıyla örtüştü. İkinci ailemizdeki indeks olgu yedi yaş kız hasta miadında normal kilo, boy ile doğmuş. Kemik yaşının beş yaşla uyumlu olması ve boy kısalığı nedeniyle yönlendirilmişti. FM'de boyu 109 cm (-2,97 SDS) ölçüldü ve pektus ekskavatum mevcuttu. Annesi ve dayısının boylarının 148,157 cm olması nedeniyle ailevi boy kısalığı düşünüldü. Hastamız ve annesinin Array CGH analizlerinde Xp22.33 bölgesinde 826 Kb'lik heterozigot delesyon saptandı. İki aile Xp22.33-SHOX delesyonuna bağlı idiyopatik ailevi boy kısalığı olarak değerlendirildi. Son olgumuz 32 yaş kadın hasta 139 cm boyu ile kardeşlerinden kısa; iki çocuğu, babası, halasında boy kısalığı öyküsü mevcuttu. FM'de Madelung deformitesi, ön kol kısalığı bulunuyordu. Array CGH analizinde Xp22.33 bölgesinde 449.9 Kb'lik SHOX genini kapsayan heterozigot delesyon saptandı, ekstremite kısalığı ve Madelung anomalisine dayanarak hastaya LWD tanısı konuldu.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, SHOX geni delesyonu ,Xp22.33 psödotozomal bölge , Madelung deformitesi

P-009 (ID-6003) Yeni Doğanda Çok Nadir Görülen Metabolik Hastalık: Çok Uzun Zincirli Asil-Coa Dehidrojenaz Eksikliği

Burke Naz Çakmaklı¹, Emel Altunsoy¹, Peter Bauer²

1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi-Antalya

2 Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -Rostock-Almanya

Giriş ve amaç: Çok Uzun Zincirli Asil-CoA Dehidrojenaz (ACADVLD, OMIM #201475) otozomal resessif geçen metabolik bir hastalıktır[1-3]. Bu çalışmadaki amacımız yenidoğandaki *ACADVL* ve beraberinde *SCL34A1*, *AGTX* genlerinde tespit edilen olası patolojik varyantların metabolik rahatsızlıklarla ilgisini açıklamak ve literatürde VLCAD eksikliği hakkında yayınlanan olgularla karşılaştırmaktır.

Olgu: Üniversitede yatan 15 günlük erkek hasta, anormal idrar kokusu ve metabolik sorunu ile merkezimize sevk edilmiştir. Yapılan incelemelerde; Hidroksiprolinemi, hiperammonemi, hiperglisinemi, hipermetiyoninemi, hipertaurinemi, hipoargininemi; hipohistidinemi; hipoksemi gibi aminoasit konsantrasyonlarındaki anormallikler, tandem kütle spektrometre ile ölçülen C6, C14, C14:1, C16 ve asilkarnitin seviyelerinde yükseklik bulunmuş. Hastada kokulu idrar ile birlikte görülen C6, C14, C14:1, C16 asilkarnitin seviyelerindeki yükseklikten dolayı yağ asidi oksidasyon eksikliği düşünülmüştür. Daha kesin bir sonuç elde etmek için Tüm Exon Analizi (WES) istenmiştir. WES sonucunda; *ACDVL* geninde homozigot p.(Ala184Thr) amino asit değişikliğine sebep olan olası patolojik bir varyanta, NM_001270447.1:c.550G>A, rastlanılmıştır. Bu da otozomal resesif çok uzun zincirli asil-CoA dehidrojenazın (ACADVLD, OMIM #201475) genetik tanısıyla uyumludur. Diğer sonuçlardan biri potansiyel olarak tanımlanan *SCL34A1* genindeki p.(Gly153Val) amino asit değişikliğine sebep olan olası patolojik varyant (NM_003052.4:c.458G>T)'dır. Bu heterozigot varyant otozomal resesif Fanconi Renotubular Sendrom 2 (FRTS2, OMIM #613388) ile ilişkilidir. Bir diğer sonuç ise taşıyıcı olarak *AGXT* genindeki p.(Lys12Glnfs*156) amino asit değişikliğine sebep olan varyant (NM_000030.3:c.33dup)'dır. Bu heterozigot varyant ise otozomal resesif Hiperoksalüri Tip 1'e (HP1, OMIM #259900) ile ilişkilidir. Mutasyonun de novo veya kalıtsal olup olmadığını tespit etmek için anne ve babadan test istenmiştir.

Tartışma: Yağ asidi metabolizmasında doğuştan anormallikler olarak bilinen bu hastalık sınıfı çoğunlukla bebekleri ve çocukları etkiler. Mitokondriyal yağ asidi β -oksidasyonunda, farklı zincir uzunluklarına sahip düz zincirli yağ asitlerinin ilk reaksiyonu, asil-koenzim A (CoA) dehidrojenaz grubundaki üç spesifik enzim tarafından katalize edilir. Bu enzimlerden biri olan ve eksikliği nispeten diğerlerine göre daha yaygın olan orta zincirli asil-CoA dehidrojenazın (MCAD) sıklıkla bir enfeksiyon veya kıtlığın neden olduğu bir metabolik kriz gerçekleşene kadar teşhis edilemeyebilir. Kısa zincirli açıl-CoA dehidrojenaz ve uzun zincirli açıl-CoA dehidrojenazdaki (LCAD) kusurları ise nadirdir ve çok çeşitli klinik semptomlara sahiptir; birçok hasta bir yaşına kadar yaşayamayabilir. Bunun yanı sıra, bu olguda görülen çok uzun zincirli asil-CoA dehidrojenazın (VLCAD) mitokondri içindeki boyutu, bileşimi ve dağılımı onu diğer enzimlerden farklı kılar. Yapısal olarak bakıldığında biri ekstra 29 kD polipeptide sahip 70 kD alt birimden oluşan bir dimer yapıya sahiptir. Ayrıca, diğer enzimler deterjan

olmadan kolayca çözünürler; bu da onların mitokondriyal matris içinde sınırlı olduklarını, VLCAD'nin ise mitokondrinin iç zarına sıkı bir şekilde bağlı olduğunu ve çözünürlük için deterjana ihtiyaç duyduğunu gösterir [4].

Çok uzun zincirli asil-CoA dehidrojenaz eksikliğinin (ACADVLD) en belirgin özelliklerin ve bu raporda ele alınan hastada da görülen özelliklerin en başında yüksek C14-asilkarnitin değeri yer almaktadır. Bu değer tespiti için yenidoğan tarama (NBS) testlerine, tandem kütle spektrometresi (TMS) ile analiz edilebilen C14-asilkarnitin analizinin eklenmesi önemlidir. Ele alınan bu hastada ise ACADVLD'nin en ağır formuna, yani yenidoğanda görülen VLCAD eksikliğinin birinci formu, görülmüş olup TMS ile yapılan testlerin ardından yağ asidi oksidasyonu eksikliğinden şüphelenmiştir. Kesin ve detaylı bir sonuç elde etmek adına yapılan WES sonucunda ise hastalık VLCAD eksikliğini olarak kesinleştirilmiştir.

Hastada WES sonucunda bulunan, *SCL34A1* geninde de olası patolojik bir varyant Fanconi Renotubular Sendrom 2 ile ilişkilidir. Fanconi sendromu genel olarak renal tübüler fonksiyondaki çoklu anormallikler ile tanımlanır. Fosfat, glikoz ve amino asitlerin hatalı kullanımı, sendromun ana özelliğidir. Bikarbonat, sodyum, potasyum, kalsiyum ve ürik asidin renal klirensinde artış önemli klinik semptomlardandır. Fanconi sendromunda serum 1,25-dihidroksivitamin D (1,25-(OH)2D) konsantrasyonlarının ya azaldığı ya da normal olabilir ancak hipofosfateminin derecesine göre tutarsız derecede düşük olabilir [5,6]. Bu da hastada görülen anormal konsantrasyonlu idrar ve böbrek anormallikleriyle ilişkilendirilebilir.

WES de bulunan bir diğer sonuç da Alanin glikoksilat aminotransferaz (AGXT) varyant Hiperoksalüri Tip 1 ile ilişkilidir.) Bu gende bulunan mutasyonlar sonucu alanin glikoksilat aminotransferaz (AGT) enzimini doğru bir şekilde kodlanamaz. AGT enziminin yokluğunda ise, glikoksilatın oksalatlara dönüşerek kanda hiperoksalemi ve idrar oksalat seviyelerinde (hiperoksalüri) yükselmeye sebep olur. Böylece böbrekler başta olmak üzere diğer organlarda da büyük miktarda kalsiyum oksalat birikimi gerçekleşir. Bu rapordaki hastada da bu hastalığın birinci ve en şiddetli formu olan Tip 1 ile ilişkili varyant saptanmıştır. Bu anormallik de hastada görülen kan ve idrar anormalliklerin sebebi olabilir [7].

Bu olgu sunumu, bahsedilen bu üç gene ait olası patolojik varyantları bir arada içermesi bakımından ilgi çekicidir. Hastada görülen metabolik rahatsızlıkların başlıca sorunu ise VLCAD eksikliği olup literatürde karşılaştırılması yapıldığında bu raporda da olduğu yenidoğanda görülmesi yaygın bir formudur. Yamada K. ve ark tarafından incelenen raporda, bu olgu raporundan farklı olarak hem anne hem de bebek daha hafif formdaki VLCAD eksikliğine sahiptir ve annenin septomları hamilelik sırasında düzeldiği rapor edilmiştir. Bu durum yağ asidi oksidasyonunda görev alan VLCAD başta olmak üzere diğer enzimlerin de presentada bolca bulunması ve annenin β -oksidasyonuna katkı sağlamasından dolayı olabilir [1]. Watanabe K. ve ark sunduğu raporda ise, VLCAD eksikliğine sahip iki kardeşten bahsedilmiştir ve tedavi olarak L-karnitin takviyesi uygulanmıştır. Bunun sebebi L-karnitin yağ asidi oksidasyonunu kolaylaştırması olabilir. Bu duruma bakıldığında yüksek karbonhidrat veya düşük uzun zincirli yağ içeren diyet ve orta zincirli trigliserit (MCT) takviyesi ile birlikte bu yöntem de tedavi sırasında kullanılabilir. Ancak L-karnitin tedavisinin verimliliği hala tartışmalıdır [2].

Genel olarak bakıldığında VLCAD eksikliği olan hastalara uzun zincirli yağ asitlerinin (LCF) alımının sınırlandırılması ile orta zincirli trigliseritlerin (MCT) diyeteye eklenmesi ana tedavi yöntemidir ve hastalara kişileştirilmiş tedavi uygulamak hastağın derecesine göre değışim göstermektedir [8].

Sonuç olarak: Bu olgu raporunda yüksek C14:1 asilkarnitin seviyesi ve kokulu idrar gibi metabolik anormallikleri gösteren semptomlarla merkezimize başvuru yapan yenidoğan incelenmiştir. Ardından yapılan WES sayesinde *ACADVL* ve beraberinde *SCL34A1*, *AGTX* genlerinde tespit edilen olası patolojik varyantlardan ve VLCAD eksikliği teşhisi açıklanmıştır. Bu olgu raporu ülkemizde incelen, bu üç genin bir arada bulunması bakımından VLCAD eksikliğinin *SCL34A1* ve *AGTX* genleri arasındaki genotip-fenotip ilişkisini açıklanması konusunda önemlidir. Çalışmanın sınırı ise anne ve babanın henüz incelenmemesi nedeni ile, sorununun de novo mu yoksa kalıtsal olduğunun saptanmamasıdır.

Anahtar kelimeler: Yeni doğan, nadir hastalık, metabolik hastalık, çok uzun zincirli asil-CoA dehidrojenaz (VLCAD) eksikliği, *ACADVL*, *ACADVL* geni, *SCL34A1* geni, *AGTX* geni, yenidoğan

Kaynakça:

1. Yamada, K., Matsubara, K., Matsubara, Y., Watanabe, A., Kawakami, S., Ochi, F., Kuwabara, K., Yuichi Mushimoto, Kobayashi, H., Hasegawa, Y., Fukuda, S., Yamaguchi, S., & Takeshi Taketani. (2019). Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. *JIMD Reports*, 49(1), 17–20. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12061>
2. Watanabe, K., Yamada, K., Sameshima, K., & Yamaguchi, S. (2018). Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after l -carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 15, 121–123. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.007>
3. Shchelochkov, O., Wong, L.-J., Shaibani, A., & Shinawi, M. (2009). Atypical presentation of VLCAD deficiency associated with a novel *ACADVL* splicing mutation. *Muscle & Nerve*, 39(3), 374–382. <https://doi.org/10.1002/mus.21157>
4. Aoyama, T., Sourı, M., Ushikubo, S., Kamijo, T., Yamaguchi, S., Kelley, R. I., Rhead, W. J., Uetake, K., Tanaka, K., & Hashimoto, T. (1995). Purification of human very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and characterization of its deficiency in seven patients. *Journal of Clinical Investigation*, 95(6), 2465–2473. <https://doi.org/10.1172/jci117947>
5. Tieder, M., Arie, R., Modai, D., Samuel, R., Weissgarten, J., & Liberman, U. A. (1988). Elevated Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations in Siblings with Primary Fanconi's Syndrome. *New England Journal of Medicine/the New England Journal of Medicine*, 319(13), 845–849. <https://doi.org/10.1056/nejm198809293191307>
6. Magen, D., Berger, L., Coady, M. A., Anat Ilivitzki, Militianu, D., Tieder, M., Selig, S., Lapointe, J.-Y., Zelikovic, I., & Skorecki, K. (2010). A Loss-of-Function Mutation in *NaPi-IIa* and Renal Fanconi's Syndrome. 362(12), 1102–1109. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905647>
7. Murad, H., Alhalabi, M. B., Dabboul, A., Alfakseh, N., Nweder, M. S., Zghib, Y., & Wannous, H. (2021). Molecular analysis of the *AGXT* gene in Syrian patients suspected with

- primary hyperoxaluria type 1. *BMC Medical Genomics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00996-x>
8. Van Calcar, S. C., Sowa, M., Rohr, F., Beazer, J., Setlock, T., Weihe, T. U., Pendyal, S., Wallace, L. S., Hansen, J. G., Stenbridge, A., Splett, P., & Singh, R. H. (2020). Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*, 131(1-2), 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.001>

P-010 (ID-5817) Genetik Temelli Rasopati Sendromlarında KRAS Mutasyonlu Bir Olgunun İncelenmesi

Zeynep Doğru Köseoğlu¹, **Muhsin Elmas**², Ahmet Kök¹, Murat Budak¹, Abbas Sarı¹

1 İstanbul Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

2 İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: RASopati Sendromları, Ras/MAPK hücre sel sinyal yolundaki gen mutasyonlarına bağlı nadir görülen genetik bozukluklardır. Bu sendromlar, belirgin yüz özellikleri, kalp kusurları, cilt sorunları ve bazı kanser türlerine yatkınlık gibi geniş bir yelpazede sağlık sorunlarına yol açabilir. **Yöntem:** Pulmoner kapak stenozu, polihidroamniyoz ve rasopati şüphesiyle merkezimize başvuran 4 yaşındaki bir kız hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA, yeni nesil dizileme (YND) yöntemiyle analiz edilmiştir. Biyoinformatik analizler, elde edilen genetik verileri insan referans genomu Grch38/hg38 ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. Genetik varyantlar, klinik bulgularla ilişkilendirilmiş ve ACMG protokolüne göre patojenik, muhtemel patojenik ve belirsiz klinik anlamı olan varyantlar olarak sınıflandırılmıştır. **Bulgular ve Sonuçlar:** Hastada KRAS geninde p.T58I (c.173C>T) heterozigot missense değişimi tespit edilmiştir. Bu varyant, literatürde hem "Cardiofaciocutaneous syndrome 2" hem de "Noonan syndrome" fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir ve ClinVar veri tabanında "Patojenik" olarak rapor edilmiştir. In silico analizler bu mutasyonu genellikle zararlı olarak değerlendirmiştir ve ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır. KRAS, Ras/MAPK yolunun önemli bir bileşeni olup, Noonan ve CFC sendromlarına neden olabilen mutasyonlara sahiptir. Hastamızda, daha önce Noonan sendromu fenotipi ile ilişkilendirilmiş olan bu mutasyonun, CFC sendromuna özgü kardiyak ve yüz tutulumlarına yol açtığı gözlenmiştir. Bu klinik heterojenite, detaylı anamnez ve klinik değerlendirmenin önemini vurgulamakta olup, ilerleyen yaşlarda artan kanser riski nedeniyle genetik danışmanlık gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: KRAS, Ras/MAPK yolağı, RASopati sendromu, KRAS

P-011 (ID-5818) 16p11.2 Kopya Sayısı Değişimleri ile İlişkili Hasta Serisi

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

1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi

2 İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

16p11.2 gen lokusu, 16. kromozomun kısa kolunun proksimalinde bulunan yaklaşık 500-600kb boyutunda ve 27-29 gen içeren bir bölgedir. Bu lokusun 29638676-30188531 kırılma noktalarında oluşan kopya sayısı varyasyonları (CNV'ler, yani delesyon veya duplikasyon), otizm spektrum bozukluğu, zihinsel engellilik, nöbet/epilepsi gibi çeşitli nörogelişimsel bozukluklarla ve dismorfik özellikler ile ilişkilidir. Bu varyasyonların çeşitli fenotipik etkileri olup delesyonlar makrosefali ve obezite ile ilişkilendirilirken; duplikasyonlar genellikle mikrosefali, düşük vücut kitle indeksi ve şizofreni ile kendini gösterir. Bu çalışma, 16p11.2 bölgesinde kopya sayısı değişimi saptanan dokuz olguyu sunmaktadır. Altı hastamızda 570~590kb boyutlarında delesyon saptandı. Bu hastalardan dördü epilepsi ve nöromotor gelişim geriliği, biri izole boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Epilepsi tanısı olan hastalardan birine obezite ve bu bölge için daha önce bildirilmemiş olan heterokromi eşlik ediyordu. Segregasyon analizleri sonucu bir hastamızın sağlıklı annesinde de aynı delesyon saptanmıştı. Duplikasyon saptanan olgumuzun epilepsi ve nöromotor gelişim geriliği tanıları bulunmaktaydı. Hastamızın annesi ve iki yaşındaki kız kardeşinde de aynı değişim tespit edilmiş olup herhangi bir yakınmaları yoktu. Her hastamız bu bölgedeki kopya sayısı değişimlerinin ortaya çıkardığı bazı özellikleri taşımasına rağmen klinik açıdan farklılıklar ve atipik özellikler göstermekteydi. Bildirdiğimiz vakaların değişkenliği mevcut literatürdeki klasik özelliklerin aksine doğrudan bir genotip-fenotip ilişkisinin bulunmadığını göstererek klinik çeşitliliği desteklemektedir. Ayrıca otozomal dominant olarak kalıtım gösteren bu lokustaki değişimlere sahip ebeveynlerin klinik olarak sağlıklı olması da bu bölgede penetrans eksikliği bulunduğu bir göstergesidir. Çalışmamız 16p11.2 kopya sayısı değişimlerine ilişkin klinik özelliklerin kapsamlı olarak değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: 16p11.2 kopya sayısı değişimleri, CNV, epilepsi, otizm, obezite

P-012 (ID-5849) Unraveling KAT6B-Associated Disorders: Blepharophimosis as a Good Handle

Betül Turan¹, Huriye Sel Özdemir², Emine Göktaş²

1 Samsun Eğitim Araştırma Hastahanesi

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

De novo heterozygous pathogenic variants in KAT6B, encoding a histone acetyltransferase, cause Genitopatellar (GPS) syndrome and Ohdo syndrome-Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYSS) variant. Both syndromes, with a prevalence of less than one million, share features like congenital heart defects, intellectual disability, hearing loss, thyroid dysfunction, patellar hypoplasia/agenesis. GPS includes skeletal dysplasia with cerebral malformations, urogenital anomalies, large joint flexion contractures. SBBYSS, involves long thumbs/great toes, blepharophimosis/ptosis, dacryostenosis, and mask-like facial appearance. We report a 2-year-old girl with multiple congenital anomalies overlapping with SBBYSS. The patient had swallowing difficulties, developmental delay, microphthalmia, congenital hearing loss, subclinical hypothyroidism. She was born at 31 weeks and required a month of neonatal intensive care. There were no similar phenotypes among relatives, and no parental consanguinity. Physical examination revealed hypotonia, growth retardation, and dysmorphic features (blepharophimosis, ptosis, sparse eyebrows, bulbous nose, thin upper lip, micrognathia, low-set protruding ears, overriding toes, right pes planovalgus). Ophthalmological examination showed retinal pigment epithelium atrophy and nystagmus. The X-ray did not show the patella; re-evaluation is planned in a year. Other radiological imaging (brain MRI, echocardiography, abdominal ultrasound) was unremarkable. Cytogenetic and array-CGH analyses from an external center were normal. CES analysis identified a de novo heterozygous frameshift variant (ENST00000287239.4.5093delG/p.Gly1698AlafsTer17) located in the distal part of exon 18 within the KAT6B gene. Early termination codons in the last exon often escape nonsense-mediated decay, resulting in abnormal proteins (1). Given the loss of function as the pathogenic mechanism, the variant's absence in databases, and its phenotype alignment, this novel truncating variant was classified as likely pathogenic (PVS1, PM2). Recent studies emphasize the correlation between KAT6B variants and diagnosis. Our patient's mutation, in Group 4, spanning codons 1520 to 2073 in the transactivation (TA) domain, is linked to SBBYSS (2,3). Facial features and molecular evidence differentiate SBBYSS from GPS, as highlighted by the presented case.

Keywords: Blepharophimosis, KAT6B, SBBYSS

P-013 (ID-5851) Doku Kültürünün Tanıya Katkısını Gösteren Mozaik Trizomi 8 Vakası

Sonay Talan¹, **Pınar Şahin**¹, Ayşe Gül Zamani¹

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

Trizomi 8 mosaisizmi nadir görülen kromozomal bir bozukluktur. Bu durum, klinik heterojenite ve birçok anomaliyle ilişkilendirilmiştir. Trizomi 8 mosaisizmi pek çok organ sistemini etkileyerek intrakraniyal, genitoüriner ve iskelet sistemi anomalileri, konjenital kardiyovasküler bozukluklar, derin palmar ve plantar kıvrımlar, neoplastik ve hematolojik bozukluklara sebep olabilir. Trizomi 8 mosaisizmi, fetal gelişimin zigot aşamasında mitoz sırasında kromozom 8'in ayrılmasını sonucu oluşur. Otuz sekiz yaşında anneden 38 hafta 3 günlük 3510 gr olarak C/S ile dünyaya gelen hasta, genetik polikliniğimize yönlendirildi. Korpus kallosum agenizisi, posterior fossada kist, ventrikülomegali, makrosefali, triküs pit yetmezliği, derin palmar ve plantar çizgileri ve displastik kulakları mevcuttu. Merkezimizde periferik kandan yapılan kromozom analizi 47,XY,+8[1]/46,XY[49] olarak raporlandı, yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde %9 oranında 8.kromozomun mosaisizmi mevcuttu. Doku değişikliği yapılarak fibroblast kültüründen yapılan analizinde kromozom kuruluşu 47,XY,+8[15]/46,XY[7] olarak saptandı. Bu vaka sunumu ile mozaik vakalarda doku değiştirilerek yapılan sitogenetik analizin değeri vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: mozaik, trizomi, fibroblast kültürü

P-014 (ID-5870) Nörogelişimsel Geriliğin Nadir Bir Nedeni: Wiedemann-Steiner Sendromu

Sümevye Şanal¹, Makbule Nihan Somuncu¹, Mahmut Selman Yıldırım¹

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

Giriş: Wiedemann-Steiner sendromu (WSS), gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, dismorfik fasiyal bulgular ile karakterize, kongenital anomalilerin de eşlik edebildiği nadir görülen bir hastalıktır. Prevelansı <1/1000.000'dır ve otozomal dominant kalıtılan KMT2A geninin, sıklıkla de novo saptanan patojenik varyantlarından kaynaklanır. Bu bildiriye, fenotipi WSS ile uyumlu olan ve KMT2A geninde novel stop kodonu kazanımı varyantının tanımlanmasıyla klinik ve moleküler olarak WSS tanısı konulan 2,5 yaşında bir olgu sunulmuştur. Olgu: 2,5 yaşındaki erkek hasta, dismorfik yüz görünümü ve nöromotor gelişim geriliği nedeniyle genetik etyolojisinin aydınlatılması için Tıbbi Genetik polikliniğinde değerlendirildi. Fizik muayenede; nöromotor gerilik, boy kısalığı, büyüme geriliği (ağırlık: -2,3 SDS, boy:-4,5 SDS, baş çevresi:-0,4 SDS), fasiyal asimetri, yay benzeri kaşlar, uzun filtrum, hipertelorizm, uzun-kıvrık kirpikler, epikantus, aşağı-eğimli ve dar palpebral fissürler, geniş burun köprüsü ve tabanı, bulböz burun ucu, ince üst dudak, yüksek arklı damak, mikroretrognati, ellerde 5. parmakta klinodaktili ve orta falanksalarda kısalık, geniş tabanlı yürüme ve agresif davranışlar görüldü. Beyin MRG'de subkortikal beyaz cevher alanlarında T2 sinyal intensitesinde artış mevcuttu. Materyal-Metod: Hastanın periferik kanından DNA izolasyonu sonrası ve 3380 gen içeren klinik ekzom sekanslama yapıldı, ardından SEQ Genomize NGS (Yeni Nesil Dizileme) platformunda analiz edildi. Moleküler analizde, KMT2A geninde heterozigot novel stop kodonu kazanımı varyantı (ENST00000534358.1:c.6749T>G, p.Leu2250Ter) saptandı. Sanger sekanslama ile ebeveynlere hedeflenmiş mutasyon analizi yapıldı ve varyantın de novo olduğu tespit edildi. Varyant PVS1, PM2, PM6 kanıt kodlarıyla ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırıldı. Hastanın fenotipik bulgularının WSS ile uyumlu olduğu görüldü. Sonuç: Nörogelişimsel gerilikle ilişkili hastalıkların genetik temeli oldukça heterojendir. Nöromotor geriliği bulunan ve dismorfik bulguları WSS ile örtüşen hastalarda, KMT2A genini içeren kapsamlı NGS panellerinin kullanılması moleküler tanı başarısını arttıracaktır. Bu vakada saptadığımız novel varyant ile KMT2A geninin patojenik varyantlarını zenginleştirmeyi ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Nörogelişimsel gerilik, KMT2A, Wiedemann-Steiner Sendromu

P-015 (ID-5907) A Mother and Daughter With Goltz Syndrome

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

1 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

A mother and daughter with Goltz Syndrome Büşra Saruhan, Momen Kanjee, Ziya Bulduk, Dilara Aydemir, Çiğdem Yüce Kahraman, Abdulgani Tatar Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey Fokal dermal hipoplazi sendromu olarak da adlandırılan Goltz sendromu (OMIM #305600), porcupine O-acyltransferase (PORCN) genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar sonucunda görülmektedir. Xp11.23 lokusunda bulunan bu gen 461 aminoasitten oluşan ve endoplazmik retikulumda yerleşen porcupine proteinini kodlamaktadır. Bu protein embriyogenez sırasında Wnt proteinlerinin işlenmesi, sekresyonu ve sinyalizasyonunu regüle ederek ektoderm ve mezoderm arasındaki etkileşimde rol oynamaktadır. Hastalarda en sık cilt tutulumu gözlenirken ekstrakutanöz bulgular arasında iskelet, diş, oküler tutulum yer almaktadır. X'e bağlı dominant olarak kalıtılan bu sendrom erkeklerde çoğunlukla letaldir. Vakaların %95'ini sporadik vakalar oluşturmaktadır. Vakamız mental retardasyonu olan 75 yaşındaki kadın hasta, ağırlı gluteal papillom şikayetiyle cildiye kliniğine başvurmuştur. Hiperpigmente maküller, eritemli papulonodüler lezyonlar ve sırtının yan kısımlarında atrofik cilt lezyonları ve bilateral iris kolobomu olan hastadan yapılan CES analizinde PORCN geninde daha önceden bildirilmiş patojenik varyant tespit edilmiştir. Benzer fenotipe sahip kızında da aynı varyantın olduğu tespit edilen hastaya ve kızına Goltz Sendromu tanısı konmuştur. Bizim sunduğumuz vakadaki gibi ailesel Goltz sendromu literatürde nadir olarak bildirilmiştir. Nadir olarak karşılaşılan ve multidisipliner yaklaşım gerektiren hastaların tanısının konulması zor olabilmektedir. Ailesel geçişin nadir gözleendiği bu hastalarda klinik ekzom veya tüm ekzom sekanslama önem kazanmakta ve bize tanı alanında oldukça yardımcı olabilmektedir. Anahtar kelimeler: Fokal Dermal Hipoplazi, PORCN geni, Wnt protein

Keywords: Fokal Dermal Hipoplazi, PORCN geni, Wnt protein

References

1. Arlt, Annabelle et al. "Novel insights into PORCN mutations, associated phenotypes and pathophysiological aspects." Orphanet journal of rare diseases vol. 17,1 29. 31 Jan. 2022, doi:10.1186/s13023-021-02068-w
2. Happle, Rudolf. "Goltz syndrome and PORCN: A view from Europe." American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics vol. 172C,1 (2016): 21-3. doi:10.1002/ajmg.c.31469
3. Mansouri, Maria et al. "Focal Dermal Hypoplasia: Case Series." Indian journal of dermatology vol. 68,1 (2023): 122. doi:10.4103/ijd.ijd_508_22

P-016 (ID-5952) A Case Report: A Rare Case Of Hyperphosphatasia With Mental Retardation Syndrome Type 1

Aynur İslamova¹, **İrem Kalay**²

1 İstanbul Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

2 Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

BACKGROUND: Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome type 1 (HPMRS1), also known as MABRY syndrome, is a rare autosomal recessive disorder characterized by intellectual disability, dysmorphic features, and elevated serum alkaline phosphatase levels. HPMRS1 is caused by defects in the GPI anchor biosynthesis pathway and is associated with biallelic pathogenic variants within the PIGV gene, mapped to chromosomal locus 1p36.11. **MATERIAL AND METHODS:** Genomic DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes of the probands and their parents and subjected to Clinical Exome Sequencing (CES). Variant annotation was performed with MOKA® software from Sophia Genetics. **RESULTS:** A clinical exome analysis identified a homozygous pathogenic missense variant, c.1022C>A (p.Ala341Glu), in the PIGV gene (NM_017837.4), which was classified as pathogenic based on four lines of evidence (PS3, PM2, PM3, PP3, PP5) and was consistent with the patient's clinical phenotype. **DISCUSSION:** We present a rare case of HPMRS1. Our patient, despite presenting with persistently elevated ALP levels and intellectual disability, remained undiagnosed until genetic testing was performed. This case further highlights the critical role of genetic testing in the diagnosis of patients presenting with such a complex constellation of findings.

Keywords: Hyperphosphatasia, intellectual disability, neurodevelopmental disorder, whole-exome sequencing

P-017 (ID-5996) Primer Erkek İnfertilitesi Olgularının Retrospektif Genetik Değerlendirilmesi

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

1 Atatürk Üniversitesi

İnfertilite vakalarının yaklaşık yarısında, erkek üreme yetmezliği ya da disfonksiyonu rol oynar. Erkek infertilitesine yol açan nedenlerin bir kısmı sonradan oluşabildiği gibi, bir kısmı genetik kökenlidir. Semen örneği sperm içermiyorsa, azospermi olarak değerlendirilir. Ejekülatta sperm sayısı 5 milyon/ml altında ise şiddetli oligospermi olarak adlandırılır. İnfertil erkeklerin yaklaşık %30'unda oligospermi veya etiyolojisi bilinmeyen azospermi görülmektedir. Erkek infertilitesi genetik açıdan, oldukça heterojen, çok faktörlü karmaşık bir hastalıktır ve vakaların en az %15'i genetik bozukluklarla ilişkilidir. Araştırmamıza Kasım 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında, primer infertilite tanısı alarak Tıbbi Genetik bölümümüze yönlendirilen, yaş aralığı 19-48 olan 305 erkek hasta dahil edilmiştir. Hastalardan kromozom ve AZF geni delesyon analizi istendi. Heparinize periferik kan lenfositlerinden 72 saatlik kültür ile metafaz kromozomları elde edilip, giemsa ile boyanıp, GTG bantlama ile metafaz kromozomları değerlendirildi. Periferik kandan DNA izolasyonu yapıp, Sanger sekanslamada Y kromozomu uzun kolundaki AZF geni üzerinde toplamda 20 bölgeye bağlanan spesifik proplar ile fragman analizi yapılarak bu bölgeler analiz edildi. Seks kromozom anöplidileri, erkek infertilitesi vakalarında sık görülen bir durumdur., infertil vakalarda 30 kat fazla görülmektedir. Azospermik vakalarda ise %14 oranında görülmektedir. Merkezimizde azospermik 107 hastanın 19'unda(%17) 47,XXY karyotipi gözlenmiştir. AZF bölgesindeki genler spermatogenezle ilgili genler olup bu bölgedeki delesyonlar fenotipik bulgu olmaksızın izole spermatogenez bozukluğuna (şiddetli oligospermi ya da azospermiye) neden olur.İdiyopatik azospermide, %15-20, idiyopatik oligospermide, %7-10 oranında Y kromozom mikrolelesyonlarına rastlanılmaktadır. Merkezimizde azospermik hastaların % 18'inde, oligospermik hastaların %8'inde AZF delesyonu bulunmuştur. Erkek infertilitesinin genetik sebeplerini anlamak, yardımcı üreme seçeneklerini belirlemekte ve sonraki nesillere aktarılabilecek genetik riskler hakkında hastaların bilgilendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: infertilite, kromozom, AZF geni, azospermi, oligospermi

P-018 (ID-6007) Kardiyofasyokütanoz Sendrom: de novo Mutasyon

Sevda Erdoğan¹, Emel Altunsoy¹, Peter Bauer²

1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi-Antalya

2 Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -Rostock-Almanya

Giriş ve amaç: Kardiyofasyokütanoz sendromu (CFCS) (OMIM 115150) BRAF, KRAS, MAP2K1 ve MAP2K2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve Ras/mitogen-aktifli protein kinaz (RAS/MAPK) sinyal yolunda anomalilere sebep olan nadir olarak görülen otozomal dominant bir hastalıktır. CFCS'nin bulguları arasında kalp malformasyonları, ciltte ve saçta anomaliler, nörolojik anomaliler ve belirgin yüz özellikleri bulunur. CFCS hastalığı RASopatilerden biridir ve yaygınlığı ise 1/810,000 olarak raporlanmıştır. Hastalık nadir olduğu için klinik fenotipi de tam olarak anlaşılamamıştır. CFCS özellikle sinir sistemini etkileyerek davranış bozukluklarına, epileptik ensefalopatiye ve zihinsel engelliliğe yol açar [1]. RAS/MAPK sinyal yolu hücre çoğalması, farklılaşması, metabolizması gibi önemli hücresel olaylarda yer alır. Bu sinyal yolunda Ras önce RAFı aktive eder ardından MEK1/2 aktivasyonu ve ERK1/2 aktivasyonu gerçekleşir. CFCS'nun patojenik varyantlarının yüzde 25i MAP2K1 geninde meydana gelir [2]. Kromozom 15'te lokus q22'de bulunan MAP2K1 genindeki mutasyon sonucu oluşur [3]. Gelişimsel ve epileptik ensefalopati tip 76 (DEE76) ACTL6B geninin monoallelik varyantından kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır [4]. BAF53B olarak da bilinen ACTL6B geni aktin-ilişkili proteinleri (ARP) kodlar ve kromatin remodeling de ve histon asetilasyonunda işlev görür. ACTL6B BAF (BRG1/BRM-Associated Factor) kromatin yeniden-yapılandırma kompleksinin bir parçasıdır ve gen ekspresyonunun regülasyonunda yer alır. Bu gende yer alan mutasyonlar ise gelişimsel gecikmeye, zihinsel engelliliğe, yürüme bozukluklarına, hipotoniye, epileptik ensefalopatiye ve yüz dismorfizmlerine neden olabilir. Gende meydana gelen mutasyonlar nöronlardaki dentirit gelişimini olumsuz etkileyerek nörogelişimsel bozukluklara neden olur [5]. Bu olgu sunumunda amacımız, CFCS3 sendromuna neden olan, MAP2K1 geninde bulunan de novo mutasyonunun literatür ile karşılaştırmak ve sendromun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktır.

Olgu: 7 yaşındaki erkek (YBZ) isimli hasta, dismorfik yüz yapısı, atrial septal defekt (ASD) davranış bozuklukları, atipik otizm ve epilepsi şikayetleriyle hekime başvuruda bulunmuştur. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soy geçmişinde anne ve babanın akraba olmadığı, babada kronik lenfositler lösemi kalb hastalığı ve epilepsi öyküsü olduğu, annenin sağlıklı olduğu, büyük kardeşinde ACTBL genine bağlı epilepsi olduğu büyük babada da epilepsi öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, atipik otizm, epilepsi ve ASD bulguları olan hastaya takip ettiği hekim tarafından tüm genom analizi istenmiştir. Tüm genom analizinde, MAP2K1 geninde heterozigot NM_002755.3:c.199G>A p.(Asp67Asn) varyantı ile hastaya kardiyofasyokütanoz sendrom tip 3 tanısı konulmuştur. Ayrıca ACTL6B geninde heterozigot (NM_016188.4:c.1229A>G) p.(Lys410Arg) varyant resesif gelişimsel ve epileptik ensefalopati 76 taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Annede ve babada MAP2K1 geninde herhangi bir varyant bulunmamıştır bu yüzden bu gendeki mutasyon de-novo olarak kaydedilmiştir Olgunun babasında ve abisinde ACTL6B geninde heterozigot (NM_016188.4:c.1229A>G) p.(Lys410Arg) varyantı bulunmuştur

Tartışma: RASopatilerden biri olan CFCS3 sendromu, MAP2K1'de heterozigot varyantlardan dolayı meydana gelen nadir bir hastalık olarak tanınmaktadır [3]. RAS/MAPK sinyal yolunun yukarı yönlü aktivasyonuna sebep olan bu sendrom kraniyofasiyal dismorfik bulgular, konjenital kalp hastalığı, büyüme geriliği, ektodermal bulgular, beslenme zorlukları ve nörolojik tutulumla gibi bulgulara sahiptir [6]. RAS/MAPK sinyalinin düzensizliği nöronal sağkalımı ve organizasyonu, akson büyümesini ve rejenerasyonunu, sinaptik plastisiteyi ve duyuusal nöron işlevini değiştirerek nörolojik sorunlara yol açmaktadır. CFCS da Hipotoni, nöbetler, motor koordinasyon eksiklikleri ve nörobilişsel

bozukluklar sıkça görülmektedir. Nöbetler ise bazı hastalarda ilerleyerek ensefalopatik epilepsiye yol açabileceği raporlanmıştır [7].

Bizim olgumuzda da otistik davranışlar, davranış bozuklukları, epileptik ataklar gibi bulgular yer almaktadır ve bu tarz nörolojik bozuklukların RAS/MAPK sinyal yolundaki MAP2K1 genindeki varyantın bu sinyal yolunda anomaliye yol açarak nöronal gelişimi engellemesiyle geliştiği söylenebilir.

Wakusawa ve arkadaşlarının bildirdiği olguda BRAF genindeki mutasyon sonucu CFCS'ye sahip 6 yaşındaki kız hastada tekrarlayan status epileptikus ve akut ensefalopati bulgusunu tespit etmişlerdir [8]. Aizaki ve arkadaşları tarafından bildirilen bir diğer olguda BRAF genindeki mutasyon sonucu CFC oluşan 4 aylık kız çocuğunda epileptik spazmlar, gecikmiş miyelinleşme ve hipoplastik korpus kallozum bulguları raporlanmıştır [9]. Bizim olgumuzdakinden farklı olarak bu olgularda CFCS'ye neden olan gen BRAF geni olarak tespit edilmiştir. Bu olgulardan anlaşılacağı gibi BRAF genindeki mutasyon sonucu gelişen CFCS'nin bulgularında nörolojik gelişimsel bozuklukların daha ön planda olduğu söylenebilir. Bizim olgumuzda akut ensefalopati, gecikmiş miyelinleşme ve hipoplastik korpus kallozum bulguları bildirilmemiştir sadece nöbetler, otistik davranışlar ve epileptik ataklar bildirilmiştir.

Koszyła-Hojna tarafından bildirilen bir olguda MAP2K1'deki mutasyon sonucu CFCS3 tanısı konulan 11 yaşındaki erkek hastanın foniatrik ve logopedik muayenelerde, ses yapısında anormallikler ve konuşma organında üst solunum yollarında patolojik değişiklikler, motor etkinliğinde azalma ve otistik özellikler bulunmuş; odyolojik muayenelerinde sensörinöral işitme kaybı kaydedilmiş; ve bazı diş bozuklukları saptanmıştır [3]. Bizim olgumuzda ses yapısında, işitmede ve konuşmada bir sorun görülmemiştir. Ancak çeşitli davranış bozuklukları ve otistik özellikler bizim olgumuzda da gözlemlenmiştir.

Tsuburaya-Suzuki tarafından bildirilen bir olguda MAP2K1'deki patojenik varyanttan dolayı CFCS'ye sahip 45 yaşındaki kadın hastada bebeklikte başlayan psikomotor gecikme ve otistik özellikler bildirilmiş, 30 yaşında ilk fokal epilepsisini geliştirmiştir ve dirençli epilepsi oluşmuştur. [10]. Bizim olgumuzdakinin aksine bu olguda tipik konjenital kalp kusurlarının bulunmaması hastalık tanısını zorlaştırmıştır. Ek olarak bizim olgumuzun aksine bu olguda ilaca dirençli epilepsi gelişmiştir.

Szczawińska-Popłonyk tarafından bildirilen bir olguda prematüre doğan CFCS'li erkek çocuğunda zatürre, solunum sıkıntısı, valvüler pulmoner stenoz, obstrüktif bronşit, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, hipotrofi, psikomotor yetersizlik, kraniyofasiyal dismorfizm, dental hipoplazi, seyrek saç ve kriptorşidizm bulguları belirtilmiştir. Bu olguda dikkat çekilen önemli bir bulgu hastadaki spesifik antikör sayılarının azalmış olmasıdır ve bu durum humoral immün yetmezliğinin göstergesidir. Bu olgu CFCS semptomları arasına immün yetmezliği gibi bulguların da girmesini sağlamıştır [11]. Bizim olgumuzda immün sistemini, solunum sistemini ve idrar yolunu etkileyen ile ilgili bir sıkıntıya rastlanmamıştır.

Olgumuzda vitamin B6 düşüklüğü, kreatinin eksikliği saptanmıştır. Literatürde daha önce CFCS sendromuna sahip hiçbir olguda vitamin B6 düşüklüğü ve kreatinin eksikliğine rastlanmamıştır. Bu olgu sayesinde bu sendromun semptomları arasında vitamin B6 düşüklüğü ve kreatinin eksikliği gibi hormonal ve metabolik sıkıntılar dahil edilebilir.

Olgumuzda aynı zamanda hastanın ACTL6B genindeki heterozigot varyantın otozomal resesif DEE76'ya neden olabileceği raporlanmıştır. ACTL6B geni nöronal farklılaşma, dentritik uzantı, sinaptik işlev gibi birçok nörolojik gelişimsel olayda yer almaktadır ve bu gendeki patojenik varyantlar DEE76'ya sebep olmaktadır. DEE76 için otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım modu vardır. DEE76 semptomları arasında gelişimsel gecikme, hipertoni, mikrosefali, nöbetler, zihinsel gerilik, anormal yüz hatları yer almaktadır [4].

Hastanın bu gende sahip olduğu heterozigot varyant hastanın babasında da vardır. Bu gen hastaya babasından kalıtılarak geçmiştir. Ayrıca babanın babasında da epilepsi öyküsü vardır. Böylece olgunun dedesinin de ACTL6B geninde aynı varyanta sahip olduğu düşünülebilir ve kalıtılarak olgumuza geçtiği ve olgumuzun otozomal resesif DEE76 için bir taşıyıcı olduğu görülür. Olgumuzda da DEE76'nın da bulgularından olan davranışsal bozukluklar, epilepsi gibi bazı nörogelişimsel anomaliler bulunmuştur ancak bu semptomlar hastamızda CFCS sendromunun bulguları olarak kaydedilmiştir. Hem DEE76'da hem CFCS'de benzer semptomlar yer almaktadır ancak bu semptomların hangi hastalıktan kaynaklandığını bulmak için genetik testlerin kullanımı gerekmektedir. Bizim olgumuzda yer alan semptomlar CFCS sendromundan kaynaklanmaktadır.

Sonuç: Sonuç olarak olgumuz de novo olarak CFCS tip3 olarak tanımlanmıştır. Bu olgu sayesinde CFCS sendromu hakkında literatüre daha çok bilgi kazandırılacak ve sendromun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Kaynakça:

1. Ou Y, Cao J, Duan Y, et al. Exploring the clinical complexity of cardio-facio-cutaneous syndrome: insights from a pediatric case series. *Front Pediatr.* 2024;12:1355277. Published 2024 May 27. doi:10.3389/fped.2024.1355277
2. Scorrano G, David E, Calì E, et al. The Cardiofaciocutaneous Syndrome: From Genetics to Prognostic-Therapeutic Implications. *Genes (Basel).* 2023;14(12):2111. Published 2023 Nov 22. doi:10.3390/genes14122111
3. Kosztyła-Hojna B, Borys J, Zdrojkowski M, et al. Phoniatic, Audiological, Oro-dental and Speech Problems in a Boy with Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome Type 3 (CFC 3) Due to a Pathogenic Variant in *MAP2K1* - Case Study. *Appl Clin Genet.* 2021;14:389-398. Published 2021 Sep 6. doi:10.2147/TACG.S316215
4. Han X, Deng J, Chen C, et al. Developmental and Epileptic Encephalopathy 76: Case Report and Review of Literature. *Children (Basel).* 2022;9(12):1967. Published 2022 Dec 15. doi:10.3390/children9121967
5. Bell S, Rousseau J, Peng H, et al. Mutations in ACTL6B Cause Neurodevelopmental Deficits and Epilepsy and Lead to Loss of Dendrites in Human Neurons. *Am J Hum Genet.* 2019;104(5):815-834. doi:10.1016/j.ajhg.2019.03.022
6. Musto E, Gambardella ML, Perulli M, et al. Status epilepticus in BRAF-related cardio-facio-cutaneous syndrome: Focus on neuroimaging clues to physiopathology. *Epilepsia Open.* 2024;9(1):258-267. doi:10.1002/epi4.12864
7. Pierpont EI, Kenney-Jung DL, Shanley R, et al. Neurologic and neurodevelopmental complications in cardiofaciocutaneous syndrome are associated with genotype: A multinational cohort study. *Genet Med.* 2022;24(7):1556-1566. doi:10.1016/j.gim.2022.04.004
8. Wakusawa K, Kobayashi S, Abe Y, et al. A girl with Cardio-facio-cutaneous syndrome complicated with status epilepticus and acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2014;36(1):61-63. doi:10.1016/j.braindev.2012.12.007
9. Aizaki K, Sugai K, Saito Y, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. *Brain Dev.* 2011;33(2):166-169. doi:10.1016/j.braindev.2010.03.008
10. Tsuburaya-Suzuki R, Ohori S, Hamanaka K, Fujita A, Matsumoto N, Kinoshita M. Long-term clinical course of adult-onset refractory epilepsy in cardiofaciocutaneous syndrome with a pathogenic *MAP2K1* variant: a case report. *Front Genet.* 2024;15:1410979. Published 2024 Jul 17. doi:10.3389/fgene.2024.1410979
11. Szczawińska-Popłonyk A, Popłonyk N, Niedziela M, et al. Case report: The cardio-facio-cutaneous syndrome due to a novel germline mutation in *MAP2K1*: A multifaceted disease with immunodeficiency and short stature. *Front Pediatr.* 2022;10:990111. Published 2022 Oct 14. doi:10.3389/fped.2022.990111

P-019 (ID-6013) Genotipten Fenotipe Yaklaşımla Nadir Bir Nöromusküler Hastalığın Tanısı

Kutalp Özekicioğlu¹, **Büşranur Cavdarlı**², Didem Ardıçlı³, Ahmet Cevdet Ceylan², Gülay Güleç Ceylan², Cavidan Nur Semerci Gündüz², Haluk Aydın Topaloğlu⁴

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

2 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

4 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd, Çocuk Nörolojisi Bd

Giriş: Nöromusküler hastalıklar, farklı kalıtım tiplerine ve genetik heterojeniteye sahip, kas ve sinir dışında da pek çok dokuyu etkileyebilen bir hastalık grubudur. Progresif kas kaybı ve güçsüzlük temel bulguları olup, çoğu nöromusküler hastalık için ortaktır. Bulguların benzerliği klinik tanıyı oldukça güçleştirmektedir ve genetik tanının önemini arttırmaktadır. Çalışmamızda sunduğumuz vaka ile, genotipik bulguların gözden kaçabilecek klinik özellikler açısından uyarıcı olarak tanısal yol göstericiliğini vurgulamak amaçlanmıştır. Materyal ve Metot: Çocukluk yaşlarından itibaren kreatin kinaz yüksekliği, çabuk yorulma, merdiven çıkarken zorlanma, ve kas krampları şikayetleri olan 15 yaşında kız hasta kliniğimize yönlendirilmiştir. Aralarında akrabalık olan çiftin ilk ve tek çocuğu olan hastanın motor gelişiminde gecikme olduğu ve ailesinde Duchenne Musküler Distrofisi tanılı bireyler olduğu öğrenilmiştir. Nörolojik muayenede Gowers bulgusu, hipotoni, hipoaktif derin tendon refleksleri ve topukta yürümede güçsüzlük saptanmıştır. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde CK değerleri 700-800 civarlarında ve Duchhene Musküler Distrofisi için yapılan Multipleks-Ligand-Probe-Amplification(MLPA) sonucu normal bulunmuştur. Dış merkezde yapılan klinik ekzom dizilemede saptanan SYNE1 genindeki klinik önemi belirsiz(VUS) heterozigot varyantın değerlendirilmesinde, genin varyantlarının sebep olduğu otozomal dominant kalıtmı Emery-Dreifuss Musküler Distrofisi-4 ile hastanın klinik bulgularının uyuşmaması nedeniyle tüm ekzom dizileme yapılmıştır. Bulgular: Yapılan analizde INPP5K(NM_130766.3):c.565C>T homozigot VUS bir varyant saptanmıştır. Saptanan varyant literatürde “Muscular dystrophy, congenital, with cataracts and intellectual disability (MIM#617404)” fenotipi ile ilişkili bulunmuştur. Hasta bu bilgiler ışığında yeniden muayene edilmiştir. Saptanan genotip ile hastanın fenotip uyumunun araştırılması açısından yapılan oftalmik muayenede bilateral mavi noktalı katarakt bulunmasıyla saptanan varyant “muhtemel patojenik” olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Sonuç: Hastanın musküler distrofi öyküsü ile yeni saptanan katarakt, saptanan varyantın hastanın kliniği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu vakada genotipten fenotipe yaklaşımla nadir bir nöromusküler hastalığın tanısına gidilebileceği gösterilmektedir. Dizileme teknolojilerinin gelişmesi ve maliyetinin gün geçtikçe azalması genotipten fenotipe tanıyı her geçen gün daha önemli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: INPP5K, musküler distrofi, katarakt

P-020 (ID-6021) Hemihipertrofi ve Hipogonadotropik Hipogonadizm Klinik Bulgularıyla Karakterize Witteveen-Kolk Sendromu Tanılı İki Farklı Olgu

Mustafa Yılmaz¹, Ayşe Özden², Hakan Döneray², Kübra Adanur Sağlam¹, Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş: Witteveen-Kolk sendromu (WITKOS), SIN3A genindeki patojenik varyasyonlar veya bu geni içeren mikrolezyonlar nedeniyle meydana gelen; gelişim geriliği, bilişsel gerilik, boy kısalığı, dismorfik bulgular, endokrin anomaliler (hipogonadotropik hipogonadizm) ile karakterize otozomal dominant kalıtım paternine sahip bir fenotiptir. Yöntem: İki farklı aileden iki olgu klinik bulguları, dismorfolojik muayene ve aile ağacı analizi ile değerlendirilmiştir. Her iki olgu tüm ekzom dizilime yöntemiyle değerlendirilmiş olup, ilk olgu ek olarak SNP Array analizine alınmıştır. Sonuçlar: İlk olgu 3 yaşında erkek hasta kliniğimize boy kısalığı, mikrosefali ve hemihipertrofi nedeniyle yönlendirilmişti. Dismorfolojik muayenesinde; epikantus, üçgen yüz, sivri çene, yüksek damak, burun kökü basıklığı izlendi. Antropometrik değerlendirmede Boy: 87 cm (-1,4 SD), Vücut ağırlığı: 10,3 kg (-2,5 SD), Baş çevresi: 45,5 cm (-2,8 SD) olarak saptandı. Moleküler analizde SIN3A geninde sırasıyla novel heterozigot de novo (NM_015477.3) c.3204delT(p.F1068fs*10) varyantı saptanmıştır. Ayrıca yapılan SNP Array analizinde chr11:3660620-38663619 bölgesinde 35Mb boyutunda mozaik heterozigotluk kaybı (LOH) saptanmıştır. İkinci olgu 10 yaşında erkek hasta puberte gecikmesi nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinde 2 yaşında inmemiş testis nedeniyle orşiopeksi operasyonu geçirdiği öğrenildi. Dismorfolojik muayenesinde özellik saptanmadı. Antropometrik değerlendirmede Boy: 153 cm (0,08 SD), Vücut ağırlığı: 54 kg (0,77 SD) olarak saptanmış. Laboratuvar incelemesinde FSH ve LH seviyelerinde saptanan düşüklük nedeniyle hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konularak testesteron tedavisine başlandı. Moleküler analizde SIN3A geninde literatürde daha önce bildirilmiş de novo heterozigot (NM_001145358.2) c.2339del(p.A780Gfs*14) varyantı saptandı. Tartışma: Bu çalışmada bildirilen ilk olgu WITKOS klinik bulgularını taşımakla birlikte hastada görülen hemihipertrofi bulgusunun 11. kromozom p kolunun mozaik LOH durumu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İkinci olgu WITKOS'un tipik bulgularını taşımayan hipogonadotropik hipogonadizm kliniği ile başvuran vakadır. Bu iki olgu literatürde SIN3A geni ilişkili WITKOS'un fenotipik spektrumu genişletmektedir.

Anahtar Kelimeler: SIN3A, hemihipertrofi

P-021 (ID-6040) Merkezimizde Tüm Genom Analizi Sonuçlarımız: Beş Yıllık Deneyim

Asude Nihal Alpsoy¹, Emel Altunsoy¹, Peter Bauer²

1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi-Antalya

2 3 Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -Rostock-Almanya

Giriş: Avrupa Birliği tanımına göre, 2.000 vatandaştan 1'inden azını etkileyen hastalıklara nadir hastalık denir.[1] Ancak her nadir hastalık her demografide veya bölgede nadir olmayabilir.[2] Düşük bireysel görülme sıklığına rağmen, nadir hastalıklar dünyada toplam yaklaşık 350 milyon kişiyi etkilemektedir.[3] Literatürde yaklaşık 7.000 nadir hastalık tanımlanmıştır, bunların %80'inin genetik bir etiyolojiye sahiptir, kalan hastalıklar çevresel, enfeksiyöz veya immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir. [4] Nadir hastalıkların %70'i pediatrik başlangıçlıdır,[1] yaşamın ilk yılındaki ölümlerin %35'i nadir hastalıklardan kaynaklanır [5].

Avrupa Birliği tanımına göre, 2.000 vatandaştan 1'inden azını etkileyen hastalıklara nadir hastalık denir.[1] Ancak her nadir hastalık her demografide veya bölgede nadir olmayabilir.[2] Düşük bireysel görülme sıklığına rağmen, nadir hastalıklar dünyada toplam yaklaşık 350 milyon kişiyi etkilemektedir.[3] Literatürde yaklaşık 7.000 nadir hastalık tanımlanmıştır, bunların %80'inin genetik bir etiyolojiye sahiptir, kalan hastalıklar çevresel, enfeksiyöz veya immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir. [4] Nadir hastalıkların %70'i pediatrik başlangıçlıdır,[1] yaşamın ilk yılındaki ölümlerin %35'i nadir hastalıklardan kaynaklanır [5].

Nadir hastalıklara etkin bir klinik tedavi uygulanabilmesi veya geliştirilebilmesi için doğru genetik tanı büyük önem taşır. Aynı gende meydana gelen patojenik varyantlar birkaç farklı nadir hastalıkla ilişkili olabileceği için nadir hastalıkların tespiti zordur [2]. Yeni nesil dizileme yöntemleri kardiyovasküler, epilepsi, mitokondriyal, nörogelişimsel ve nöromusküler birçok hastalığın teşhisinde yararlılık göstermiştir[6]. Bu yeni nesil dizileme yöntemlerin biri olan Tüm Genom Analizi (TGA) genetik kökenli nadir hastalıklarda, kansere neden olan spesifik genetik mutasyonların tespitinde, fenotipteki sebebi bulunamayan bulguların genotipteki karşılığını tespit etmeye yarayan bir moleküler yöntemdir [8]. Bir diğer yeni nesil dizileme yöntemi olan Tüm Ekzom Analizinden (TEA) farkı genomun yalnızca %1 ila %2'sini oluşturan ekzonları değil, tüm genomdaki yaklaşık 3,2 milyar baz çiftini taramasıdır [7,8]. TGA bu şekilde tek nükleotid varyantlarını (SNV), eklemeleri/silmeleri (indel), kopya sayısı değişikliklerini (CNV), büyük yapısal varyantları (SV) tekrarlamaları ve mitokondriyal genleri tespit edebilir.[7]

TGA, EDTA veya sitratla stabilize edilmiş tam kandan veya cerrahi olarak çıkarılmış veya biyopsi yapılmış dokudan elde edilen DNA ile gerçekleştirilir[8]. Safılaştırılan genomik DNA, çift indeksli bir kütüphane oluşturulmak üzere hazırlanır. Genomik DNA'nın 10–500 ng'ı, boncuk üstü etiketleme adımı için kullanılır, ardından sınırlı bir PCR amplifikasyonu ve boncuk temizliği gerçekleştirilir. Uygun cihazda 2 × 150 bp eşleştirilmiş uç dizilemesi ile dizileme yapılır ve elde edilen ham fastq dosyaları, BWA-MEM yazılımı kullanılarak insan referans genomu hg19/GRCh37'ye hizalanır. Kalite kontrolü için ortalama dizileme derinliğinin >30 katı ve genomun >%98'inin en az 10 kat dizilenmesi hedeflenir. Varyant çağrısı ve hizalama dosyası ön işleme, GATK yazılımı kullanılarak gerçekleştirilir ve tüm laboratuvar iş akışı bir hafta içinde tamamlanabilir. TGA verileri, yapısal varyantların tanımlanması veya de novo birleştirme yoluyla analiz edilebilir [9].

TGA uygulanan merkezde, varyantların klinik karşılıklarını belirlemek için ilgili hekimle görüşmek önemlidir. Varyantlar beş sınıfa patojenik (Sınıf 1), muhtemelen patojenik (Sınıf 2),

belirsiz öneme sahip varyant (Sınıf 3), muhtemelen iyi huylu (Sınıf 4), iyi huylu (Sınıf 5) olmak üzere 5 sınıfa ayrılır. Birçok merkezde yalnızca sınıf 1 ve sınıf 2 varyantlar nihai klinik rapora dahil edilir [8]. Belirsiz öneme sahip varyantların değerlendirilmesinde klinisyen ve genetik merkezi iş birliği ile, klinikte tanısı kesinleştirilebilir. TGA, TEA'nın patojenik bulgu saptayamadığı veya tanımlayamadığı birçok teşhis edilememiş olgu için nedensel varyantların tanımlanmasını sağlamıştır.[10]

Amaç: Bu çalışma, merkezimize başvuran hastalara yapılan Tüm Genom Analizi testlerinin sonuçlarını sunmak ve literatürle karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Yöntem: Merkezimize başvuran hastalar veya tüm genom analizi için yönlendirilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların özgeçmişini soy geçmişleri araştırılıp ayrıntılı muayeneleri yapıldıktan sonra gerekli laboratuvar testleri istenmekte veya yapılan laboratuvar testleri değerlendirilmektedir. Hasta ve/veya ebeveynlerden onam formu alınarak 5 cc EDTA'lı kan örneği özel kartlara işlenerek Almanya'daki genetik merkezine gönderilmektedir.

Bulgular: Son 5 yıl içerisinde başvuran 51 hastaya (31'i erkek, 20'si kadın) TGA uygulanmıştır. Yaşları 0-63 yıl arasında, ortalama $\pm 2SD: 10,4 \pm 19,36$ yıldır. Toplam 51 hastanın 27'sinde (%53) TGA pozitif (17 Erkek 10 Kadın) 24 ünde (%47) TGA negatif (14 Erkek, 10 Kadın) bulunmuştur. TGA pozitif olguların %48 i Sınıf I, %15 i Sınıf II, %37 si Sınıf III bulunmuştur. Hastalıkların yüzdelerle dağılımı **Tablo-1'de** gösterildiği üzere; nörolojik hastalıklar %66, metabolik hastalıklar %14,8, immünolojik ve kardiyolojik hastalıklar ise %7,4 olarak bulunmuştur. Hastalıkların kalıtsal dağılımı ise **Tablo-2 de** gösterildiği gibi otozomal dominant %51,8, otozomal resesif %40,7, X'e bağlı kalıtım %3,7 ve mitokondriyal kalıtım %3,7 olarak bulunmuştur.

Tartışma: Yeni nesil dizileme yöntemleri arasında en kapsamlı taramayı sunan TGA, genomun büyük ölçüde kodlamayan bölgelerinde olduğu kadar, üstün haritalama kalitesi sayesinde ekzonlarda da daha fazla varyant tespit eder. Ayrıca, kopya sayısı varyasyonlarını, yapısal yeniden düzenlemeleri, mutasyon imzalarını ve poligenik puanları yakalar.[8]

İsveç'te 2015-2019 yılları arasında TGA ile 3219 nadir hastalık vakası analiz edilmiş. Bunların arasında 608 üçlü/aile analizi olmak üzere toplam 4437 bireyin dizilenmesi gerçekleştirilmiş. Toplamda %34 ($n = 1285$) oranında pozitif sonuç elde edilmiş.[11]

Amerika'da yapılan bir başka çalışmada, yaş ortalaması 10.56 olan hastaların sınıf 1 ve sınıf 2 pozitif çıkan sonuçlar %27, sınıf 3 çıkan sonuçlar da %11 oranında bulunmuştur. Bu üç sınıftaki toplam başarı oranı %38'dir.[12] 1285 pozitif bulgunun 870'inde (%68) kalıtım belirlenebilmiş. En yaygın kalıtım örüntüsü, 468 varyantta (%54) görülen otozomal resesif olmuş ve bunu 235 varyantta (%27) de novo (hem otozomal dominant hem de X'e bağlı), 107 varyantta (%12) kalıtsal otozomal dominant, 48 varyantta (%5) kalıtsal X'e bağlı ve 11 varyantta (%1) mitokondriyal kalıtım izlemiştir.[12]

Diğer yayınlarda son tanılar üzerinden hastalıklara göre sınıflandırma yapılmadığı için karşılaştırma yapılamamaktadır. Kalıtım dağılımları olarak bakıldığında da Amerika ve merkezimizde yapılan sınıflandırmalara göre otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtsal X'e bağlı kalıtımdan veya mitokondriyal kalıtımdan daha baskın olduğu söylenebilir.

Yayınlarda nadir hastalıklarda TGA pozitif oranı %34-%38 arasındayken merkezimizde TGA pozitif tanı oranı %53 bulunmuştur. Burada fenotip-genotip ilişkisini iyi değerlendirmedeki başarıdan söz edebiliriz. Moleküler yöntemin doğruluğu kadar klinik konsültasyon da tanı süresince önem taşımaktadır.

Sonuç: Tüm genom analizi yönteminin nadir genetik hastalıkların tanısında önemli bulguları sağlayabileceği görülmüştür. Merkezimizde %53 ile literatürdeki başarı oranlarından daha yüksek bir başarı oranı elde edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında TGA'nın klinik uygulamalarla desteklendiğinde nadir genetik hastalıklarda doğru tanımlar ve tedaviler uygulamaya önemli katkılarda bulunabileceği söylenebilir.

Kaynakça

- 1- Di Resta, C., & D'Argenio, V. (2023). Editorial: Whole Genome Sequencing for rare diseases. *Frontiers in medicine*, 10, 1267930. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1267930>
- 2- Haendel, M., Vasilevsky, N., Unni, D., Bologna, C., Harris, N., Rehm, H., ... & Oprea, T. I. (2020). How many rare diseases are there?. *Nature reviews drug discovery*, 19(2), 77-78.
- 3- Martinez-Delgado, B., & Barrero, M. J. (2022). Epigenomic Approaches for the Diagnosis of Rare Diseases. *Epigenomes*, 6(3), 21. <https://doi.org/10.3390/epigenomes6030021>
- 4- Lopes, M. T., Koch, V. H., Sarrubbi-Junior, V., Gallo, P. R., & Carneiro-Sampaio, M. (2018). Difficulties in the diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73, e68. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e68>
- 5- National Stem Cell Foundation. (n.d.). Rare childhood diseases. National Stem Cell Foundation. <https://nationalstemcellfoundation.org/focus/rare-childhood-diseases/>
- 6- Kernohan, K. D., & Boycott, K. M. (2024). The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nature reviews. Genetics*, 25(6), 401–415. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00683-w>
- 7- Sullivan, J. A., Schoch, K., Spillmann, R. C., & Shashi, V. (2023). Exome/Genome Sequencing in Undiagnosed Syndromes. *Annual review of medicine*, 74, 489–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-110721>
- 8- Bagger, F. O., Borgwardt, L., Jespersen, A. S., Hansen, A. R., Bertelsen, B., Kodama, M., & Nielsen, F. C. (2024). Whole genome sequencing in clinical practice. *BMC medical genomics*, 17(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01795-w>
- 9- Rossing, M., Sørensen, C. S., Ejlertsen, B., & Nielsen, F. C. (2019). Whole genome sequencing of breast cancer. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 127(5), 303–315. <https://doi.org/10.1111/apm.12920>
- 10- Marwaha, S., Knowles, J. W., & Ashley, E. A. (2022). A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome medicine*, 14(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01026-w>
- 11- Stranneheim, H., Lagerstedt-Robinson, K., Magnusson, M., Kvarnung, M., Nilsson, D., Lesko, N., Engvall, M., Anderlid, B. M., Arnell, H., Johansson, C. B., Barbaro, M., Björck, E., Bruhn, H., Einfeldt, J., Freyer, C., Grigelioniene, G., Gustavsson, P., Hammarsjö, A., Hellström-Pigg, M., Iwarsson, E., ... Wedell, A. (2021). Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome medicine*, 13(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00855-5>
- 12- Bowling, K. M., Thompson, M. L., Amaral, M. D., Finnila, C. R., Hiatt, S. M., Engel, K. L., Cochran, J. N., Brothers, K. B., East, K. M., Gray, D. E., Kelley, W. V., Lamb, N. E., Lose, E. J., Rich, C. A., Simmons, S., Whittle, J. S., Weaver, B. T., Nesmith, A. S., Myers, R. M., Barsh, G. S., ... Cooper, G. M. (2017). Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome medicine*, 9(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0433-1>

P-022 (ID-6041) Merkezimizin Tüm Ekzom Analizi Sonuçları: Sekiz Yıllık Deneyim

Nurcan İpekçi¹, Emel Altunsoy¹, Peter Bauer²

1 Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi-Antalya

2 Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -Rostock-Almanya

Giriş: Ekzon, RNA ürününün belirli bir kısmını veya proteini kodlayan DNA bölgeleridir. Ekzonlar, yapılarını değiştirebilecek ekzon kazanımı / kaybı, ekleme/ silme ve ekzonizasyon/ psödoekzonizasyon gibi durumlara sahiptir. Nadir Hastalıklar, diğer hastalıklara göre toplumda az sayıda bireyi etkileyen ve küreselde önemli bir halk sağlığı sorununu yansıtan sağlık koşulları grubudur. Yaklaşık 7.000 nadir hastalık vardır. Yeni Nesil Dizileme (YND) yöntemlerinden biri olan Tüm Ekzom Analizi (TEA) nadir hastalıkların tanısında yaygın kullanılan bir yöntemdir. Amaç: Bu çalışma, merkezimize başvuran hastalara 2016-2024 yılları arasında yapılan TEA sonuçlarını sunmak ve literatürle karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Materyal ve Yöntem: Merkezimize direkt başvuran hastalar veya tüm ekzom analizi için yönlendirilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların öz geçmişi, soy geçmişleri incelendikten ve ayrıntılı muayeneleri yapıldıktan sonra onam formu alınarak 5 cc EDTA'lı kan örneği özel kartlara işlenerek Almanya'daki genetik merkezine gönderilmektedir. Bulgular: Merkezimize başvuran 256 hastamızın (134'sı erkek ve 122'si kadın) yaş ortalaması ± 2 SD: 8,9 yıl $\pm 12,8$ yıldır. Hastaların 146'sında (% 57) pozitif, 110'unda (%43) negatif bulunmuştur. Hastalıkların dağılımında; 70 nörolojik (%47,9), 16 nörolojik+ diğer hastalıklar (%11), 21 metabolik (%14,4), 10 immünolojik (%6,8), 7 hematolojik (%4,8), 1 kardiyolojik (%0,7), 1 oküler (% 0,7), 1 dermatolojik (%0,7), 18 diğer hastalıkla (% 12,3) şeklinde idi. Tartışma: Son yıllarda YND yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte TEA uygulamasında olanaklar artmış ve genetik heterojenlik gösteren hastalık veya benzer hastalıkların tanısı kolaylaşmıştır. Yang ve ark. bir klinik çalışmada, 250 hastadan periferik kandan alınan örneklerle TEA yapmışlar, 62'sinde (% 25) pozitif sonuç bulmuşlar. Başka bir çalışmada 2000 olguda 504 olguda pozitif (%25,2) sonuç elde edilmiştir. Niguidula ve ark. 64 hastaya TEA uygulamışlar, hastalardan %37,1 'i pozitif bulmuşlar. Sonuç: TEA yöntemi nadir genetik hastalık tanısında büyük önem taşımaktadır. Literatüre bakıldığında %25-37 pozitif sonuç alınır iken, merkezimizde %57'lik bir pozitif sonuç alınmıştır. Bu yüksek başarı, fenotip-genotip ilişkisinin doğru değerlendirilmesi ve klinik konsültasyonun tanı sürecindeki önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüm Ekzom Analizi; Nadir hastalıklar; Genetik hastalıklar

P-023 (ID-6051) Myasteni ve Epilepsi Fenotiplerinin Bir Arada Olduğu SNAP25 Geninde De Novo Novel Varyant Saptanan Olgu

Ayşe Sena Demirođlu¹, Tuna Apuhan¹, Oğuzhan Demir¹, Mustafa Yılmaz¹, **Kübra Adanur Sağlam**¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹, Ali Cansu²

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nöroloji Bilim Dalı

GİRİŞ: SNAP25 (synaptosomal-associated protein of 25 kD) geni kromozom 20p12.2'de lokalize olup sinaptik vezikül ekzositozunda kritik bir rol oynayan çözünür N-etilmaleimide duyarlı faktör bağlanma reseptörü kompleksinin temel bir bileşenidir. SNAP25 geni otozomal dominant kalıtım gösteren “Myasthenic syndrome, congenital, 18 (MIM #616330)” fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada hipotoni, ataksi ve epilepsi ile yönlendirilen ve SNAP25 geninde varyant saptanan olgunun sunulması amaçlanmıştır. **YÖNTEM:** İndeks vaka fizik muayene bulguları, aile ağacı değerlendirmesi ve görüntüleme bulguları ile değerlendirilmiştir. Genetik analiz için ilk aşamada periferik kan örneğinden DNA izolasyonu yapılmış ve Tüm Ekzom Dizileme ile değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** 7 yaş erkek hasta pediatrik nöroloji polikliniğinden çığneme ve yutmada güçlük, yürümeye dengesizlik ve nöbet öyküsü ile tarafımıza yönlendirildi. Olgunun ebeveynleri sağlıklıydı ve aralarında akrabalık bulunmamaktaydı. 2,5 yaşında sağlıklı kız kardeşi vardı. Hastanın başvurusunda boyu 119 cm (-0.81 SDS) ağırlığı 21 kg (-0.72 SDS) baş çevresi 49,5 cm (-1,76 SDS) olarak ölçüldü. Muayenesinde uzun yüz, ayırık dişler, kalın alt dudak, yele boyun, sol bacak arkada 10 cm* 5cm boyutlarında cafe au lait lekesi tespit edildi. Hastanın beyin ve difüzyon MRG incelemesi normal sınırlarda görülmüş, yapılan EEG tetkikinde epileptik deşarj görülmüştür. Olgunun moleküler analizinde SNAP25 geninde de novo heterozigot missense varyasyon saptanmıştır. **TARTIŞMA-SONUÇ:** OMİM veri tabanında SNAP25 geni ilişkili “Myasthenic syndrome, congenital, 18” fenotipinin klinik bulguları arasında nöbet bildirilmemiştir. Literatürde miyastenik sendrom ve epilepsi fenotipinin birlikte görüldüğü az sayıda vaka bildirilmiştir. Bu çalışmada miyastenik sendroma nöbetlerin eşlik ettiği durumlarda SNAP25 geni varyantlarının akla gelmesi gerektiğini vurguluyoruz.

Anahtar Kelimeler: Myasteni ,Epilepsi, SNAP25

P-024 (ID-6060) X-Otozom Translokasyonu Sonucu Seçili X İnaktivasyonuna Bağlı Klinik Veren Heterozigot X'E Bağlı Kronik Granümatöz Hastalık Olgusu

Oğuzhan Demir¹, Mustafa Mert Sağlam², Kübra Adanur Sağlam¹, Tuna Apuhan¹, Mustafa Yılmaz¹, Ayşe Sena Demiroğlu¹, Zeynep Gökçe Gayretli Aydın³, Nalan Yakıcı⁴, Alper Han Çebi¹, Ayberk Türkyılmaz¹

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

3 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

4 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Ve İmmünoloji Bilim Dalı

Kronik granümatöz hastalık; NADPH oksidaz kompleksini oluşturan 6 proteini kodlayan genlerdeki kayıp veya fonksiyonel inaktivasyon sonucu ortaya çıkan, tekrarlayıcı, hayatı tehdit edebilen bakteriyel/fungal enfeksiyonlar ve granülom oluşumuyla karakterize klinik durumdur. NADPH oksidaz kompleksi, fagosit oksidaz kompleksi (phox) yapısına katılmaktadır. Bu kompleksi etkileyen genetik bozukluklar, fagositlerin mikroorganizmaları yok etme yeteneğinin bozulmasına neden olmaktadır. CYBB geni, X kromozomu üzerinde yer almakta ve NADPH oksidaz yapısındaki NOX2 proteinini kodlamaktadır. CYBB genine bağlı KGH, X'e bağlı resesif kalıtım göstermektedir. Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü tarafından sık enfeksiyon, geç yara iyileşmesi, geçirilmiş osteomyelit ve lenfadenopati nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilen 22 aylık kız hasta, primer immün yetmezlikler açısından bölümümüze yönlendirildi. Hastanın tekrarlayan hafif ve orta derece nötropeni değerleri mevcuttu. Lenfosit değerleri ve immünglobulin seviyeleri ise normaldi. Ayrıca ılımlı transaminaz yüksekliği mevcuttu. Hastaya tüm ekzom dizileme yapıldı ve CYBB geninde muhtemel patojenik olarak değerlendirilen heterozigot varyant saptandı. (c.252+2T>C) Hastanın kliniği, KGH ile uyumluydu ancak hastanın kız olması nedeniyle ileri değerlendirme amaçlı mikroarray ve karyotipleme yapıldı. Mikroarray sonucu normal raporlandı ancak karyotip analizi sonucu 46,X,t(X;19)(q22.1;q12) dengeli resiprokal translokasyonu tespit edildi. Anne ve baba ise bu varyantı ve translokasyonu taşımamaktaydı (de novo). Birden fazla X kromozomuna sahip bireylerde fetal gelişimin erken evrelerinde (10-12 blastosit) X kromozomlarından bir tanesi, her bir hücrede rastgele inaktive edilmektedir. Ancak X kromozomunun dahil olduğu translokasyonların varlığı durumunda seçici inaktivasyon görülmektedir. Dengeli translokasyonlarda sağlam X kromozomunun inaktivasyona uğradığı bilinmektedir. Hastamızda X kromozomunda dengeli translokasyon varlığı, translokasyona uğramayan X kromozomunun inaktive edildiğini öngördürmektedir. CYBB geninde patojenik varyant taşıyan X kromozomunun dengeli translokasyona uğraması, normal alleldeki genin tamamen inaktivasyonuna ve hemizigot ekspresyon paternine yol açacaktır. Sağlam genin eksprese edilememesine yol açan bu kompleks durum, hastanın kliniğini açıklamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Granümatöz Hastalık, Robertsonian Translokasyon, X Kromozomu İnaktivasyonu

P-025 (ID-6086) BRCA MLPA ile Delesyon Saptanan Vakaların NGS CNV Analizi ile Karşılaştırılması

Fethiye Esenkaya¹, **Ceren Deniz Ceylan**¹, Berke Tuygun¹, Nurseda Göksoy Yılmaz¹, Zeynep Güven¹, Özge Özer Kaya¹, Merve Saka Güvenç¹, Altuğ Koç¹, Berk Özyılmaz¹, Taha Reşid Özdemir¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Kalıtsal Meme ve Yumurtalık Kanseri (HBOC) sendromu ailesel öyküsüne göre farklı risk gruplarındaki bireylerde HBOC sendromu genlerindeki “germline” patojenik varyantların belirlenmesiyle tanımlanır. Meme ve yumurtalık kanseri olgularının yaklaşık %15’inde bu genlerde patojenik varyantlar tespit edilebilmektedir. Bunların yaklaşık yarısı BRCA1, BRCA2 ve diğer yüksek penetranslı genlerdedir (TP53,STK11,PTEN,CDH1). BRCA1 ve BRCA2 patojenik varyantlarının prevalansı 1/400 -1/800 arasındadır. Bu genlerde 1500 üzerinde patojenik varyant saptanmıştır ve yaklaşık %44’ü çerçeve kaymasına neden olan varyantlardır. Bunun dışında ekzonik delesyon ve duplikasyonları da patojenik varyantlar arasında yer almaktadır. Özellikle BRCA1 geninde giderek artan sayıda yeni patojenik varyantlar tanımlanmaktadır. Son yıllarda hızlı ve verimli DNA dizileme teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla genetik testlerin maliyeti azalmış böylece hızla günlük pratikte yer almaya başlamıştır. Yeni nesil dizileme(NGS) tabanlı sistemler CNV analizine de olanak vermekte ancak bunların rutin sonuç vermede etkinliği ve güvenilirliği değişebilmektedir. Multipleks ligasyon temelli prob amplifikasyon(MLPA) yöntemi, delesyon ve duplikasyonları saptamada etkili ve oldukça fazla uygulanan bir yöntemdir. Çalışmamızda kanser tanısı ve/veya aile öyküsü olan 269 hastada MLPA yöntemi kullanılarak BRCA1 ve BRCA2 genlerinin tüm ekzonlarında delesyon duplikasyon analizi yapılmıştır. 67 yaşında over kanseri tanısı alan ve ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadın hastada MLPA yöntemi ile BRCA1 geninin 20. ekzonunda heterozigot delesyon tespit edilmiştir. Test sonucuna göre genetik danışma verilerek Tıbbi onkolojiye yönlendirilen hastaya PARP inhibitörü tedavisi başlanılmıştır. Ek olarak aile bireylerinde test yapılması önerilmiş ve olgunun 36 yaş erkek çocuğunda da aynı bölgede delesyon saptanmıştır. Bu çalışma kopya sayısı varyantlarının araştırılması için kullanılan yöntemlerden olan MLPA’nın klinik pratikte sağlayacağı faydalara dikkat çekmektedir. Sonuçlarımız günümüz pratiğinde ilk aşama test olarak seçilen NGS yönteminin devamında, gerekli görülmesi durumunda delesyon duplikasyon araştırılması gerektiğini desteklemektedir. Böylece nadir görülen herediter kanser sendromları için yeni olguların tespit edilmesi sağlanacaktır. Bu konuda daha fazla örnek sayılarının ve diğer HBOC sendromu ilişkili genlerin de dahil edilmesi ile yapılacak çalışmalar herediter kanser etiolojisinin aydınlatılmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1, BRCA2, kopya sayısı değişikliği, MLPA

P-026 (ID-6091) Reevaluation of Variants Of Uncertain Significance (VUS) in Familial Cancer Patients: Insights From Bioinformatic Reanalysis

Kübra Müge Celik¹, Canan Ceylan Köse¹, Fatma Sılan¹

¹ Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty Of Medicine, Department Of Medical Genetics

Background: Variants of uncertain significance (VUS) complicate genetic testing by limiting the clinical decision-making process. Providing clear counseling about the uncertainty and implications of VUS is important to reduce patient anxiety and ensure appropriate management, particularly in cases of suspected hereditary cancer. This study aimed to reanalyze VUS detected in familial cancer NGS panels conducted between 2020-2022, in order to evaluate classification changes. Methods and Results: A total of 147 patients with VUS mutations were identified. After excluding patients with multiple VUS or additional pathogenic variants and combining identical variants, 62 unique VUS were reanalyzed. Reanalysis was performed using QCI (QIAGEN Clinical Insight Interpret 9.3.2.20240813), Franklin ACMG classification, and ClinVar to compare with the initial variant reports. Four variants were reclassified from VUS to likely pathogenic, and six variants were reclassified as likely benign. QCI reclassified 13 variants, Franklin reclassified 9 variants, while ClinVar did not reclassify any VUS. However, ClinVar recorded 10 previously unreported variants as new VUS. Discussion: While QCI and Franklin took a more flexible approach in the reanalysis, ClinVar appeared to adopt a more conservative stance. This difference highlights the importance of using multiple databases in variant interpretation. It is generally recommended that patients with VUS mutations be followed up every 1 to 2 years. Despite the fact that more than two years had passed since the reporting of most variants in our study, no classification changes were observed. As data sets grow with new studies, we hope that variant reclassification will become more fast and effective. This study emphasizes the need for long-term follow-up of VUS and the importance of extensive, continuously updated data pools for more reliable reassessment of VUS.

Keywords: bioinformatic, familial cancer, VUS

P-027 (ID-6113) TP63 Geninde Novel Varyant Saptanan Farklı Ailelerden İki Olguda İki Farklı Fenotip

Tuna Apuhan¹, Oğuzhan Demir¹, Ayşe Sena Demirođlu¹, Mustafa Yılmaz¹, Kübra Adanur Sağlam¹, Ayberk Türkyılmaz¹, Alper Han Çebi¹

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: TP63 geni “transkripsiyon faktörü p63’ü” kodlar ve ektodermal hücrelerin embriyonik gelişimi ve farklılaşmasının ana düzenleyicisidir. Monoallelik TP63 varyantları, örtüşen fenotipik özelliklere sahip beş farklı sendromla ilişkilendirilmiştir: “Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip/palate syndrome 3, #604292”, “Hay-Wells syndrome #106260”, “Rapp-Hodgkin syndrome, #129400”, “ADULT syndrome, #102285” ve “Limb-mammary syndrome, #603543”. Nadir TP63 varyantları, değişken hafif ektodermal özelliklere sahip “Orofacial cleft 8, #618149” fenotipine ve sendromsuz “Split-hand/foot malformation 4, #605289” fenotipine neden olur. Bu çalışmada ortak ve ayrışan bulgular ile başvuran ve TP63 geninde varyant saptanan iki farklı aileden iki olgunun sunulması amaçlanmıştır. **YÖNTEM:** Olgular anamnez, fizik muayene, görüntüleme bulguları ve aile ağacı analizi ile değerlendirilmiştir. Moleküler analiz için periferik kan örneklerinden genomik DNA izole edilip “Cilt Hastalıları Paneli” çalışılmıştır. **BULGULAR:** Olgu 1, 10 yaş kız hasta hipodonti nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Daha önce her iki elde yarık el deformitesi, sağ el 1-2, 3-4. sol el 3-4. parmaklarda sindaktili nedeniyle 7 defa operasyon geçirmişti. Sağ ayak 3-4. parmaklarda sindaktili, cilt ve göz kuruluğu, saçlarda ve kaşlarda seyreklik ve hipopigmentasyon, dolikosefali ve malar hipoplazi mevcuttu. Hastanın görme ve işitme muayeneleri doğaldı ve batın ultrasonografi, pelvik MRG ve ekokardiyografisinde patojenik bulguya rastlanmadı. Moleküler analizde TP63 geninde de novo, novel, heterozigot NM_003722.5: c.602T>G p.Leu201Arg varyasyonu saptandı. Olgu 2, 4 günlük kız hasta yarık el-ayak deformitesi ile tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede ek bulguya rastlanmadı ve görme ve işitme muayeneleri doğaldı. Batın ultrasonografi ve ekokardiyografisinde patojenik bulguya rastlanmadı. Moleküler analizde TP63 geninde de novo, novel, heterozigot NM_003722.5: c.1746+1G>A varyasyonu saptandı. **SONUÇ-TARTIŞMA:** Çalışmamızda saptanan c.602T>G p.Leu201Arg varyasyonu “ADULT syndrome, #103285” fenotipi ile c.1746+1G>A varyasyonu “Split-hand/foot malformation 4, #605289” fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Saptanan varyantlar daha önce bildirilmemiş ve genotip-fenotip korelasyonu açısından literatür verisi olmayan varyantlardır. Bu çalışma TP63 ilişkili fenotiplerin moleküler spektrumunu genişletmekte ve fenotip-genotip korelasyonu değerlendirmesi ile literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yarık El Deformitesi, , ADULT sendromu, Genotip-Fenotip Korelasyonu, TP63 geni

P-028 (ID-6121) Klinik Tanıda Önemli Bir Araç NGS: MODY Panel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

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

1 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş-Amaç: Gençlerde görülen yetişkin tip diyabet (MODY) pankreas β -hücrelerinin gelişimi veya işlevi için gerekli olan genlerdeki patojenik varyantların neden olduğu, otozomal dominant olarak kalıtılan, nadir bir monogenik diyabet türüdür. MODY için, çeşitli klinik ve genetik heterojenliğe sahip 14 alt tip tanımlanmıştır. Tedavi, altta yatan genetik etiyolojiye göre değişir ve tiplendirme için moleküler tanı büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmadaki amacımız merkezimize MODY ön tanısı ile gönderilen hastalarda yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile bakılan MODY panel sonuçlarını sunmak ve tespit edilen varyantları değerlendirmektir. **Gereç-Yöntem:** Bu çalışmaya Ocak 2021 ile Eylül 2024 tarihleri arasında merkezimize başvuran 115 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan alınan periferik kan örneğinden NGS yöntemi ile 14 gen içeren MODY paneli (HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1) çalışılmıştır. Raporlanabilir varyantlar, American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Hastaların 14'üne (%12) heterozigot patojenik veya muhtemel patojenik varyant tespit edilerek tanı konulmuştur. 23 hastada (%20) heterozigot klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar tespit edilmiştir. Patojenik ve muhtemel patojenik varyantlar HNF1A (%43), GCK (%29), HNF4A (%14), CEL (%7) ve PAX4 (%7) genlerinde tespit edilmiştir. **Tartışma-Sonuç:** MODY tipi diyabetler hem tip1 hem de tip2 diyabet özellikleri gösterebilirler ve sıklıkla yanlış tanı almaktadırlar. MODY'de moleküler tanı, klinik bulguların yanında bu nedenle önemlidir. Başlangıç yaşı, tedaviye yanıt ve pankreas dışı bulguların varlığı hangi genin etkilendiğine bağlı olarak değişmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda HNF1A (%30-60), GCK (%30-60), HNF4A (%5-10) ve HNF1B (<%5) genlerindeki varyantlar sorumludur. Bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz patojenik ve muhtemel patojenik varyantlar bu oranlarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma yeni nesil dizilemenin klinik olarak tanı koymanın zor olduğu vakalarda önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: MODY, NGS, diyabet

P-029 (ID-6129) Beckwith-Wiedemann Sendromlu Olgunun Prenatal Moleküler Tanısı

Zeynep Güven¹, Fethiye Esenkaya¹, Nurseda Göksoy Yılmaz¹, Ceren Deniz Ceylan¹, Berke Tuygun¹, Berk Özyılmaz¹, Taha Reşid Özdemir¹, Altuğ Koç¹

¹ İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS) hemihipertrofi, makrozomi, makroglossi, karın ön duvarı defektleri, hiperinsülinemik hipoglisemi, kulak anomalilerinin yanı sıra hepatomegali, kardiyomegali gibi jeneralize organ büyümeleri ile seyreden konjenital aşırı büyüme sendromudur. BWS'de; Wilms tümörü, hepatoblastom, gonadoblastom gibi embriyonel tümörlerin görülme riski artmıştır. BWS'nin oluşumunda 11p15.5 bölgesinin imprinting defekti sorumludur. Olguların %50'sine 11p15 bölgesinde maternal ICR2 hipometilasyonu (IC2-LoM) yol açmaktadır. Hastalığın diğer nedenler arasında IC1 hipermetilasyonu (IC1-GoM) (%5-10), CDKN1C mutasyonları (%5-10) ile paternal 11p15.5 uniparental dizomi (UPD) (%20) bulunmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı BWS'nin prenatal bulgularından bahsetmek, tanısında Metilasyon Spesifik Multiplex Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu'nun (MS-MLPA) önemini göstermektir. Olgumuz kliniğimize konsülte edildiğinde 23 haftalık gebelik mevcuttu. Fetal ultrasonografide makroglossi, pelvik ektazi, nukal fold kalınlık artışı, safra yollarında dilatasyon, renal boyutlarda artış, hepatomegali, polihidroamniyoz bulguları nedeniyle ön tanıda Beckwith-Wiedemann Sendromu düşünüldü. Fetal kandan elde edilen DNA örneği ile QF-PCR, moleküler karyotipleme, maternal kontaminasyon ve MS-MLPA çalışıldı. QF-PCR ve moleküler karyotip sonucu normal gelen olgumuzda BWS ön tanısı nedeniyle çalışılan MS-MLPA analizi sonucunda BWS IC1 bölgesinde hipermetilasyon saptandı. Bu anormal metilasyon BWS ile uyumlu bulundu. Perinatoloji konsey kararı ile gebelik 26. Haftada terminasyon ile sonlandırıldı. BWS sıklığı 1-5/10.000 canlı doğumdur. En sık sebebi 11p15.5 bölgesinde metilasyon değişiklikleri olması nedeniyle (%50-75) BWS ön tanılı hastaların tanısında ilk aşamada MS-MLPA kullanılmalıdır. MS-MLPA'da 11p15 kromozomal bölgesinde delesyon duplikasyon analizinin yanı sıra CpG adacık metilasyon durumu da değerlendirilmiş olur. BWS MLPA normal bulunan olgularda sonraki aşamada CDKN1C geni dizi analizi tercih edilmelidir. Bu olgu sunumu Beckwith-Wiedemann Sendromlu olguların prenatal dönemde fetal ultrasonografi bulgularının doğru yorumlanması ile saptanabileceğini, MS-MLPA'nın tanıda ilk tercih edilmesi gereken yöntem olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beckwith Wiedemann Sendromu, MS-MLPA, IC1

P-030 (ID-6133) Sindaktili Tip 5 Ailesi

Hacer Demet Özcan¹, Ferda Perçin¹, Gülsüm Kayhan¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Amaç: Sindaktili, belirli el parmaklarının ve/veya ayak parmaklarının füzyonu ile meydana gelen en yaygın, kalıtsal ekstremite malformasyonlarından biridir. Non-sendromik sindaktili, fertilizasyon sonrası 52-55. günlerde parmakların ayrılamaması sonucu meydana gelir. Ayrılamamanın genetik bir nedeni olabileceği gibi çevresel bir faktör kaynaklı da olabilir. Non-sendromik sindaktilin sınıflandırılması, çeşitli fenotiplere göre farklı şekillerde yapılabilmektedir. Burada birden çok kuşakta el ve ayakta sindaktili gözlenen bir aile sunmaktayız. Vaka sunumu: El ve ayakta sindaktili gözlenen 36 yaşındaki kadın hasta polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde üst ekstremitede sağ el 4-5 parsiyel sindaktili, sol el 3-4 tam sindaktili ve 4-5 parsiyel sindaktili, alt ekstremitede ayaklarda sağda 4-5 sindaktili ve solda 3-4-5 sindaktili saptandı. Muayene bulguları ile değerlendirildiğinde öncelikli olarak non sendromik sindaktili-brakidaktili ile ilişkilendirilen HOXD13, ROR2, LMBR1 genlerinin fenotipten sorumlu olabileceği düşünüldü. Bu genler için yapılan dizi analizi sonucunda HOXD13 (NM_000523.4) geninde c.974A>G (p.Gln325Arg) olası patojen varyantı saptandı. Bu sonuç sindaktili tip 5 ile uyumlu bulunmuştur. Benzer bulguları olan aile bireylerine de Sanger dizileme testi ile tanı konulmuştur. Tartışma: Sindaktili tip 5 HOXD13 genindeki heterozigot patojen varyantlar sonucunda oluşur ve genellikle komplettir. Hem kutanöz hem de kemik dokusunun füzyonunu içerir. Sindaktili tip 5'teki karakteristik bulgu, metakarpal ve metatarsal füzyonun varlığıdır. En sık kaynaşan metakarplar ve metatarslar 4. ve 5. veya 3. ve 4.'dür. İzole sindaktillerde klinik sınıflama ile alt tip ayırıcı tanısı yapılabilmekte ve hedefe yönelik moleküler analizler planlanabilmektedir. Bazı otozomal dominant kalıtmı izole sindaktili tiplerinde, bialelik patojen varyantlar sendromik sindaktiliye neden olabildiğinden genetik danışma açısından moleküler tanı önemli olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: non-sendromik sindaktili, otozomal dominant, füzyon

P-031 (ID-6134) A Case Of Skeletal Ciliopathy: Short-Rib Thoracic Dysplasia (SRTD) 9

Haydar Tmkaya¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Dođan¹, İrem Kalay²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir am ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

Introduction: Short-rib thoracic dysplasia (SRTD) is an autosomal recessive skeletal ciliopathy with variable expression and low penetrance. Clinical manifestations of SRTD include short stature, lethal chest wall abnormalities, and variable clinical findings such as severe skeletal dysplasia, renal disease, cerebellar ataxia, hepatic fibrosis, and retinal involvement. In this groundbreaking study, we unveil a case featuring a pathogenic variant in the IFT140 gene, significantly adding to the existing literature. Case presentation: A 16-year-old male patient was referred chronic renal failure and retinitis pigmentosa. Upon examination, he displayed several physical abnormalities including short stature, microcephaly, mild skeletal dysplasia, micrognathia, high narrow palate, gingival hyperplasia, small square teeth, and a peritoneal dialysis catheter. An abdominal ultrasound showed hepatosplenomegaly, and atrophic kidneys were observed during a renal biopsy, which also revealed symptoms of global sclerosing glomerulonephritis, thrombotic microangiopathy, tubular atrophy, and interstitial fibrosis. Further analysis through complement gene sequencing and MLPA revealed a heterozygous deletion of CFHR1 and CFHR3. Materials and Methods: After the isolation of genomic DNA from the patient's peripheral blood sample, clinical exome sequencing was performed on the MGI DNBSEQ-G400 instrument using the Twist CES kit. The variants identified through SEQ Genomize bioinformatic analysis were classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. Conclusion: As a result of the analysis, the homozygous c.634G>A (p.G212R) variant in the IFT140 gene was identified. The variant identified in our patient is considered pathogenic according to the ACMG criteria of PS3, PM2, PP3. Variants in this gene are associated with SRTD 9. The findings in our patient were consistent with this clinical entity.

Keywords: Keywords: Short-rib thoracic dysplasia (SRTD) 9; Mainzer-Saldino syndrome; Ciliopathies

P-032 (ID-6136) Complex Chromosomal Rearrangement Involving Three Chromosomes (Y,8,18) In A Male With Azospermia

Gizem Merve Yıldırım¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan¹, İrem Kalay²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2 Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

Background Structural chromosomal alterations that involve three or more breakpoints on at least two chromosomes are referred to as complex chromosomal rearrangements (CCRs). The incidence of CCRs in the human population is very low. Most patients with CCRs have been identified because of children with chromosomal abnormalities, repeated abortions or infertility due to the spermatogenic failure. In this report we present a CCR involving three chromosomes (Y,8,18) and three breakpoints in a phenotypically normal 31-year-old man with azospermia. Material and methods Cytogenetic analysis of cultured peripheral blood lymphocytes from the patient and his parents was performed using standard G-banding methods, and ISCN 2020 was used to describe chromosomal abnormality. Karyotype analysis was confirmed by Fluorescence in situ hybridisation (FISH). Subsequently, microarray analysis was performed to find out exact break-points and other small CNV that were unable to be determined by karyotyping. Results G-banding karyotype analysis revealed a pure reciprocal balanced translocation involving chromosomes Y, 8 and 18. The patient's karyotype was 46,X,t(Y;8;18)(q12;q22;p11.2). We conducted a thorough family segregation analysis on both his parents and his wife, and no other chromosomal abnormalities were detected. Discussion Although various translocations involving chromosomes Y, 8 or 18 have been identified, a CCR involving all of these chromosomes has not been described. In this study we have identified this rare rearrangement and once again demonstrated the association between CCRs and infertility.

Keywords: complex chromosomal rearrangements, translocation, azoospermia, infertility, chromosomes Y, 8,18.

P-033 (ID-6141) Werner Syndrome: A Case Report And Overview

Meryem Akcan¹, Mustafa Dođan¹, Alper Gezdirici¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Introduction Werner syndrome (WS; OMIM# 277700) is a rare autosomal recessive genetic disorder that presents with clinical features suggestive of accelerated ageing. Additionally, it is associated with a number of other conditions, including diabetes, hypogonadism, osteoporosis, atherosclerotic disease, cancer, voice changes and flat feet. The current study aims to raise awareness of Werner syndrome that occurs as a rare phenotype due to biallelic pathogenic variants in the WRN gene. Case report A 22-year-old female patient was referred to our department due to a diagnosis of diabetes mellitus and lipodystrophy. On physical examination she had thinning hair, hoarseness and upon questioning the patient, it was revealed that she had surgical treatment for her cataract. The patient, whose parents were consanguineous, also had a sibling with similar findings. A clinical exome sequencing analysis revealed the presence of a c.3460-2A>G homozygous variant in the WRN gene (NM_000553.6). In accordance with the ACMG guidelines, this variant was classified as pathogenic (PVS1, PM2, PP5). It was confirmed by Sanger sequencing and parents were shown to be carriers for this change. **Discussion** The primary cause of mortality in these patients is a myocardial infarction and given the elevated risk of developing malignancies. Therefore, early diagnosis and periodic screening are of paramount importance. The purpose of this report is to prevent misdiagnosis of this rare condition and facilitate the timely identification of complications associated with premature ageing, particularly malignancies, cardiovascular and metabolic diseases.

Keywords: Werner Syndrome; autosomal recessive; diabetes mellitus

P-034 (ID-6149) Genetik ve Radyolojik Korelasyon: NDUFV1 Geninde Nadir Bir Varyant

Ekin Aydın¹, Can Berk Leblebici¹, Timur Tuncalı¹
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mitokondriyal kompleks bozuklukları nadir görülen bir hastalık grubudur. Hastalık klinik açıdan epilepsi, laktik asidoz, hipotoni, gelişim geriliği, ve serebellar ataksi ile karakterizedir. Burada, semptomolojik olarak hafif klinik seyirli, kraniyal manyetik rezonans (MRI) görüntülemesinde lökodistrofi gözlenen ve NDUFV1 geninde varyant saptanmış nadir bir olgu bildirilecektir. İntrauterin döneminde belirgin bir özelliği olmayan iki yaşındaki hasta gelişim geriliği ve hafif hipotoni nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Anne ve babası yakın coğrafyadan olan hastanın soygeçmişinde anlamlı bir özellik yoktu. Kraniyal MRI'da beyaz cevher içerisinde kistik-kaviter alanlar, serebral atrofi ve korpus kallozumda diffüz incelleme saptanmıştı. Mitokondriyal lökodistrofi düşünülen hastaya ait periferik kan örneğinden elde edilen DNA'da tüm ekzon dizilemesi yapıldı ve NDUFV1 (NM_001166102) geninde c.995C>T/(p.Ala332Val) varyantı homozigot olarak tespit edildi. Varyant olası patojenik olarak sınıflandırıldı. Hastanın ailesine genetik danışmanlık verildi ve segregasyon çalışması önerildi. Mitokondriyal kompleks 1 eksikliği en sık görülen oksidatif fosforilasyon defektidir. Hem klinik hem genetik hem de radyolojik olarak oldukça heterojenite gösterebilir. Bu hastalık grubunda mitokondriyum ve nükleer DNA'daki çok sayıdaki mutasyon sorumlu olabilir. NDUFV1 geninde görülen bilallelik olası patojenik/patojenik varyantlar literatürde lökoensefalopati ile ilişkilendirilmiştir . Bu olgu özelinde, klinik bulguları başlangıçta çok hafif olsa bile, beyaz cevher patolojisi bulunan bir hastada, progresif seyir göstereceği için NDUFV1 gen mutasyonlarının akılda tutulmasına ve geniş kapsamlı genetik incelemelerle tanının konfirme edilmesi gerektiğine dikkat çekmek istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal hastalıklar,NDUFV1 geni,Lökodistrofi

P-035 (ID-6166) Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati (MNGİE) Hastalığında Tymp Geninde Yeni Bir Mutasyon; Olgu Sunumu

Muhammed Faruk Ürkmez¹, Hatice Mutlu², Hatice Ilgın Ruhi¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

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

Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati (MNGİE); TYMP genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan, otozomal resesif kalıtılan ve birçok sistemi etkileyen nadir bir hastalıktır. Kaşeksiye yol açan ağır gastrointestinal dismotilite, göz bulguları, periferik nöropati ve asemptomatik lökoensefalopati ile karakterizedir. 1-TYMP geninde biallelik patojenik varyantın saptanması 2-Timidin fosforilaz enzim aktivitesinde azalma 3-Artmış plazma timidin ve deoksiüridin konsantrasyonu; bulgularından birinin varlığıyla tanı konur. MNGİE ilerleyici, dejeneratif ve kötü prognozlu bir hastalıktır. Burada, TYMP geninde yeni bir mutasyon saptanan ve atipik klinik bulguları olan MNGİE’li bir olguyu sunuyoruz. İleri derecede kaşektik görünümlü 11 yaşında kız hasta; bilateral sensorinöral işitme kaybı, rekürrent intraabdominal apse öyküsü, ürolitiazis, malnütrisyon, büyüme-gelişme geriliği ve hipertrikozis bulgularıyla kliniğimize yönlendirildi. Prenatal ve doğum öyküsü normal olan olgu; Crohn koliti ve inflamatuvar barsak hastalığı açısından takip edilmiş; mikroarray, kromozom analizi ve birçok genetik test yapılmış, ancak iki yaşından bu yana tanı alamamıştır. Hastanın son iki yılda altı olmak üzere toplam sekiz kez, çoğunlukla intraabdominal apse nedeniyle hastaneye yatışı olmuştur. Ayrıca hasta, progresif distal simetrik kas güçsüzlüğü, ayaklarda parestezi şikayetlerini tariflemektedir. Olgu tüm ekzom dizileme (WES) çalışmasına alınmış ve yapılan analizde TYMP (NM_001953.5):c.1128_1153dup p.(A385Gfs*) homozigot; SLC3A1 (NM_000341.4):c.554C>T p.(P185L) heterozigot, olası patojenik varyantları saptanmıştır. Hastanın diğer tetkiklerinden MRI’da; bilateral serebral hemisfer ve serebellar beyaz cevherdeki hiperintens odaklar lökodistrofi ile uyumlu bulunup MNGİE lehine değerlendirilmiştir. EMG tetkiki; aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonla seyreden sensorimotor tip polinöropatiyle uyumludur. Bir kez böbrek taşı, dört kez de batın apsesi nedeniyle opere olmuş, intestinal divertikülozis gözlenmiştir. SLC3A1 genindeki varyant “Sistinüri” kliniği ile ilişkili olup böbrek taşlarını açıklamaktadır. TYMP geninde saptanan varyant, MNGİE tipi Mitokondriyal Tükenme Sendromunu açıklamakta olup klinik bulgularla birlikte MRI ve EMG bulguları da tanıyı destekleyicidir. Hastada göz bulguları bulunmamakla birlikte, hastalığın karakteristiği olarak semptomların ortaya çıkış sırası belirsizdir. Hipertrikozis bulgusu ise açıklanamamıştır. Olguda TYMP geninde saptanan varyant için Sanger analizi ile konfirmasyon ve ebeveynlerden ilgili genlere yönelik segregasyon analizi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGİE), TYMP geni

P-036 (ID-6170) Ağır Nörogelişimsel Bozukluk ve Patognomonik Distiroidizm Bulgularıyla Nadir Görülen Allan–Herndon–Dudley Sendromu Tanılı Bir Olgu

Sümevra Özbolat¹, Zeynep Şıklar², Merih Berberoğlu², Elif Özsu², Hatice Ilgın Ruhi¹

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

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Allan–Herndon–Dudley sendromu (AHDS), konjenital hipotoni, gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular ve dirençli epilepsinin eşlik ettiği, spesifik tiroid fonksiyon testi bulguları ile karakterize son derece nadir görülen X'e bağlı bir bozukluktur. AHDS'nin 1944 yılında tanımlanmasından bu yana literatürde yaklaşık 320 olgu bildirilmiş olup; vakaların büyük çoğunluğunu SLC16A2 geninde hemizigotik patojenik/muhtemel patojenik varyanta sahip erkek bireyler oluşturmaktadır. SLC16A2 tarafından kodlanan monokarboksilat taşıyıcısı 8 (MCT8) proteini birçok dokuda eksprese olmakla birlikte esansiyel görevi fetal ve postnatal dönemde tiroid hormonunun kan beyin bariyerinden taşınmasını sağlamaktır. AHDS'de görülen klinik bulgular, MCT8 eksikliği nedeniyle tiroid hormonunun nörogelişimsel süreçteki hayati fonksiyonunu yerine getirememesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Anne babası arasında akrabalık bulunmayan 11 yaşındaki erkek olgu ağır entelektüel yetersizlik, konjenital hipotoni, yutma güçlüğü, işitme kaybı ve dirençli epilepsisi nedeniyle takip edilmekteydi. Fizik muayenesinde boy kısalığı, uzun yüz, bilateral egzoftalmus, kule kafa, pectus excavatum, skolyoz, kalem ucu parmaklar, bilateral kriptoorşitizm, unilateral ingiunal herni ve ciltte güneşe hassasiyeti mevcuttu. Bu bulgularla birlikte sT3 yüksekliği, sT4 düşüklüğü ve normal TSH değerleri bulunan olgu Çocuk Endokrinoloji kliniğince tarafımıza yönlendirilmiş olup yapılan yeni nesil dizi analizi sonucunda olguda; SLC16A2 geninde daha önce tanımlanmamış (NM_006517.5):c.355_357dupAAC varyantı hemizigot olarak saptanmıştır. Bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan segregasyon çalışması sonucu asemptomatik olan annede aynı varyant heterozigot olarak saptanmıştır. Bu bildiride son derece nadir görülen sendromun tipik ve patognomonik bulgularını taşıyan ve SLC16A2 geninde saptanan yeni bir varyant nedeniyle ortaya çıkan bir AHDS olgusu sunulmaktadır. Nörogelişimsel bozuklukla seyreden oldukça fazla sayıda sendrom bulunmakla birlikte bu olguların rutin izleminde yapılan temel laboratuvar bulguları tanısız özellik taşıyabilmektedir. Dishormonogenez sonucunda ortaya çıkan klinik problemler mutant MCT8 proteininin rezidüel kapasitesine bağlı olarak şekillenmektedir. Sunduğumuz olguda; erken bebeklik döneminden itibaren tiroid hormon tedavisi uygulanmasına rağmen, nörolojik bulgularda ilerleme durmamıştır. Bu nedenle olgumuzda saptadığımız varyant genotip-fenotip ilişkisi açısından ağır klinik fenotiple ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Allan-Herndon-Dudley-Sendromu (AHDS) SLC16A2 MCT8 st3 yüksekliği Distiroidizm

P-037 (ID-6176) Whole-Exome Sequencing Identified A Novel Mutation Of The HDAC8 Gene Causing Cornelia De Lange Syndrome 5

İsmihan Merve Tekin¹, İbrahim Kamer², Hüseyin Karahan¹, Burak Tatlı²

1 Genoks Genetic Diseases Diagnostic Center

2 Zatay Medical Pediatric Neurology Clinic

Whole-exome sequencing identified a novel mutation of the HDAC8 gene causing Cornelia de Lange syndrome 5. I. M. Tekin¹, I. Kamer², H. Karahan¹, B. Tatlı² 1 Genoks Genetic Diseases Diagnostic Center, Ankara, Turkey 2 Zatay Medical Pediatric Neurology Clinic, Istanbul, Turkey Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a multisystem genetic disorder with congenital malformations that includes distinctive craniofacial features, intellectual disability, growth failure, distal limb anomalies, neurological and gastrointestinal disease. CdLS spectrum disorders are referred to as cohesinopathies, with > 85% of patients having a mutation in a gene encoding a core cohesin protein (SMC1A, SMC3, RAD21) or a cohesin regulatory protein (NIPBL, HDAC8). HDAC8 is the zinc dependent hydrolase catalyzes the deacetylation of SMC3 which is required for cohesin recycling during the cell cycle. Mutations in HDAC8 are found in ~ 5% of individuals with CdLS. Here, we report a novel mutation of HDAC8 gene in a 15 months female patient suffered from global developmental delay, microcephaly and dysmorphic facial features. Whole-exome sequencing revealed a heterozygous missense mutation in HDAC8 gene (NM_018486.3: exon9: c.911G>C, p.G304A) in the patient and then using Sanger sequencing it was absent in her parents. To our knowledge, this is the first reported case presented with X-linked dominant CdLS, caused by mutation in the HDAC8 gene from Turkey.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, X-linked dominant, HDAC8, WES

P-038 (ID-6178) BCL11B Geninde Yeni Bir Varyant ile İlişkili Entelektüel Gerilik, Dismorfik Yüz Özellikleri ve İmmün Yetmezlik Gösteren Yetişkin Bir Olgu

İpek Şahin¹, Samet Türel¹, Taner Durak¹, Kadri Karaer¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: BCL11B, 14q32.2 lokasyonunda yer alan ve çinko parmak tipi bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan bir genidir. Bu gen, hematopoietik progenitör hücrelerin gelişiminde ve T hücre gelişiminde kritik rol oynamaktadır. BCL11B genindeki genetik değişiklikler, entelektüel gelişim bozukluğu, gecikmiş konuşma, dismorfik yüz özellikleri ve immün yetmezlik gibi klinik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Bu fenotip, Intellectual Developmental Disorder with Speech Delay, Dysmorphic Facies, and T-cell Abnormalities (IDDSFTA) sendromu (MIM#618092) olarak adlandırılmış ve literatürde bugüne kadar 15 vaka bildirilmiştir. Olgu: 25 yaşındaki erkek hasta, çocukluk döneminden itibaren atipik otizm, konuşma bozukluğu ve stereotipik hareketlerle takip edilmiştir. Ek olarak, alerjik astım, sık enfeksiyonlar ve cilt döküntüleri gibi immünolojik problemleri olmuştur. Laboratuvar incelemelerinde eozinofili, yüksek CRP ve trombositoz saptanmıştır. Fizik muayenesinde bilateral epikanthus, hipertelorizm, ince kaşlar, küçük ağız ve ince alt-üst dudaklar gibi dismorfik yüz özellikleri dikkat çekmiştir. Anne-baba arasında akrabalık bulunmadığı öğrenilmiştir. Kromozom analizi 46,XY karyotipi saptanan hastanın klinik ekzom analizinde, BCL11B geninde heterozigot, muhtemel patojenik c.2682_*11delinsA varyantı tespit edilmiştir. Stop kodon kaybına yol açan bu varyantın de novo olduğu, aile analizi ile doğrulanmıştır. Hastada gözlenen dismorfik yüz özellikleri IDDSFTA fenotipi ile uyumlu bulunmuştur. Tartışma: BCL11B'deki genetik değişiklikler literatürde nadir olarak rapor edilmiştir ve olgumuzda gözlenen fenotip, bu mutasyonla ilişkili diğer fenotiplerle uyumludur. ClinVar'daki 37 varyant arasında, anlamlı bulunanların (P/LP) çoğunluğu trunkasyonel değişimlerdir (21/30). Olgumuzda tespit edilen, literatürde daha önce bildirilmemiş olan c.2682_*11delinsA varyantı, haploinsufficiency ile sonuçlanarak nörogelişimsel ve immün bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Fare modellerinde de benzer fenotiplerin gözlenmesi, bu varyantın patojenitesini desteklemektedir. Sonuç: Bu çalışma, BCL11B genindeki yeni bir varyantla ilişkili atipik otizm ve immün yetmezlik bulgularına sahip bir olguyu sunmaktadır. Yeni varyantların rapor edilmesi, bu genetik bozukluğun moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: BCL11B, yeni varyant, atipik otizm, immün yetmezlik, konuşma geriliği, entelektüel gerilik

P-039 (ID-6184) Prenatal Case of Lissencephaly Due To TUBA1A Pathogenic Variant

Ayşenur Ersoy Karayumak*¹, Münip Akalın², Samet Dilce¹, Esra Esim Büyükbayrak²,
Bilgen Bilge Geçkinli¹

1 Marmara University Medical Genetics Department

2 Marmara University Obstetrics And Gynecology

Background TUBA1A (MIM # 602529) gene is located on 12q13, in a cluster of gene family encoding alpha tubulins which are a component of microtubules. Heterozygous mutations of TUBA1A causes lissencephaly 3 (MIM #611603) which in most cases occurs de novo. Clinical phenotype consists of microcephaly, brain anomalies such as lissencephaly, pachygyria, thin corpus callosum, agenesis of the corpus callosum, hypoplasia of the cerebellar vermis, intellectual disability and epilepsy. Methods The amniotic fluid was drawn via an amniocentesis procedure and after culturing DNA was isolated using the Zeesan Lab-Aid 824s Blood Isolation Kit. The SOPHIATM Clinical Exome Solution (CES) V3 new generation sequencing kit and Illumina NovaSeq system were used for DNA sequencing. Data was analyzed via Sophia DDM platform. Results Our prenatal case was the second pregnancy of non-consanguineous parents who had a healthy son. The mother was 30 -years- old and did not have any abortion. At the time of the referral to our clinic, the fetus was 23+4 weeks old. The pregnancy was planned and the mother used folic acid supplements since 2nd weeks of the gestation. No alcohol consumption or smoking history. In the prenatal ultrasound microcephaly, cerebellar hypoplasia, vermian agenesis, corpus callosum agenesis, lissencephaly and frontal flattening were reported. Head circumference was <1SD. Chromosome analysis, array CGH, and CES were performed. Maternal contamination was excluded. CES revealed a heterozygous missense variant c.958C>T (p.Arg320Cys) in the TUBA1A (NM_006009) gene. The variant was reported as pathogenic in ClinVar Database and also according to ACMG criteria. Conclusion Here, we report a fetus with multiple brain anomalies presented in prenatal ultrasound. Although nearly all cases have been de novo, familial recurrence due to somatic mosaicism has been reported.

Keywords: Lissencephaly , Multiple brain anomalies, Prenatal testing

P-040 (ID-6185) A Neurodegenerative Disease Masked by Psychiatric Symptoms: A Case of Metachromatic Leukodystrophy

Halil İbrahim Yılmaz¹, Mustafa Doğan¹, Alper Gezdirici¹, Akif Ayaz², Tuna Eren Esen¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Memorial Şişli Hastanesi

Introduction: Metachromatic Leukodystrophy (MLD) is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a defect in the Arylsulfatase A enzyme. This deficiency leads to the accumulation of sulfatides in the nervous system and leading to progressive neurological disorder. MLD is categorized into three forms based on the age of onset: late-infantile, juvenile, and adult-onset. The most common and severe form is the late-infantile form, while the rarest and slowly progressive type is adult-onset. This case report aims to enhance awareness of Adult-onset MLD. **Methods:** Comprehensive family histories and clinical data were collected. Whole Exome Sequencing (WES) was performed, and co-segregation analysis within the family was conducted to confirm diagnosis. **Case Report:** A 20-year-old female patient who was referred to psychiatry four years prior due to poor academic performance and social skills impairment. Over time, she exhibited cognitive decline, behavioral impairment, and urinary incontinence, leading to a neurology consultation. Cranial MRI showed myelination defects, particularly in the frontal lobe. WES (Whole Exom Sequencing) analysis revealed a biallelic variants in the ARSA(NM_000487.6): c.542T>G p.(Ile181Ser) and c.104_118del p.(Tyr35_Gly39del). Arylsulfatase A enzyme level found to be low. As a result of clinical-genetic confirmation, our patient, who was diagnosed as late-onset MLD, is currently planning HSCT (Hematopoietic stem-cell transplantation). **Conclusion:** In adult-onset MLD, accurate diagnosis can be challenging. Early diagnosis of MLD is crucial for timely intervention. However, in adult-onset cases, psychiatric symptoms can often mask the underlying neurological condition. Our case highlights the importance of considering MLD in patients with unexplained psychiatric symptoms, especially in those with a family history of neurodegenerative disorders.

Keywords: Adult onset Metachromatic Leukodystrophy, ARSA, Lisosomal Storage Disease, ARSA

P-041 (ID-6186) Meckel–Gruber Syndrome due to Homozygous c.16del (p.Leu6SerfsTer15) Variant in the TCTN1: First Case From Türkiye

Leyla Turan¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan¹, Ezgi Gökpınar İli², Hakan Erenel¹
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama Ve
Araştırma Merkezi
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Introduction: Meckel–Gruber syndrome (MKS) is a clinically and genetically heterogeneous ciliopathy characterized by a triad of occipital encephalocele, polycystic kidneys, and postaxial polydactyly. Almost all of them are lethal in the prenatal or first postnatal periods. It is usually diagnosed clinically with a detailed prenatal ultrasound examination. Variants have been reported in at least 14 different genes. **Case Presentation:** We report a male fetus with oligohydramnios, large kidneys with microcysts covering the entire abdomen, postaxial polydactyly of the hands, bilateral pes equinovarus, encephalocele, microphthalmia, short extremities, and a mass lesion under the diaphragm. Termination was recommended to the family due to severe findings. Fetal skin biopsy and parental peripheral blood samples were obtained to investigate the potential pathogenic variants associated with MKS via clinical exome sequencing and Sanger sequencing. **Conclusion:** The fetus was homozygous for the c.16del (p.Leu6SerfsTer15) variant in the TCTN1 (NM_001082538.3), and both parents were heterozygous for the variant. Genetic diagnosis is very important in terms of counseling for subsequent pregnancies. To our knowledge, this is the third Meckel Gruber case in the literature caused by the TCTN1, and a novel likely pathogenic variant was detected.

Keywords: TCTN1, Ciliopathy, Encephalocele, Meckel-Gruber syndrome, polycystic kidneys

P-042 (ID-6193) Congenital Fracture In Brittle Cornea Syndrome Type 1 With A Novel Homozygous Variant In ZNF469 Gene

Neslihan Cinkara¹, Hacer Ukba Kına ¹, Berna Hekimoğlu²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Trabzon

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Trabzon

The brittle cornea syndrome (BCS) is an autosomal recessive connective tissue disorder predominantly affecting the cornea, skin, and joints. It is characterized by extreme thinning of the cornea, keratoconus or keratoglobus, blue sclerae, hyper-elasticity of the skin, and hypermobility of the joints. BCS is a rare disorder caused by biallelic pathogenic variants in ZNF469 or PRDM5 genes. BCS is an orphan disease occurring in 1 in 1,000,000 individuals worldwide, as only 69 affected individuals have been described. We presented a case of an infant, 1-month life who presented respiratory distress, feeding difficulties, generalized hypotonia, blue sclera, depressed nasal bridge, full cheeks, and bone fracture in the left lower leg as the main clinical features. These characteristics led to the realization of genetics analysis that resulted in identifying a novel mutation c.6593_6596dup; p.(Leu2199Phefs*99) in ZNF469. We reported a novel variant in the ZNF469 gene in a patient with brittle cornea syndrome, which enriched the spectrum of ZNF469 variants implicated in brittle cornea syndrome. This case has been added to other publications that have previously reported BCS and contributed to understanding this syndrome's genetic characteristics, clinical features, and diagnosis.

Keywords: Brittle cornea syndrome; ZNF469; Fractures.

P-043 (ID-6196) Beaulieu-Boycott-Innes Sendromlu Olgu Sunumu

Hilal Gölcür¹, Ayça Kocaağa², Sinem Kocagil³

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Eskişehir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

3 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Beaulieu-Boycott-Innes Sendromlu Olgu Sunumu

GİRİŞ

Beaulieu Boycott Innes Sendromu (BBIS) (OMIM # 613680) *THOC6* geninin homozigot veya bileşik heterozigot varyantlarına bağlı gelişen nadir bir entelektüel yetersizlik sendromudur. *THOC6* (OMIM *615403) genindeki homozigot yanlış anlamlı varyantların entelektüel yetersizlik ile ilişkisi ilk defa 2013 yılında tanımlanmıştır. *THOC6*, yüksek oranda korunmuş transkripsiyon ve mRNA transport (TRES)(transcription/export) kompleksinin bir parçasıdır ve nörogelişimsel yolda rol oynamaktadır. *THOC6* genindeki biallelik mutasyonlarla ilişkili klinik tablo, hafif ila orta derecede entelektüel yetersizlik, hafif mikrosefali ve sınırda normal baş çevresi gibi özellikler taşımaktadır. Bu tabloya, en sık olarak atriyal ve/veya ventriküler septal defektler şeklinde ortaya çıkan kardiyak anomaliler ile, genellikle tek taraflı renal agenezi biçiminde görülen renal malformasyonlar eşlik edebilmektedir. Prenatal dönemde ventrikülomegali ve hidrosefali gelişimi, nöbetler, zayıf büyüme, beslenme güçlükleri, işitme kaybı, kırma kusurları ve diğer göz anormallikleri de gözlemlenebilir. Ayrıca, vertebral anomaliler, mikro/retrognati, anüsün öne doğru yer değiştirmesi, erkeklerde kriptorşidizm, submüköz yarı damak ve korpus kollozum disgenezisi gibi birçok konjenital anomali de bu sendromun bir parçasını oluşturabilir. Bugüne kadar sadece 19 BBIS hastası bildirilmiştir. Literatürde bildirilen 19 vakanın; 19’unda entelektüel yetersizlik, 17’sinde dismorfizm, 13’ünde mikrosefali, 10’unda diş anomalileri, 9’unda konjenital kalp defektleri (ASD, VSD), 8’inde boy kısalığı, 7 erkekte kriptorşidizm, 6’sında renal malformasyon ve en az 6 vakada da ventrikülomegali bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu özelliklerin çoğu nispeten nonspesifiktir ve klinik genetik ortamında BBIS tanısını zorlaştırmaktadır. Burada, dismorfizm, hidrosefali ve nöromotor gelişme geriliği olan bir kız hastada *THOC6* genindeki homozigot fonksiyon kaybı varyantı nedeniyle kompleks bir BBIS fenotipi gösteren vakayı bildirmekteyiz.

BULGULAR

5 yaşında kız hasta, dismorfik yüz bulguları ve nöromotor gelişim geriliği olması nedeniyle değerlendirmesi için polikliniğimize sevk edildi. Birinci derece kuzen olan ebeveynlerin 5. Çocuğu olarak doğmuş olup annenin önceki gebeliklerinde 3 abortus öyküsünün mevcut olduğu öğrenilmiştir. Prenatal dönemde yapılan fetal ultrasonografilerde hidrosefali saptandığı öğrenilmiş olup ailenin herhangi bir prenatal invaziv tanı testi yaptırmayı kabul etmediği öğrenildi. Hasta, 36. gebelik haftasında sezaryen ile doğmuş, doğum ağırlığı 2.075 g (-1,42SD) ölçülmüştür. Riskli gebelik ve hidrosefalisi olması nedeniyle 5 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Aile postnatal dönemde hidrosefali tedavisi açısından önerilen şant operasyonunu kabul etmemiştir. Nöromotor gelişim basamaklarında desteksiz oturmaya 2 yaşında, yürümeye 3 yaşında başladığı ve anlamlı kelimesinin ve cümle kurmasının olmadığı öğrenilmiştir. 3 yaş civarı aspirasyon kaynaklı akciğer enfeksiyonu geçirerek entübasyon öyküsünün olduğu öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 14.7 kg(-2,62 SD), boyu 102 cm(-3,15 SD), baş çevresi 48 cm(-2,23 SD) ölçüldü. Ataksisinin olduğu ve denge kurmakta zorlandığı görüldü. Nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri normal, babinski negatif, klonusu yoktu. Kranial MR görüntülemesinde yaygın olarak korpus kollozumda incelleme, lateral ventrikülde posterior ve anteriorda genişleme saptandığı öğrenildi. Dismorfik

değerlendirmesinde derin yerleşimli gözler, kısa ve aşağı eğimli palpebral fissürler, epikantus, düz ve aşağı eğimli kaşlar, uzun ve geniş kolumellalı burun, bilateral ellerde tenar ve hipotenar atrofi ve sol ayakta pes ekinovalgus deformitesi görüldü.

GEREÇ-YÖNTEM

Hastada yapılan karyotip Analizi ve mikroarray Analizi 46,XX ve [arr(1-22,X)x2] olarak sonuçlanmıştır. Hastanın ebeveynlerinin 1.derece kuzen olması sebebiyle otozomal resesif nöromotor gelişim geriliği ile ilişkili olabilecek sendromlar açısından Tüm Ekzom Dizileme(WES) çalışılmış olup ACMG kriterleri ile "Olası Patojenik" olarak sınıflandırılan *THOC6*(NM_024339.5):c.299G>A p.(Trp100Ter) (Homozigot) varyantı saptandı. Anne baba ilgili varyant açısından heterozigot olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

BBIS oldukça nadir bir sendromdur ve yalnızca klinik bulgularla tanınması oldukça zordur. Çeşitli bilişsel gerilik ilişkili sendromlar, BBIS'in klinik bulguları ile örtüşmektedir. Hastalık tanısı, moleküler genetik testlerle *THOC6* genindeki biallelik patojenik varyantların tespit edilebilmesiyle konulur. Bu çalışmada, WES analizi ile tespit edilen, nadir bir *THOC6* gen varyantına sahip hastanın klinik bulguları detaylı bir şekilde sunulmuştur. Literatürde daha önce aynı varyanta sahip başka bir Türk hasta bildirilmiş olup olgunun klinik bulguları bizim olgumuzla detaylı bir şekilde Tablo 1 de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1.

Klinik Bulgular	Hasta 1	Hasta 2
Entelektüel Yetersizlik	+	+
Fasiyal Dismorfizm	+	+
Mikrosefali	+	+
Diş anomalisi	-	+
Konjenital kalp anomalisi	-	+
Kısa Boy	+	+
Hidrocefali	+	-
Korpus kallozum disgenezisi	+	-
İşitme kaybı	-	+
Ventrikülomegali	+	-

Not:Hasta 1 bizim olgumuz , Hasta 2 ise Kiraz ve ark. tarafından bildirilen Türk hasta olarak belirtilmiştir.

Bizim olgumuzda diğer hastada görülen işitme kaybı,konjenital kalp anomalisi görülmemiş olup,farklı olarak hidrocefali ve ventrikülomegali saptanmıştır.*THOC6* varyantlarına sahip yeni vakaların bildirilmesiyle, BBIS'in klinik bulgularının tanımlanmasının, bu nadir sendrom hakkındaki bilgilerimizin artması amaçlanmıştır.

1. Kiraz, A., Tubaş, F., & Seber, T. (2022). A truncating variant in the *THOC6* gene with new findings in a patient with Beaulieu-Boycott-Innes syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(5), 1568-1571.

2. Amos, J. S., Huang, L., Thevenon, J., Kariminedjad, A., Beaulieu, C. L., Masurel-Paulet, A., ... & Care4Rare Canada Consortium. (2017). Autosomal recessive mutations in *THOC6* cause intellectual disability: syndrome delineation requiring forward and reverse phenotyping. *Clinical genetics*, 91(1), 92-99.

3. Accogli, A., Scala, M., Calcagno, A., Castello, R., Torella, A., Musacchia, F., ... & Capra, V. (2018). Novel CNS malformations and skeletal anomalies in a patient with Beaulieu-boycott-Innes syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(12), 2835-2840.

4. Zhang, Q., Chen, S., Qin, Z., Zheng, H., & Fan, X. (2020). The first reported case of Beaulieu-Boycott-Innes syndrome caused by two novel mutations in THOC6 gene in a Chinese infant. *Medicine*, 99(15), e19751.
5. Gupta, N., Yadav, S., Gurrnkonda, V. B., Ramprasad, V. L., Thenral, S. G., & Kabra, M. (2020). First report of THOC6 related intellectual disability (Beaulieu Boycott Innes syndrome) in two siblings from India. *European Journal of Medical Genetics*, 63(3), 103742.

P-044 (ID-6199) A Rare Harlequin Ichthyosis Baby Identified with an ABCA12 Mutation

Müberra Dağlar¹, Şenol Demir¹, Ayşe Deniz Yücelten¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹

¹ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

INTRODUCTION: Harlequin ichthyosis (OMIM: 242500) (HI) is a rare autosomal recessive congenital ichthyosis characterized by a collodion membrane at birth, large diamond-shaped plaques on the skin, severe ectropion with bulging eyes, flattened rudimentary ears, hypoplastic fingers, and necrotic distal toes. The incidence of HI is estimated to be less than 1 in 300,000 births and is caused by pathogenic variation in the ABCA12 gene, which encodes an ATP-binding cassette (ABC) transporter. Here, we report a molecularly confirmed case of HI with clinical findings. **Method:** The index case was evaluated through detailed anamnesis, pedigree analysis, physical examination, and laboratory and imaging methods. After DNA isolation from the patient's peripheral blood, the exon and exon-intron boundary regions of the ABCA12 gene were sequenced using the next-generation sequencing method to identify the molecular defect causing the disease in the index case. **Result:** Our case, a newborn premature baby girl, was referred to us due to large diamond-shaped plaques on her skin. Pedigree analysis revealed a first-cousin marriage between the parents, with no similar cases in the family. She was born prematurely at 33+2 weeks of gestation. Physical examination revealed ectropion with bulging eyes, eclabium, a flattened nose, and hypoplastic fingers. Molecular genetic analysis of the index case identified a homozygous c.1210C>T (p.Arg404*) nonsense pathogenic variation in the ABCA12 gene, a pathogenic variation that has been previously reported. **Conclusion:** HI is a rare form of congenital ichthyosis, and molecular genetic diagnosis is essential for providing appropriate genetic counseling. The substantial advancements in the understanding of the underlying molecular abnormalities and pathophysiological mechanisms of HI have significantly impacted diagnosis and modern care.

Keywords: Harlequin Ichthyosis

P-045 (ID-6202) CLCN7 Related Autosomal Recessive Intermediate Osteopetrosis

Sultan Buse Türk¹, Alper Gezdirici¹, Mustafa Doğan¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Background Osteopetrosis refers to a group of inherited disorders characterized by increased bone density and brittleness. Despite the high bone mass, skeletal strength is compromised, leading to a high risk of fractures. In adults, common symptoms include bone pain and pathologic fractures like spondylolysis. Bone marrow failure, dental abscesses, deafness, and visual loss are additional findings that accompany osteopetrosis. Mutations in CLCN7 (chloride channel 7 gene) cause chloride channel defects, leading to autosomal dominant osteopetrosis type II (ADO-II) and autosomal recessive osteopetrosis (ARO), the latter being the most severe. Besides the malignant recessive and benign dominant forms, there is also an intermediate type inherited as either a recessive or dominant trait. Material and Methods Genomic DNA was extracted from the patient's peripheral blood using the QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen; Germany). Clinical Exome Sequencing (CES) was performed with Twist® Human Comprehensive Exome Kit to identify the causative variants, which were confirmed by Sanger sequencing. Results We present a 21-year-old male patient who presented with severe pelvic joint pain and osteopetrosis as confirmed by MRI. CES analysis showed homozygous variants(c.899C>T: p.Ala300Val) in CLCN7, which was classified as variant of uncertain significance (VUS) according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015 guidelines. Based on genomic analysis and clinical features, it is considered to be consistent with the osteopetrosis intermediate subgroup. Conclusion Assessing osteopetrosis patients ideally requires a multidisciplinary approach. ARO often results in death in early childhood, while ADO is characterized by atypical fractures with delayed repair. Symptoms like bone marrow failure, dental abscesses, deafness, and visual loss are common but often overlooked. Further clinical studies are needed to enhance understanding of osteopetrosis and its optimal management. This study contributes to the literature by focusing on an adult patient with homozygous mutations and mild clinical presentation.

Keywords: CLCN7; autosomal recessive osteopetrosis intermediate; mild phenotype

P-046 (ID-6210) Aicardi-Goutières Sendromlu 6 Olgunun Klinik-Genetik Değerlendirilmesi

Oya Demirkaya¹, Deniz Torun¹, Yusuf Tunca², Hatice Akar¹, Ali Öztuna¹, Mutluay Arslan³, Dilek Özata Aksoy⁴

1 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

2 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

3 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Ana Bilim Dalı, Ankara

4 Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Aicardi-Goutières sendromu (AGS), hücre içi nükleik asit algılama mekanizmasında görevli genlerdeki (TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, IFIH1, SAMHD1, ADAR1, LSM11, RNU7-1) mutasyonlardan kaynaklanan interferonopati grubunda yer alan nadir hastalıklardan biridir. Genetik heterojenitesi öne çıkan bu sendromda epilepsiden spastik tetraparezilere kadar geniş spektrumda nörogelişimsel bozukluklar görülebilmektedir. Bu bildiride çeşitli progresif ensefalopati bulgularıyla refere edilmiş, AGS tanısı almış 6 olgu sunulacaktır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik polikliniğine 2007-2024 yılları arasında farklı şikayetlerle yönlendirilen 4'ü kadın, 2'si erkek toplam 6 olgu alınmıştır. Yaşları 6 ay-11 yaş arasında değişen olgular sırasıyla karyotip, mikroarray ve tüm ekzon dizileme (WES) analizleriyle değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmaya aldığımız olgularımızın hepsinde mikrosefali ve farklı şiddetlerde psikomotor gelişme geriliği mevcuttu. 1'i dışındaki diğer olgularda epilepsi, spastisite ve bilişsel gerilik tespit edilmiştir. 2 olgunun nöroradyolojik görüntülemeleri normal olarak raporlanırken diğer olgularda bazal gangliyon kalsifikasyonu, serebral atrofi ve beyaz cevher anomalileri görülmüştür. ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 varyant sınıflamasına göre yapılan analizlerde iki olgumuzda RNASEH2B geninde biri muhtemel patojenik [(NM_024570.3):c.412C>T(p.L138F)], biri klinik önemi belirsiz [(NM_024570.4):c.511G>T(p.V171F)]; bir olgumuzda TREX1 geninde klinik önemi belirsiz [(NM_033629.6):c.869C>T(p.P290L)] ve 3 olgumuzda IFIH1 geninde biri patojenik [(NM_022168.4):c.454-1G>A], biri muhtemel patojenik [(NM_022168.3):c.1152G>A(p.W384X)], biri klinik önemi belirsiz [(NM_022168.3):c.2488T>G(p.Y830D)] AGS ile uyumlu varyantlar saptanmıştır. Segregasyon analizleri sonucunda klinik olarak da uyumlu olan olgularımız Aicardi-goutières sendromu tanısı almıştır. Tartışma: Aicardi-Goutières sendromu, genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Günümüze kadar 9 farklı gendeki mutasyon bu sendromdan sorumlu tutulmuştur. Genotipteki bu geniş yelpaze, klinik ve prognozda da çeşitliliğe neden olmaktadır. Bu duruma ek olarak bazı ilişkili mutasyonların eksik penetrans gösterebilmesinden kaynaklı farklı klinik sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Bu nedenlerle progresif nörolojik disfonksiyonu olan görüntüleme yöntemleriyle serebral atrofi, lökodistrofi veya intrakranial kalsifikasyon saptanmış hastalarda Aicardi-Goutières sendromunun da göz önünde bulundurulmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Aicardi-Goutières sendromu, AGS, inteferonopati, nadir hastalık

P-047 (ID-6212) Genetik Bir Paradoks: Kraniofrontonazal Displazi ve Novel EFNB1 Varyantı

Salih Burak Erarslan¹, Rıdvan Savaş¹, Zehra Manav Yiğit¹, Gökay Bozkurt¹, Elif Çelik¹
1 Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi

Giriş: Kraniofrontonazal Displazi (CFNS: MIM #304110), sendromik kraniosinosisler alt başlığında değerlendirilmektedir. Nadir görülen ve X'e bağlı kalıtılan bu genetik hastalığın ortaya çıkmasından Xq13.1 bölgesinde bulunan, ephrin-B1 proteinini kodlayan EFNB1 geni sorumludur. Paradoksal olarak; heterozigot kadınlarda klinik ağırken, hemizigot erkeklerde klinik yoktur/hafiftir. Karakteristik fenotip özellikleri arasında koronal kraniosinosis, basık burun kökü, bifid burun ucu, ileri hipertelorizm, tırnaklarda longitudinal oluklanma ve kabarık/yümsü saçlar yer alır. Daha nadiren dudak/damak yarıkları, tek taraflı meme hipoplazisi, omuzlarda sprengele deformitesi, diyafragmatik ve umbilikal herni, korpus kollozum agenezisi, konjenital kalp defektleri, hipospadias ve öğrenme güçlüğü eşlik edebilir. Hemizigot erkeklerde ılımlı hipertelorizm dışındaki klinik belirtiler ya görülmez ya da çok hafiftir. Yöntem: Tarafımıza nöbet öyküsü, hipertelorizm ve Ekokardiyografi (EKO) bulguları (Patent Foramen Ovale + Ventriküler Septal Defekt) ile danışılan proband hastanın muayenesi sırasında annesinde ağır hipertelorizm, geniş burun kökü, bifid burun ucu, fasyal asimetri, dağınmış dişler saptandı. CFNS ön tanısıyla probandan yeni nesil dizileme (YND) testi çalışıldı. O sırada annenin mevcut gebeliğinden doğan kız kardeşin ilk muayenesinde frontal bossing, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, geniş burun tabanı, düşük kulak ve ince üst dudak bulunan hasta da CFNS olarak değerlendirildi. Periferik kan lökositlerinden izole edilen DNA örnekleri Sophia Genetics – Clinical Exome Solutions v3 paneli ile çalışıldı. Bulgular: Probandda saptanan EFNB1 NM_004429.5: c.272C>G (T91R) missense varyantı hemizigot formdaydı. LOVD, Clinvar ve HGMD veri tabanlarında yayımlanmamış olan varyant novel olarak değerlendirildi. Klinik olarak etkilenmiş olan kız kardeş ve anneden segregasyon amaçlı test yapıldı ve aynı varyant heterozigot saptandı. Sonuç: Olgu, annesi ve kardeşinde tespit ettiğimiz varyantlar, EFNB1'in paradoksal kalıtımını konfirme etmektedir. EFNB1'de nadir bildirilen konjenital kalp hastalıkları proband erkek olgumuzda mevcut olduğundan ve kalp bulgularını açıklayacak başka bir varyant saptanmadığından dolayı literatüre hem novel bir varyant açısından hem de nadir görülen CFNS ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olmamız açısından katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kraniofrontonazal Sendrom, CFNS, Frontonazal Displazi, novel varyant

P-048 (ID-6213) A Rare Case of Joubert Syndrome: Homozygous Missense Variation in the TMEM216 Gene

Betül Okur Altındaş¹, Emine Gökteş¹, Hüseyin Altunhan², Demet Aydoğdu³, Mahmut Selman Yıldırım¹

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı

Joubert Syndrome(JS) is a neurodevelopmental ciliopathy related to dysfunction of the primary cilium. It is a very rare genetic disease with a prevalence of approximately 1/100.000. Clinical characteristics of the disease are hypotonia, developmental delay, and a distinctive cerebellum and brainstem malformation called “molar tooth sign”. Patients with JS can also demonstrate multisystemic implications including oculomotor apraxia, ataxia, retinal dystrophy, respiratory dysfunction, renal disease, hepatic fibrosis, and skeletal abnormalities. To date, pathogenic variants in more than 35 genes are known to be associated with JS phenotype. The TMEM216 gene is responsible for less than 2-3% of the patients. In this report we present a case that had a homozygous variant in this gene. A 6-day-old female newborn was referred to the Medical Genetics clinic due to the recurrent apneic episodes. Physical examination showed she had a post-axial polydactyly in the left hand and bilateral pes calcaneovalgus deformation. There was no known family history. However, her parents were consanguineous. Magnetic resonance imaging of the brain revealed a “molar tooth sign”. Next-generation sequencing analysis for ciliopathies was performed. A homozygous missense variant was observed in the TMEM216 gene encoding a transmembrane protein required for the assembly and function of cilia (ENST00000515837.7:c.218G>A, p.Arg73His, rs201108965). The variation replaced arginine with histidine at codon 73. An alternative variant disrupting this residue was determined to be pathogenic in the literature. Computational prediction tools suggested a disruptive effect and experimental studies have shown that missense change altered the TMEM216 protein function. Therefore, the variation was interpreted as pathogenic according to the ACMG criteria. Here, the proband was diagnosed with a comprehensive sequencing analysis directing the TMEM216 gene, one of the rarest JS-related genes. Presenting the case both underlines the clinical findings of this rare syndrome in newborns and enhance the limited knowledge about Joubert Syndrome.

Keywords: Joubert Syndrome, the TMEM216 gene, NGS

P-049 (ID-6214) Herediter Spastik Parapleji Olgularında Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

Sezin Sungur¹, Deniz Torun¹, Yusuf Tunca¹, Hatice Akar¹, Ali Öztuna¹, Dilek Özata Aksoy²

¹ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

² Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Herediter Spastik Parapleji (HSP), alt ekstremitelerde belirgin güçsüzlükle beraber spastik yürüme paternine neden olan ve farklı alt tipleri bulunan nörodejeneratif bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Tanı yaşı ve kalıtım kalıbı değişkenlik göstermektedir. Yöntem: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne 2018-2021 yıllarında HSP ön tanısıyla başvurmuş 8 hastaya WES analizi yapılmış ve hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bulgular: Çalışmamızda yaşları 9-34 arasında değişmekte olan 4 kadın ve 4 erkek hasta yer almıştır. Analizimiz sonucunda birer hastamızda TECPR2, NIPA1, AP4B1, ZFYVE26, UBAP1, KIF1A iki hastamızda ise SPG11 genlerindeki varyantlar hastalarımızın klinik tanısıyla ilişkilendirilmiştir. Hastalarımızın kliniklerinde alt ekstremitede güçsüzlük, yürümede zorluk, spastik yürüme paterni ortak semptomlar olup varyantın bulunduğu gene ve gendeki yerine göre görmede azalma, epilepsi, ataksi, zihinsel yetersizlik, kollarda güçsüzlük gibi farklı sistemik semptomlar da eşlik etmektedir. Tartışma: Literatürde TECPR2 varyantına sahip hastalarda serebellar bulgular, hipotoni görülmektedir. Bizim hastamızda serebellar bulgular saptanmış olup farklı olarak skolyoz görülmektedir. Literatürde SPG11 varyantı saptanan hastalarda beyin MRG sonuçlarında ince korpus kallozum görülürken hastalarımızdan birinde beyin MRG bulguları normal olarak diğerinde ince olarak yorumlanmıştır. Literatürde ZFYVE26 geninde görülen varyantlar yetişkinlik döneminde santral retinal dejenerasyonla ilişkilendirilmiş olsa da tanı sırasında hastamızın görmeyle ilişkili bulgusu bulunmamaktadır. Literatürde NIPA1 varyantı bulunan hastalarda spastik parapleji, epilepsiden daha önce görülürken bizim hastamızda epilepsi erken yaşta başlamış olup spastik parapleji sonradan ortaya çıkmıştır. KIF1A varyantı bulunan hastamızda literatürde daha önce belirtilmemiş olan dismorfik yüz bulguları bulunmaktadır. Literatürde OD kalıtım şekli genel popülasyonda HSP'nin en sık görülen kalıtım kalıbı olmakla birlikte merkezimizde saptanan varyantların 3 tanesi OD, 5 tanesi OR olarak kalıtılmaktadır. Sonuç: HSP hastalarının fenotiplerinde ortak bulgular görülebilmemesine rağmen hastalığın başlama yaşı, kliniğin şiddeti ve progresyon hızı farklılık gösterebilmektedir. Spastik paraplejinin ilerleyen yaşlarda başlayabiliyor oluşu nörogelişimsel hastalıklarla ortak semptomlara sahip hastalarımızda ayırıcı tanıyı zorlaştırmakta ve tanı yaşını geciktirebilmektedir. Çalışmamız ile merkezimizdeki HSP tanısı almış hastaların genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymaktayız.

Anahtar Kelimeler: Herediter Spastik Parapleji, WES analizi, nörodejeneratif hastalıklar, yürüme bozuklukları

P-050 (ID-6218) A Case of Campomelic Dysplasia With Novel De Novo Missense SOX9 Mutation

Özgenur Özen¹, Mustafa Doğan¹, Alper Gezdirici¹
1 İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Background: Campomelic dysplasia (CD) is an autosomal dominant, frequently lethal, skeletal dysplasia syndrome. The majority of CD cases caused by heterozygous mutation in the SOX9 on chromosome 17q24. The disease is clinically characterised by extremity shortness and bowing of the long bones, Pierre Robin sequence with cleft palate, and XY sex reversal. Most affected infants die in the neonatal period. **Case Presentation:** We present a fetus with short and bowed femur, micromelia, cystic hygroma, micrognathia, muscular VSD, and narrow thorax which was detected by ultrasound(USG) in the first trimester. Postmortem X-Ray scan showed cervical hypoplastic thoracic vertebral pedicles, narrow iliac wings, bowing of the femora and tibiae, and clubfeet. In differential diagnosis, CD was suspected. DNA was obtained from fetal skin biopsy. After that, we sequenced all exons and intron-exon boundary junctions of the SOX9, and we found a heterozygous pathogenic variant [c.418G>C(p.Gly140Arg)] according to ACMG guidelines. **Results and Conclusion:** In this report, a novel heterozygous SOX9 variant c.418G>C (p.Gly140Arg) was identified in a fetus with CD and cystic hygroma. This study highlights the significance of post-mortem examination and X-rays, in addition to prenatal USG scan, in the diagnostic process.

Keywords: Campomelic dysplasia, skeletal dysplasia, SOX9, bowing of long bones

P-051 (ID-6220) Okur-Chung Nörogelişimsel Sendromlu İki Olgu: Novel ve Rekürren İki Varyant ile Fenotipik Spektruma Bakış

Elif Saraç¹, Efsun Tosumoğlu¹, Ezgi Susam²

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

2 Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

1. GİRİŞ

Okur-Chung nörogelişimsel sendromu (OCNDS) (OMIM #617062), bir serin-treonin kinaz olan kazein kinaz II enziminin alfa alt birimini (CK2 α) kodlayan *CSNK2A1* genindeki işlev kaybına yol açan heterozigot varyantların neden olduğu nadir bir sendromdur.¹ Bildirilen olguların (n \cong 70) çoğu *de novo* varyantlara sahip sporadik olgular olmakla birlikte otozomal dominant kalıtımın görüldüğü aileler nadiren bildirilmiştir.² Patojenik varyantların %80'ini yanlış anlamlı, %20'sini ise anlamsız veya çerçeve kayması varyantlar oluşturur. Sendromun moleküler patogenezi henüz bilinmemekle birlikte düşük kinaz aktivitesine veya CK2 α proteininin anormal lokalizasyonuna yol açan *CSNK2A1* patojenik varyantlarının nörolojik gelişimi düzenleyen genlerin ifade düzeylerini etkilediği varsayılmaktadır.³ 2016 yılında tanımlanan ve fenotipik bulguları özgün olmayan OCNDS için klinik tanı kriterleri bulunmamaktadır. Etkilenen bireylerde dil gelişiminin ön planda etkilendiği gelişimsel gerilik, bilişsel yetersizlik ve hipotoninin yanı sıra daha az sıklıkla beslenme güçlüğü, özgün olmayan dismorfik yüz bulguları, kifoskolyoz, davranışsal bozukluklar, uyku bozukluğu, epilepsi, immünolojik bozukluklar, oftalmolojik ve kardiyak anomaliler görülür.¹ Gelişimsel gerilik nedeni ile değerlendirilen ve tüm ekzom dizileme analizinde *CSNK2A1* geninde, *hot-spot* (p.Arg47Gln) ve *novel* (p.Gly177Ala) *de novo* varyantlar saptanan iki olgunun fenotipik bulgularının literatür verileri ile karşılaştırılarak incelenmesi ve yeni bir bulgu ve yeni bir patojenik varyantın literatüre kazandırılması amaçlandı.

2. YÖNTEM ve GEREÇLER

Olguların klinik bilgileri ile laboratuvar ve görüntüleme bulguları fiziksel ve elektronik tıbbi dosyalardan retrospektif olarak incelendi. Nörogelişimsel gerilik fenotipleri açısından kromozomal mikroarray (Illumina CytoSNP-12 v2.1 / 300K) ve Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizleri gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

3.1.Olgu-1: Global gelişim geriliği ve dismorfizm nedeni ile değerlendirilen 6,5 yaşındaki olgu, prenatal takiplerinde intrauterin gelişme geriliği olan ve protein C eksikliği tanılı annenin ilk gebeliğinden 37. gestasyonel haftada sezeryan ile 2200 g ağırlığında doğmuş. Hipotoni ve beslenme güçlüğü nedenleri ile 11 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen olguda konjenital kortikal katarakt saptanmış. Fiziksel terapi ile takip edilen, baş kontrolü 5. ayda, desteksiz oturması 9. ayda, yürümesi 2,5 yaşında başlayan ve işitme testini bilateral geçen olgunun 6,5 yaşındaki muayenesinde anlamsız sesler dışında dil gelişimi yoktu. Tekrarlayıcı el çırpma hareketi, hareket eden nesnelere aşırı ilgisi ve sınırlı göz teması olması üzerine değerlendirilen olgu otizm tanısı almış. İki kez basit febril nöbet geçiren olgunun beyin MR görüntülemesinde miyelinizasyonda gerilik ve periventriküler lökomalazi saptanmış. Kronik

kabızlık şikayeti olması üzerine dismotilite açısından yapılan endoskopide eozinofilik özefajit saptanmış. Metabolik taraması ve işitme testi normal olan olgunun EKO ve batın USG görüntülemelerinde herhangi bir anomali saptanmamış. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 17 kg (-1,63 SDS), boyu 114 cm (-0,77 SDS), baş çevresi 47,5 cm (-2,6 SDS) olan olguda sınırlı göz teması, dolikosefali, uzun ve geniş alın, kemerli kaşlar, hipertelorizm, lateral ektropion, geniş burun kökü, aşağı yerleşimli ve kalın kolumella, malar hipoplazi, kalın dudaklar, mikro-retrognati, yüksek damak, hipertrofik gingiva, aralıklı ve düzensiz dişler, sağ ön kolda 4x5 cm hiperpigmente makül, geniş ayak baş parmakları gözlemlendi.

Periferik kanda çalışılan kromozomal mikroarray analizinde herhangi bir anlamlı kopya sayısı değişimi saptanmadı. Tüm ekzom dizileme analizinde *CSNK2A1* (NM_177559.3) geninde c.140G>A (p.Arg47Gln) varyantı heterozigot oluşumda saptandı. Doğrulama ve segregasyon amacı ile yapılan Sanger dizi analizinde varyantın *de novo* olduğu saptandı. p.Arg47Gln varyantı, literatürde birçok kez patojenik olarak bildirilen bir değişim olması (PS4), mutasyonel *hot-spot* ve evrimsel olarak korunmuş bir işlevsel alan olan N-terminal ATP/GTP bağlayıcı halkada yer alması (PM1), toplum veritabanlarında bulunmaması (PM2), *de novo* olması (PM6) ACMG (American College of Medical Genetics)⁴ kriterleri ile patojenik olarak sınıflandırılmaktadır.

3.2. Olgu-2: Büyüme ve gelişme geriliği nedeni ile değerlendirilen 5,5 yaşındaki olgunun sağlıklı annenin ilk gebeliğinden 39. gestasyonel haftada spontan vajinal yol ile 3350 g ağırlığında, 49 cm boy ile doğmuş. 6. aydan itibaren büyümesi duraklayan olgu desteksiz oturmaya 10. ayda, yürümeye 21. ayda başlamış. 18. ayda ilk kelimeleri başlayan olgu cümle kurmaya 4,5 yaşında başlamış; gelişim testinde özgül dil bozukluğu, bilişsel gerilik ve öz bakım becerilerinde gecikme saptanmış. Metabolik taraması ve işitme testi normal olan olgunun beyin MR, EKO ve batın USG görüntülemelerinde herhangi bir anomali saptanmamış. Takvim yaşı 36 aylık iken kemik yaşı 14-16 ay ile uyumlu olan, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal aralıkta olan olgunun glukagon uyarı testi sonucunda büyüme hormonu eksikliği saptanmamış. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10,5 kg (-4,5 SDS), boyu 94 cm (-3,7 SDS), 45,5 cm (-3,5 SDS) olan olguda geniş alın, horizontal kaşlar, derin yerleşimli gözler, bulböz burun, kalın kolumella, dolgun yanaklar, ince dudaklar, retrognati gözlemlendi.

Periferik kanda çalışılan kromozomal mikroarray analizinde herhangi bir anlamlı kopya sayısı değişimi saptanmadı. Tüm ekzom dizileme analizinde *CSNK2A1* (NM_177559.3) geninde *novel* c.530G>C (p.Gly177Ala) varyantı heterozigot oluşumda saptandı. Doğrulama ve segregasyon amacı ile yapılan Sanger dizi analizinde varyantın *de novo* olduğu saptandı. p.Gly177Ala varyantı, mutasyonel *hot-spot* ve evrimsel olarak korunmuş bir işlevsel alan olan C-terminal aktivasyon domaininde yer alması (PM1), *de novo* olması (PM6), farklı bir yanlış anlamlı dönüşümün patojenik olarak yorumlandığı bir bölgede olması (PM5) ve *in silico* tahmin programları ile yüksek olasılıkla zarar verici olarak yorumlanması (PP3) kriterleri ile olası patojenik olarak sınıflandırılmaktadır.

TARTIŞMA

OCNDS'li olguların çoğunda global gelişim geriliği vardır, ancak dil gelişimi etkilenen çoğu bireyde kaba motor becerilerden daha fazla bozulmuştur. Bilişsel yetersizlik ile birlikte stereotipik hareketler, otizm spektrum bozukluğu, saldırganlık ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu gibi davranış sorunları olgularda sıklıkla tanımlanmıştır. Hipertelorizm, epikantus, sinofri, kemerli kaşlar, pitozis, geniş burun köprüsü, antevvert burun delikleri, yüksek damak, ince üst dudak, mikrognati, düşük kulaklar ve yuvarlak yüz gibi dismorfik özellikler çoğu olguda görülmekle beraber sendrom için karakteristik bir yüz dismorfizmi tanımlanmamıştır.

Olguların yaklaşık üçte birinde -2 ile -5 SDS arasında değişen mikrosefali bildirilmiştir. Beyin MR'ı çekilen bazı olgularda gecikmiş miyelinizasyon, ince korpus kollozum, küçük ön hipofiz bezi, vermiş hipoplazisi, serebral atrofi gibi bulgular bildirilmiştir. Büyüme geriliği ve boy kısalığı yaygındır. Etkilenen bireylerde nadiren çeşitli doğumsal kalp anomalileri, genitoüriner anomaliler, oftalmolojik bulgular ve hipogamaglobulinemi tanımlanmıştır.⁵

Olgu-1'de saptanan p.Arg47Gln varyantı daha önce 6 olguda tanımlanmış patojenik bir değişimdir. ATP/GTP bağlayıcı halkayı değiştiren varyantların geniş bir fenotipik spektruma neden olduğu gözlemlenmiştir.⁶ Olgu-1, buna uyumlu olarak literatürdeki olgularla birçok ortak özelliği paylaşmakla birlikte (tablo 1) olguda görülen konjenital katarakt, daha önce OCNDS'li bireylerde tanımlanmamış yeni bir bulgudur.

Olgu-2'de saptanan *novel* p.Gly177Ala varyantı, sendromla ilişkili farklı varyantların daha önce tanımlandığı aktivasyon domaininde yer almaktadır. Evrimsel olarak korunmuş bir rezidüde oluşan bu varyantın MetaRNN skoru 0.9846627'dir. MCSM platformu (<https://biosig.lab.uq.edu.au/mcsm/>) tahminlerine göre CK2a proteinindeki (PMD: 3WAR) p.Gly177Ala varyantının neden olduğu protein stabilitesi ve bağlanma enerjilerindeki değişim dengesizleştiricidir (sırasıyla -0.719 kcal/mol ve -0.279 kcal/mol). Bu nedenle, bu varyant CK2a proteininin stabilitesini ve protein-protein bağlanma afinitesini değiştirebilir. Yabancıl rezidü glisinin sağladığı esnekliğin kaybı sonucunda yanlış konformasyona bağlı protein yapısının bozulabileceği öngörülmektedir (<https://www.cmbi.umcn.nl/hope/>). Nörogelişimsel ve dismorfik bulgular açısından Olgu-1'e ve literatürdeki olgulara göre daha hafif etkilenmiş olan Olgu-2'de belirgin büyüme geriliği dikkat çekmektedir.

Nörogelişimsel gerilik etiyolojisinin heterojenliği ve Okur-Chung nörogelişimsel sendromunun özgün fenotipik bulgularının olmaması nedeni ile bu sendromdan etkilenen bireyler çoğunlukla ters fenotipleme ile tanı almaktadır. Literatürde az sayıda Okur-Chung nörogelişimsel sendromlu olgu tanımlanmıştır. *Null* varyanta sahip bireylerin yanlış anlamlı varyanta sahip olgulara göre daha hafif etkilendiği gözlemlense de bugüne kadar OCNDS için net bir genotip-fenotip korelasyonu belirlenmemiştir.⁵ İyi tanımlanmış p.Arg47Gln varyantına sahip Olgu-1'de konjenital kortikal katarakt yeni bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Büyüme geriliğinin ön planda olduğu ve nörogelişimsel olarak görece hafif etkilenmiş Olgu-2'de ise mutasyonel *hot-spot* bölgede *novel* p.Gly177Ala varyantı tanımlanmıştır. Tanımlanan bu bulguların sendromun genotipik ve fenotipik spektrumunun genişletilmesi ve moleküler patogenezin aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Tablo 1. OCNDS bulgularının olgularda karşılaştırması ve literatürde görülme oranları

Bulgular / literatürde görülme oranları		Olgu-1	Olgu-2
Varyant		p.Arg47Gln	p.Gly177Ala
Yaş / Cinsiyet		6 yaş 6 ay / K	5 yaş 6 ay / K
Vücut ağırlığı		17 kg (-1,63 SDS)	10,5 kg (-4,5 SDS)
Boy		114 cm (-0,77 SDS)	94 cm (-3,7 SDS)
Baş çevresi		47,5 cm (-2,6 SDS)	45,5 cm(-3,5 SDS)
Gelişimsel gerilik	%100	+	+
Dil gelişimi geriliği	%80	+(dil gelişimi yok)	+(geç konuşma)
Bilişsel yetersizlik	%75	+	+
Dismorfik bulgular	%72	+	+
Davranışsal bozukluk	%60	+	-
Hipotoni	%51	+	+
Kas-iskelet tutulumu	%48	-	-
Beyin MRG bulgusu	%45	+	-
Beslenme güçlüğü	%42	+	+
Mikrosefali	%36	+	+
Boy kısalığı	%36	-	+
Uyku bozukluğu	%35	-	-
Nöbet	%28	+	-
Diğer		Eozinofilik özefajit Konjenital katarakt	-

KAYNAKLAR

1. Okur V, Cho MT, Henderson L, et al. De novo mutations in CSNK2A1 are associated with neurodevelopmental abnormalities and dysmorphic features. *Hum Genet.* 2016;135(7):699-705. doi:10.1007/s00439-016-1661-y
2. Belnap N, Price-Smith A, Ramsey K, et al. Inherited CSNK2A1 variants in families with Okur-Chung neurodevelopmental syndrome. *Clin Genet.* 2023;104(5):607-609. doi:10.1111/cge.14408
3. Dominguez I, Cruz-Gamero JM, Corasolla V, et al. Okur-Chung neurodevelopmental syndrome-linked CK2 α variants have reduced kinase activity. *Hum Genet.* 2021;140(7):1077-1096. doi:10.1007/s00439-021-02280-5
4. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
5. Nan H, Chu M, Zhang J, Jiang D, Wang Y, Wu L. Okur-Chung neurodevelopmental syndrome: Implications for phenotype and genotype expansion. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(3). doi:10.1002/mgg3.2398
6. Wu RH, Tang WT, Qiu KY, et al. Identification of novel CSNK2A1 variants and the genotype–phenotype relationship in patients with Okur–Chung neurodevelopmental syndrome: a case report and systematic literature review. *Journal of International Medical Research.* 2021;49(5). doi:10.1177/03000605211017063

P-052 (ID-6305) A Case Of Partial 17p Duplication: Potocki-Lupski Syndrome

Cemal Onur Onaran¹, Samet Dilce¹, Vedat Yüce¹, Ahmet İlter Güney²

1 Marmara Üniversitesi

2 Marmara Üniversitesi

A Case of Partial 17p Duplication: Potocki-Lupski Syndrome Cemal Onur ONARAN, Samet Dilce, Vedat YÜCE, Ahmet İlter GÜNEY Marmara University, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey. Introduction: Potocki-Lupski syndrome (PTLS) is a rare genetic disease characterized by cognitive, behavioral, and medical manifestations. It is characterized by developmental delay, intellectual disability, behavioral disorders and mild dysmorphic facial features. Method: After detailed anamnesis and physical examination of the patients included in the study, DNA isolation from peripheral blood was performed. They were then studied using Illumina iScan and analyzed using NxClinical(v.6.0) analysis software. Purpose: The aim of this study is to make a genotype-phenotype comparison of the current clinical findings of PTLS and to contribute to the literature with the new clinical findings detected in our patient. Case: The proband 13-year-old male patient with complaints of developmental delay, mental retardation, behavioral disorders in the pedigree analysis there is no consanguinity between the parents and no similar history was found in the family. It was determined that the patient had a retardation mostly mental in the developmental stages. Physical examination revealed facial dysmorphism, dental malocclusion, prominent metopic ridge, high stature, and micrognathia. Result: Chromosome analysis from the patient's peripheral blood was found to be heterozygous duplication at chromosome 17p11.2 that encompasses RAI1 was detected in the microarray result. This duplication was reported on Clinvar but according to ACMG criteria it was evaluated as pathogenic and microarray segregation analyzed was planned. Discussion: There are few genes which are considered as candidates for PTLS which include RAI1, SREBF1, DRG2, LLGL1, SHMT1, ZFP179 and the clinical findings are quite heterogeneous. As suggested by our study, RAI1 gene could be one of the important candidate gene for Potocki-Lupski syndrome.

Keywords: Potocki-Lupski Syndrome, 17p duplication

P-053 (ID-6223) Karadeniz Bölgesi'ndeki Tekrarlayan Gebelik Kaybı Vakaları ile Trombofili Varyantları Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Semanur Fazla¹, Ümmet Abur², Engin Altundağ², Ömer Salih Akar², Ayşegül Yılmaz³, Ayşe Zehra Özdemir⁴, Handan Çelik⁴, Davut Güven⁴

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

4 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili genlerindeki (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI 5G/4G, FXIII V34L, FV G1691A Leiden ve FII G20210A (protrombin) varyantlarının sıklığının ve ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Materyal ve Metot:** Bu çalışmada, Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na tekrarlayan gebelik kaybı şikayeti ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan, 18-45 yaş arası, 191 hasta dahil edildi. Hastalar 2 düşüğü olanlar grup 1, ≥ 3 düşüğü olanlar grup 2 olarak gruplandırıldı. Her iki grupta trombofili paneli varyantlarına bakıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 30 yıl ve hastaların ortalama tekrarlayan düşük sayısı 2,48 olarak saptandı. Çalışmamızda MTHFR C677T homozigot %9,4, heterozigot %43,5, MTHFR A1298C homozigot %9,4, heterozigot %51,3, FV G1691A Leiden homozigot %0,5, heterozigot %12,1, FII G20210A (protrombin) homozigot %0,5, heterozigot %5,3, PAI 4G/4G homozigot %26,2, 4G/5G heterozigot %44,5, FXIII V34L homozigot %1,6, heterozigot %24,6 olarak gözlendi. **Sonuç:** Çalışmamızda MTHFR C677T varyantları ile düşük sayısını karşılaştırdığımızda MTHFR C677T homozigot varyantı ile düşük sayısı arasında anlamlılık saptanmıştır ($p=0,039$). Ancak MTHFR A1298C, PAI 5G/4G, FXIII V34L, FV G1691A Leiden ve FII G20210A (protrombin) varyantları (heterozigot veya homozigot) ile düşük sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Trombofili; varyant; polimorfizm; düşük

P-054 (ID-6225) Çoklu Malformasyonlar ve Akrokallozal Sendrom Özellikleri ile Başvuran Bir Hastada KIF7 Delesyonu

Derya Karaer¹, Kadri Karaer²

1 Pamukkale Üniversitesi

2 Pamukkale Üniversitesi

Çoklu malformasyonlar ve Akrokallozal Sendrom özellikleri ile başvuran bir hastada KIF7 delesyonu Derya Kan Karaer¹, Kadri Karaer¹ 1- Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Pamukkale, Denizli Akrokallozal Sendrom (ACLS) (OMIM #200990), ilk olarak 1979 yılında Schinzel tarafından tanımlanmış, otozomal resesif geçişli, oldukça nadir görülen bir çoklu konjenital anomali sendromudur. Bu sendrom, ağır zeka geriliği, kraniyofasiyal dismorfizm, karpus kallozumun agenezisi veya hipoplazisi, başparmaklarda falanks duplikasyonu, hipertelorizm ve belirgin alın gibi çeşitli bulguların bir kombinasyonu ile karakterizedir. ACLS' den sorumlu gen, 2011 yılında Putoux ve arkadaşları tarafından tanımlanan KIF7 (15q26.1) genidir. KIF7 geni, Sonic Hedgehog (SHH) sinyal yolunun bir bileşeni olan kinesin ailesi üyesi protein 7'yi kodlar ve bu gendeki mutasyonların embriyogenez sırasında orta hat yapılarının erken gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Tıbbi literatürde, Akrokallozal Sendromlu oldukça az sayıda vaka bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, polikliniğimize başvuran ve tipik ACLS bulgularına sahip bir hasta değerlendirildi. Hastadan alınan periferik venöz kan örneğinden izole edilen DNA' da, KIF7 geni için yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi kullanılarak tüm gen dizi analizi (tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron bağlantı noktaları) gerçekleştirildi. Sonuç olarak, hastada KIF7 geni ekzon 11' de homozigot bir delesyon tespit edildi. Bu bulgu, Akrokallozal Sendromun genetik temelini daha iyi anlamamıza katkı sağlamakta olup, bu nadir sendromun tanı ve tedavi sürecinde genetik analizlerin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Anahtar Kelimeler: Akrokallozal Sendrom, KIF7, Yeni nesil dizileme

Anahtar Kelimeler: Akrokallozal Sendrom, KIF7, Yeni nesil dizileme

P-055 (ID-6228) Nadir Bir İskelet Displazisi: Desbuquois Displazisi Tip 1 Tanılı Fetal Olgu

Gozde Tutku Turgut¹, Tuğba Kalaycı¹, Tuğba Saraç-Sivrikoz², Zehra Oya Uyguner¹, Umut Altunoglu³

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

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ad, Perinatoloji Bd, İstanbul, Türkiye

3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye; Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Türkiye

Giriş: Desbuquois displazisi; ağır mikromeli, eklem laksitesi ve çoklu dislokasyonlar, özgün radyolojik bulgular ve fasiyal dismorfizm ile karakterize nadir bir osteokondrodizplazidir. Desbuquois displazisi tip 1 (DBQD1), biallelik CANT1 patojenik varyantları ile ilişkilendirilmiş olup karakteristik el anomalileri (aksesuar falangeal ossifikasyon merkezleri, ileri karpal/tarsal kemik yaşı) ile tip 2 ve daha hafif seyirli “Kim varyantı” formundan klinik olarak ayrılabilir. Literatürde prenatal dönemde klinik tanımlı toplam 15 DBQD1 olgusu bildirilmiştir. Bu sunumda, 28+ gebelik haftasında ultrason (US) bulguları ve postmortem muayene ile DBQD1 tanısı alan fetusun klinik, radyolojik ve moleküler bulguları irdelenecektir. Olgu sunumu: Eşiyle aralarında akrabalık olmayan 25 yaşında anne adayı, 28+ gebelik haftasında patolojik US nedeniyle perinatoloji-genetik konseyinde değerlendirildi. US'de polihidramniyos, mezomelik özelliği daha belirgin olmak üzere tüm tübüler kemiklerde kısalık, kısa burun ve belirgin alın, dar toraks, vertebra korpuslarında düzensizlik ve pes ekinovarus (PEV) saptandı. Letal iskelet displazisi ile uyumlu US bulguları ile tahliye edilen gebelik ürününün postmortem muayenesinde kısa boyun, fasiyal dismorfizm, sekonder yarı damak, rizomezoakromelik kısalık, proksimal yerleşimli addükte başparmaklar, bilateral PEV ve sandal gap mevcuttu. Babygramda mikromeli, hafif kısa kotlar, koronal/median vertebral kleftler, ince ve proksimalde disloke radius, ulna proksimalinde eğrilik, femurlarda swedish-key görünümü, bilateral ek karpal ve DII proksimal falangeal bölgede aksesuar ossifikasyon odakları, DI metakarpal kemiklerde kısalık, kısa distal falankslar, gebelik haftasına göre ileri kalkaneal ossifikasyon ve birer adet tarsal ossifikasyon odağı izlendi. DBQD1 ile uyumlu muayene bulguları nedeniyle gerçekleştirilen CANT1 dizi analizinde (NM_001159773.2) birleşik heterozigot formda daha önce tanımlanmış c.734delC (p.(Pro245Argfs*4) ve novel c.884G>A (p.Trp295*) varyantları saptanarak tanı moleküler olarak da doğrulandı. Tartışma: DBQD1 klinik olarak geç 2. trimester itibariyle tanınabilir nadir bir iskelet displazisidir. CANT1 dizi analiziyle saptadığımız iki varyantın da trunke edici özellikte olması olgunun ağır klinik bulguları ile uyumlu bulunmuştur. Bu olgu sunumuyla, DBQD1’de gözlenebilecek prenatal bulgular detaylandırılmış ve novel bir CANT1 varyantı tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Desbuquois Displazisi, CANT1, kondrodizplazi, mikromeli

P-056 (ID-6232) Alazami Sendromlu 3 Olgu: Dual ve Genişletilmiş Fenotip

Ali Babazade¹, Yusuf Bahap¹, Gülsüm Kayhan¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

Giriş Alazami sendromu (ALAZS), LARP7 genindeki bialelik fonksiyon kaybettirici varyantlardan kaynaklanan nadir bir hastalıktır. Bu sendrom; gelişimsel gerilik, entelektüel yetersizlik, primordial cücelik ve tipik dismorfik görünüm ile karakterizedir. Şimdiye kadar literatürde yaklaşık 55 vaka bildirilmiştir. Bu bildiride, ikisi kardeş olan üç ALAZS olgusunun fenotip ve genotip özellikleri sunulacaktır. Olgular Olgu 1 ve 2: Anne babası akraba olan dört yaşında erkek (olgu 1) ve 22 aylık kız (olgu 2) hastalar, intrauterin büyüme geriliği, boy kısalığı, gelişimsel gerilik, entelektüel yetersizlik ve cutis marmorata nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Dismorfik muayenede her iki olguda, geniş burun, geniş ağız, belirgin antiheliks krusu, overlapping parmaklar, mongol lekesi mevcut olup, olgu 1’de üst lateral kalıcı kesici dişlerin eksik olduğu görüldü. Olgu 1’in kranial MR’ında, beyaz cevherde genişlemiş perivasküler boşluklar; olgu 2’de ise hipomiyelinizasyon ve kaudal yerleşimli serebellar tonsiller, pelvik MR’ında aplazik uterus saptandı. Olgu 3: Anne babası akraba olan 15 yaşında kız hasta nörogelişimsel gerilik, spastisite ve epilepsi bulguları ile başvurdu. Hastada kaşeksi, düşük ön saç çizgisi, epikantus ve hipertelorizm, geniş burun, protrüde kulaklar, kuru ve pullu cilt bulunmaktaydı. Ek olarak her üç olgunun da stereotipik el hareketleri ve selfmutilasyon gibi davranışsal anomalileri mevcuttu. Olgu 1 ve 2’de tüm ekzom dizileme (WES) ile LARP7 (NM_016648.4) geninde homozigot olası patojen c.507_553-12del varyantı saptandı. Olgu 3’de ise, WES ile, homozigot olası patojen LARP7 (NM_016648.4) c.647-2_649del (p.Glu217del) varyantınının yanı sıra, otozomal dominant iktiyozis vulgaris ile ilişkili FLG geninde (NM_002016.2) c.8885del (p.Gln2962fs) varyantı saptandı. Tartışma Hastalarımız, ALAZS’in tipik özelliklerini sergilemekle beraber, bu sendromda daha önce tanımlanmayan bulgular arasında eksik üst lateral kalıcı kesici dişler bulunmaktadır. Olgu 1 ve 2’de saptanan bu bulgunun ALAZS’in fenotipik spektrumuna katkı sağlamıştır. Olgu 3’de ek olarak cilt bulgularını da açıklayan FLG-ilişkili iktiyozis vulgaris saptanmıştır. Bu sonuç, WES’in nadir hastalıkların dual fenotiplerinin aydınlatılmasındaki önemini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: LARP7, Alazami sendromu, hipodonti, FLG, iktiyozis vulgaris

P-057 (ID-6233) CHAMP1 Geninde de novo Novel Mutasyon Saptanan Olgu

Ebru Akçay Aksel¹, Kamil Utku Bayrak¹, Zehra Manav Yiğit¹, Gökay Bozkurt¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

GİRİŞ VE AMAÇ: CHAMP1 geni, kromozom 13q34'te bulunur ve mitozda kromozom ayrımının düzenleyicisi olarak işlev gören 812 amino asitlik bir çinko parmak proteini kodlar. Kodlanan protein, metafaz plağındaki kromozomların doğru hizalanması için gereklidir ve zıt kutuplardan gelen mikrotübüllere kardeş kinetokorların bağlanmasını sürdürmede rol oynar. CHAMP1'deki mutasyonlar gelişimsel gecikme, zihinsel engellilik, ciddi konuşma gecikmesi, mikrosefali, hipotoni ve dismorfik özellikler ile ilişkilendirilmiştir. **OLGU SUNUMU:** Atipik otizm, zihinsel engellilik, motor gelişim geriliği, dil gelişim geriliği, stereotipi nedeniyle konsülte edilen 13 yaşındaki kız olgu tarafımızca değerlendirildi. Olguya yapılan renal usg'de ‘sol böbrek üst polde fokal kaliektazik alanlar’ ve göz muayenesinde hipermetrop, astigmat ve strabismus bulguları saptanmıştı. Yenidoğan döneminde hipotoni ve mikrosefali tanısının olduğu öğrenildi. Ayrıca olgunun fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, eklemlerde hipermobilité, umbilikal herni saptandı. **SONUÇ:** Olgudan çalışılan klinik ekzom dizileme analizinde c.2081_2082del p.(Ser694*) heterozigot NM_032436/4 varyantı tespit edilmiştir. Anne babaya yapılan segregasyon analizinin sonucu negatif gelmiştir. Olguda bulunan bu değişimin ACMG kriterlerine göre PVS1, PM2 kanıtlarını aldığı ve muhtemel patojenik bir değişim olduğu sonucuna varılmıştır. Bulunan bu değişim Franklin veritabanında da muhtemel patojenik olarak bildirilmiş olup daha önce ClinVar ve literatürde bildirilmemiş yeni bir mutasyondur. **TARTIŞMA:** CHAMP1 ile ilgili yapılan bir retrospektif çalışmada, genetik olarak doğrulanmış beş hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda en sık frameshift ve nonsense varyantlar bulunmaktadır ve bizim olgumuzdaki varyant da nonsense bir varyanttır. Olgumuzda görülen zihinsel engellilik, motor gelişim geriliği, dil gelişim geriliği, strabismus, hipermetrop, umbilikal herni, hipotoni gibi bulgular çalışmaya katılan hastalarda da en sık görülen bulgular arasındadır. CHAMP1 genindeki mutasyonların tespiti erken tanı ve destekleyici tedavinin sağlanması açısından kritik önem taşımaktadır. Ayrıca klinik olarak tanı konması güç olan vakalarda yeni nesil dizileme ile aynı anda çok fazla genin analiz edilebiliyor olması hastalar için tanı kolaylığı ve nadir hastalıklar için tanı imkanı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: CHAMP1 geni, nonsense, CES

P-058 (ID-6234) EZH2 Geninde De Novo Novel Mutasyon Saptanan Weaver Sendromu Olgusu

Kamil Utku Bayrak¹, Ebru Akçay Aksel¹, Zehra Manav Yiğit¹, Gökay Bozkurt¹
1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Enhancer of zeste homolog 2, EZH2 geni tarafından kodlanan, histon metilasyonuna ve nihayetinde transkripsiyonel baskılamaya katılan bir histon-lizin N-metiltransferaz enzimidir. EZH2'nin mutasyonu veya aşırı ekspresyonu birçok kanser türüyle ilişkilendirilmiştir. EZH2 genindeki mutasyonlar ayrıca nadir bir konjenital bozukluk olan Weaver sendromu ile ilişkilidir. EZH2 ilişkili aşırı büyüme, uzun boy, makrosefali, değişken zeka (normal zekadan şiddetli zihinsel engelliliğe kadar değişen), karakteristik yüz görünümü ve ileri kemik yaşı, zayıf koordinasyon, yumuşak, hamurumsu cilt, el ve/veya ayak parmaklarında kamptodaktili, göbek fıtığı, anormal ses tonu gibi bir dizi ilişkili klinik özellik ile karakterize aşırı büyüme sendromudur. EZH2 ilişkili aşırı büyümesi olan birkaç kişide Beyin MR'ında anormallikler tespit etmiştir. Nöroblastom, heterozigot EZH2 patojenik varyantı olan bireylerde artmış bir sıklıkta görülür, ancak veriler mutlak riski belirlemek için yetersizdir. Birkaçı bildirilmiş olsa da, şu anda ek malignitelerin artmış riskine dair bir kanıt yoktur. Bulgular: Yürüme bozukluğu, denge kaybı (Romberg+), gelişim geriliği, entellektüel yetersizlik, umbilical herni ve varikosel şikayetleri nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 11 yaşında erkek olgunun fizik muayenesinde burun kökü basıklığı, kaba yüz görünümü, artmış bifrontal çap saptandı. Hipermetropi öyküsü vardı. Dil gelişim geriliği mevcuttu. Arkadaş edinimi konusunda seçici ve agresif davranışları olduğu öğrenildi. Muayene tarihinde kilo: 46 kg (84 percentile), boy: 163 cm(99 percentile), baş çevresi: 55cm(76 percentile) saptandı. Tüm abdominal USG ve EKO normaldi. Nöbet öyküsü yoktu. Gereç ve Yöntem: Olguya yapılan Klinik Ekzom Sekanslama testi sonucunda EZH2 geni 5.ekzonunda c.407A>C p.(Asp136Ala) varyantı novel olarak saptandı ve ACMG kriterlerine göre Likely Pathogenic olarak sınıflandırıldı. Sonuç: EZH2 ilişkili aşırı büyüme sendromu prevalansı net olarak bilinmeyen ve bugüne kadar, EZH2'de patojenik bir varyantı bulunan 68 birey olan nadir bir sendromdur. EZH2 üzerindeki novel varyantların tespiti, olguların tanı alabilmesi açısından önem arz etmektedir ve bu novel varyanta sahip olgu sunumuyla literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Weaver Sendromu, EZH2 ilişkili aşırı büyüme

P-059 (ID-6238) An Early Diagnosed Xeroderma Pigmentosum Case with Isolated Photosensitivity

Cekdar Kapazan¹, Baran Serhat Gün², Ayşe Deniz Yücelten², Bilgen Bilge Geçkinli¹

¹ Department Of Medical Genetics, Marmara University Pendik Training And Research Hospital

² Department Of Dermatology, Marmara University Pendik Training And Research Hospital

Introduction-Aim: Xeroderma Pigmentosum (XP) is a heterogenous group of disorder caused by nucleotide excision repair defects and is characterized by skin photosensitivity, freckle-like lesions on sun-exposed skin, early onset skin cancer and ocular abnormalities. XP group D (XPD) has later onset of neurologic features in addition to the typical findings. Homozygous or compound heterozygous mutations in ERCC2 gene cause XPD phenotype. The aim of this study was to discuss the clinical characteristics of our patient which we identified mutation in the ERCC2 gene within the genotype-phenotype correlation and attract attention to importance of early onset skin photosensitivity in XP diagnosis. **Materials and Methods:** After DNA isolation from peripheral blood lymphocytes, SOPHIATM Clinical Exome Solution (CES) V3 new generation sequencing kit and Illumina NovaSeq system were used for DNA sequencing. Data was analyzed via Sophia DDM platform. **Results:** Our patient was a 2 years-old female who was directed to our clinics complaints about isolated early onset skin photosensitivity. In family history her parents had consanguineous marriage. Her 2 cousins, both died at age 6, had Cockayne Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex like manifestations such as photosensitivity, severe neurodevelopmental delay, premature aging, skin atrophy, progressive hearing loss, pigmentary retinopathy. In her physical examination, length was 87 cm (50-75 P) weight 13kg (75-90 P), and head circumference 47cm (10-25P). She had dermal nevus on her left foot, scalp, back and left flank. Porphyria and other metabolic diseases were excluded by utilizing urinary aminoacid and porphobilinogen tests. Homozygous ERCC2 c.2047C>T p(Arg683Trp) missense mutation was found in patient's Clinical Exome Sequencing data analysis. **Discussion:** Early diagnosis of XP is important because early diagnosis provides early sun protection to prevent skin cancer. Early onset, even if isolated, photosensitivity is most important in diagnosis of XP.

Keywords: Xeroderma pigmentosum group D, skin photosensitivity ,skin cancer

P-060 (ID-6240) Migren Etyolojisinde Yeni Bir Aday Gen: NRAP

Fatma Uğuzdoğan¹, Burak Aşçıoğlu¹, Ayça Aykut¹, Asude Durmaz¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

Giriş: Migren en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir. Çalışmalarda genetik faktörlerin bireyin migrene yatkınlığını tanımlamada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. NRAP geni migren etyolojisine dair yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarda aday genler arasında karşımıza çıkmaktadır. NRAP geni nebulin ilişkili bağlayıcı proteini kodlar ve ağırlıklı olarak çizgili kaslarda, kalp kasında eksprese olmaktadır. NRAP genindeki daha önce bildirilen mutasyonlar dilate kardiyomyopati, myofibriler myopati fenotipleriyle de ilişkilendirilmiştir. Vaka: 13 yaşında kız hasta baş ağrısı şikayetiyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniğine başvurmuştur. Aralarında akrabalık bulunmayan ailenin ikinci çocuğu olan hastanın prenatal ve postnatal öyküsü normal olup nöromotor gelişim basamakları yaşına uygundur. Hastada 7 yaşından itibaren haftada bir tekrarlayan, ilaca dirençli, günlük yaşamını etkileyen, zonklayıcı, unilateral, ışığa duyarlı baş ağrıları başlamıştır. Ataklara bulantı, kusma, bulanık görme eşlik etmekte olup aura tariflenmemektedir. Kranial MR görüntülemesi adenoid hipertrofisi dışında normal olarak değerlendirilmiştir. Göz muayenesinde 1.25 myopi saptanan hastanın nörolojik muayenesi ve EEG sonuçları normal bulunmuştur. Hasta gerilim tipi baş ağrısı ve çocukluk çağı migreni ön tanılarıyla takip edilmektedir. Ek olarak anksiyete bozukluğu, granüloma anulare, tip 1 Von Willebrand hastalığı ve uterus myomu öyküsü mevcuttur. Aile öyküsünde babası, amcası, iki halası, iki kuzeni ve babaannesinde migren tanısı olan hastanın tüm ekzom dizileme moleküler testinde heterozigot MLH3 (NM_001040108.2) c.4138C>T (p.Leu1380Phe) varyantı (ACMG: VUS-PM2-PP3) bulunmuştur. Reanaliz sonucunda NRAP (NM_198060.4) geninde novel heterozigot c.3918del (p.Leu1307Serfs*7) varyantı (ACMG: Olası Patojenik-PVS1-PM2) saptanmıştır. Aile bireyleri için segregasyon analizi planlanmıştır. Tartışma/Sonuç: Migren; etyolojisinde poligenik, monogenik ve çevresel pek çok faktörün yer aldığı kompleks bir nörovasküler hastalıktır. Güncel GWAS çalışmasında NRAP geninde migrenle ilişkili tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. NRAP geni migren etyopatogenezinde önemli aday genlerden biri olmakla birlikte bu ilişkiyi açıklayan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu vakayla tüm ekzom dizileme testlerinin olası aday genlerin belirlenmesindeki önemi, yapılan reanalizlerin faydası gösterilmiş ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Migren, NRAP, WES

P-061 (ID-6248) ARID1B Geninde Yeni Bir Frameshift Mutasyon: Coffin-Siris Sendromu

Selvin Öztürk¹, Zehra Manav Yiğit¹, Gökay Bozkurt¹

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

Giriş: Coffin-Siris Sendromu (CSS), otozomal dominant kalıtılan nadir nörogelişimsel bir hastalıktır. Değişken düzeylerde gelişimsel ve bilişsel gecikme, entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz özellikleri, tipik olarak beşinci parmağın distal falanksının veya tırnağının aplazi/hipoplazisi, hipotoni, hipertrikoz, seyrek saçlı deri ile sıklıkla prezente olup kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner veya merkezi sinir sistemlerinin malformasyonlarını da içerebilmektedir. Günümüzde birçok farklı gende patojenik varyantlar tanımlanmış olsa da, CSS tanılı olguların yaklaşık %40'ında altta yatan moleküler nedenler hâlâ bilinmemektedir. 6q25.3 bölgesinde yer alan ARID1B, BAF (BRG1/BRM-Associated Factor) kromatin yeniden modelleme kompleksinin alt birimlerini kodlayan genlerden biridir ve mutasyonları CSS ile ilişkilendirilmiştir. Gereç ve Yöntem: Büyüme ve gelişme geriliği, entelektüel yetersizlik, yenidoğan döneminde solunum güçlüğü ve hipotoni, sekondum ASD, inlet VSD, PDA, PS, sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, beslenme güçlüğü, kaba yüz görünümü, seyrek saçlar ve hipertrikozis nedeniyle tarafımıza başvuran ve aralarında akrabalık ilişkisi olmayan ebeveynlere sahip 2 yaşındaki erkek olguya klinik ekzom paneli çalışılmıştır. Periferik kan lökositlerinden DNA izole edildikten sonra 6380 gen içeren hastalık ilişkili klinik ekzom paneli analizi Illumina NextSeq cihazı aracılığıyla SOPHIA Clinical Exome Solution (CES) v3 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulgular: ARID1B NM_001374828/1:c.6103_6105delinsGG p.(Ser2035Glyfs*62) frameshift varyantı heterozigot formda saptanmıştır. 20. ekzonda bulunan ve literatürde daha önce bildirilmeyen bu varyant ACMG kriterlerine göre PVS1 ve PM2 kanıtlarını alarak muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Olgunun panel çalışması öncesinde yapılan Array-CGH analizinde kliniğini açıklayan patolojik bir durum saptanmamıştır. Sonuç: Coffin-Siris Sendromu çeşitli klinik belirtiler ve genetik heterojenlik gösterdiğinden ayırıcı tanısında birçok tek gen hastalığı bulunmakta ve bu noktada NGS analizi ile birçok genin hızlı ve kapsamlı incelenmesi olanağı tanı koymada büyük önem taşımaktadır. Bu bildiri ile önemi önceden de belirtildiği gibi NGS uygulamalarının hastalıkların genetik etiolojisinin belirlenmesinde kritik rol oynadığının vurgulanması ve olgumuzda tespit edilen varyantın novel olması sebebiyle literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Coffin-Siris Sendromu, ARID1B, NGS

P-062 (ID-6249) KIF11 Geninde 2 Novel Frameshift ve 1 Nonsense Varyant Saptanan Mikrosefali ve/veya Korioretinopati, Lenfödem Veya Mental Retardasyon (MKLMR) Tanılı 3 Olgunun Fenotipik Bulguları

Filiz Hazan¹, Ceren Yılmaz Uzman²

1 Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Tıbbi Genetik

2 Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik

Mikrosefali ve/veya Korioretinopati, Lenfödem veya Mental Retardasyon (MKLMR) Hastalığı, nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Sendromdan sorumlu olan KIF11 geni; 10q23.33'da lokalize, 22 ekzonlu ve 4858 baz çifti uzunluğunda bir gendir. Bu gen, hücre bölünmesi sırasında bipolar mitotik iğın oluşumunda ve korunmasında rol oynayan Mitotik kinezin proteinini (Eg5) kodlar. MKLMR hastalığında fenotip oldukça değişkendir. Bu güne kadar, sendromdan etkilenmiş 25 aile bildirilmiştir. Sendromun klinik bulgularından mikrosefali hafif ya da ağır olabilmekle birlikte, mental retardasyon saptanmayan olgular da bildirilmiştir. Karakteristik yüz bulguları; yukarı çekik göz yapısı, yuvarlak uçlu geniş burun, uzun filtrum, ince üst dudak, belirgin çene ve kulaklardır. En önemli göz bulgusu korioretinopati olmakla birlikte mikrooftalmi, glokom, katarakt, kolobom, miyop, hipermetrop ve astigmat da görülebilmektedir. Burada MKLMR tanısı alan 3 hastayı sunuyoruz. Hastaların 2'si erkek biri kız idi. Hastaların hepsinde karakteristik yüz bulguları ve mikrosefali bulunurken, mental retardasyon 2 hastada, lenfödem ise sadece bir hastada saptandı. Göz bulgusu olarak miyop tüm hastalarda varken, korioretinopati 2 hastada saptandı. KIF11 geni Yeni nesil dizileme (next-generation sequencing, NGS) analizi ile 2 hastada ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilen novel frameshift, bir hastada ise nonsense variant saptandı; c.442dup (p.Thr148AsnfsTer2) c.1170dup (p.Ala391CysfsTer4), c.139C>T (p.Arg47*). Sonuç olarak mikrosefali, karakteristik yüz bulguları ve göz bulguları (özellikle korioretinopati) olan hastalarda KIF11 gen analizinin yapılması gerektiğini vurgulamak için bu hastaları sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: KIF11, Mikrosefali, Korioretinopati, novel

**P-063 (ID-6257) DLL1 Geninde Tanımlanan Novel Varyantın Klinik İncelemesi:
NEDBAS Sendromu**

Mertcan Tan¹, Taner Durak¹, Kadri Karaer¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: DLL1 geni, Notch sinyal yolunda görev alan ve hücre farklılaşması ve hücre ölümünde rol oynamaktadır. Notch sinyal yolunun embriyonik gelişimden dokuların yenilenmesine kadar geniş bir yelpazede işlev gördüğü bilinmektedir. DLL1, özellikle sinir sistemi ve kas gelişimi başta olmak üzere birçok dokunun normal gelişimi için kritik rol oynar. Ancak, DLL1 varyasyonları nadir görülmektedir ve bu alanda sadece Fischer-Zirnsak ve arkadaşları 11 farklı aileden 14 hasta bildirmiştir. Bu çalışmada, yeni bir vakayı sunarak klinik bulguları çeşitlendirmeyi ve genetik danışmanlık ile tanı süreçlerine katkıda bulunmayı amaçlıyoruz. Olgu Sunumu: Sezaryen ile 41 haftalık, 2500 gram doğan, boy ve boyun kısalığı, yüz ve vücutta sağ-sol asimetrisi olan 5 yaşında haricen erkek görünümündeki hasta, kliniğimize yönlendirildi. Öyküsünde baş kontrolünü 2 aylıkken, desteksiz oturmayı 8 aylıkken, yürümeyi ise 18 aylıkken gerçekleştirdiği öğrenildi. Hastanın 'anne' ve 'baba' diyebildiği fakat cümle kuramadığı öğrenildi. Aile öyküsünde özellik saptanmayan olgunun doğum öncesi ve sonrası süreçleri sorunsuz ilerlemiş; küvöz bakımı gerekmemiştir. Hastanın fizik muayenesinde sola bakış ve omuz hareketlerinde kısıtlılık gözlenmiş, radyografilerinde servikal açıklığın sola bakan skolyoz, C3,4,5. vertebralarda füzyon ve kanat skapula tespit edilmiştir. Dismorfik yüz bulguları arasında frontal bossing, sağ kulak önünde 2x3cm'lik alopesik alan, üçgen yüz, sağ-sol asimetrisi, düşük arka saç çizgisi ve kalın boyun yer almıştır. Ayrıca, hastanın sık sık düştüğü bildirilmiştir. İşitmesi normal olup göz muayenesinde 4 diyoptri miyopi saptanmıştır. Dış merkezde yapılan kromozom analizinde 46,XY bulunmuştur. Hastaya yapılan Klinik Ekzom Dizileme (CES) sonucunda, DLL1 geninde c.1227C>A p.Cys409* "Likely Pathogenic" olarak sınıflandırılan varyant tespit edilmiştir. Bu varyant, NEDBAS (Nörogelişimsel bozukluk, non-spesifik beyin anormallikleri ve/veya nöbetler ile karakterize sendrom) ile ilişkilendirilmiştir. Tartışma ve Sonuç: DLL1 genine yönelik yayınlanmış klinik çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nadir görülen hastalığın klinik fenotipini genişletmek ve genetik danışmanlık sürecine katkı sağlamak gerekmektedir. İleride yapılacak moleküler genetik çalışmaların, nörogelişimsel süreçler ve immün sistem gelişimi ile ilgili konulara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Vertebra Anomalileri, Asimetri, Gelişim Geriliği, Novel Varyant, Nadir Hastalık

P-064 (ID-6265) Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastada Saptanan NF1 Intronik Varyant

Asive Sevde Can¹, Aslı Ece Solmaz¹, Haluk Akın¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

Giriş: Nörofibromatozis tip 1 (NF1), etkilenen çocukların düşük dereceli gliomlar geliştirme eğiliminde olduğu en yaygın beyin tümörü yatkınlık sendromlarından biridir. NF1 ile ilişkili gliomlar beyin bölgelerinin çeşitli yerlerinde bulunabilse de, çoğunluğu optik sinirlerde, kiazmada, optik yol veya optik radyasyonlar gibi görme yollarının herhangi bir kısmından gelişebilir. Optik Yol Gliomu (OPG), NF1'li çocukların %15-20'sinde görülür. Hastaların fizik muayenesinde şu klinik bulgular bulunabilir: café-au-lait lekeleri, dermal nörofibromlar, iris hamartomları (Lisch nodülleri), aksiller ve/veya inguinal çillenme ve subkutan veya pleksiform nörofibromlar. Çoğu hasta, NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) konsensüs kriterlerine göre çocukluk çağında klinik olarak tanı alır. Amaç: Bu çalışma ile kalıtsal kanser sendromunun klinik bulgularını sunmayı ve novel mutasyonu ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Vaka: 6 yaşında kız hasta bilateral görme kaybı nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesine başvurdu. Yapılan kranial MR'da bilateral optik gliom saptandı. Hastanın fizik muayenesinde vücudunda çok sayıda café au lait lekesi, aksiller çillenmesi olduğu görüldü. Ege Üniversitesi Tıbbi Genetikte hastaya herediter kanser paneli çalışılmış olup heterozigot NF1 c.289-56 G>T (PM2-BP7) VUS varyantı saptandı. Anne baba segregasyona alındı. Babada aynı varyant bulundu. Babanın quadriceps femoris bölgesinde 1 adet café au lait lekesi mevcut. Annede varyant saptanmadı. Hastanın kız kardeşinde (4y) hemanjiom bulunmakta olup aynı varyant onda da saptandı. Hastanın halasında multipl deride sayısı artan lezyonlar, halasının oğlunda da göğüs bölgesinde 1 adet café au lait lekesi bulunmakta. Aynı varyant halasında da bulundu. Diğer aile üyeleri de segregasyon için teste alındı. Tartışma/Sonuç: Daha önce tanımlanmamış derin intronik varyantların patojenitesinin doğru yorumlanmasıyla ilgili zorluklar bulunmaktadır. İtronik dizilerde karakterize edilen PV'lerin çoğu, splicing mekanizmalarını bozmaları nedeniyle tanımlanmıştır. Bu splicing varyantlarının birçoğu kanonik splice bölgelerini etkilemez ve en azından bir kısmı derin introniktir, İtronik varyantların klinik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için fonksiyonel çalışmalar genellikle gereklidir. Bu varyant için henüz fonksiyonel çalışma yapmadık.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1 ,optik gliom ,café au lait lekesi

P-065 (ID-6279) An Intronic Variant In The CTNS Gene Causing Nephropathic Cystinosis

Zeynep Münteza Başer¹, Çekdar Kapazan¹, Ahmet Arman², Bilgen Bilge Geçkinli²

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

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

Introduction: Cystinosis is a rare lysosomal storage disease characterized with cystine accumulation in lysosomes, resulting from biallelic mutations in the CTNS gene. There are 3 different clinical types; nephropathic cystinosis (MIM:#219800), late onset juvenile cystinosis (MIM:#219900) and non-nephropathic ocular cystinosis (MIM:#219750). Patients with nephropathic cystinosis present with renal Fanconi syndrome in the first years of life and develop end-stage kidney disease in childhood, if not treated. **Method:** After DNA isolation from peripheral blood, clinical exome sequencing was performed by Next generation sequencing. The detected variant was sequenced from the parents of the patient via Sanger sequencing. **Results:** 18- years- old male patient was referred to us with clinically diagnosed cystinosis. He had chronic kidney disease, rickets, hypothyroidism and photophobia at application. His height was 150 cm (<3 percentile), weight was 44 kg (<3 percentile). He was born to consanguineous parents at 32nd weeks of gestation. In physical examination; large forehead, sparse eyebrows, wide and down- slanted palpebral fissures, puffy eyes, broad nasal root, long philtrum, thick lips, pointed chin, midface hypoplasia, low- set and posteriorly rotated ears, genu valgus were noted. His cognitive development was normal. His eye examination showed corneal crystal deposition. Laboratory findings were consistent with renal Fanconi syndrome. Next generation sequencing revealed a homozygous c.141-22A>G variant in the CTNS gene. According to the previous cases and ACMG criteria we evaluated the variant as likely pathogenic. The segregation analysis from the unaffected parents showed heterozygous carrier status. **Discussion:** To date, most of the pathogenic variants reported in the CTNS gene are exonic and are predicted to affect protein structure. Here, we report a cystinosis patient with an intronic variant. Though clinical data provides significant insight of the variant, functional studies are needed to fully understand the pathogenicity.

Keywords: CTNS, cystinosis, nephropathy, intronic variant

P-066 (ID-6280) A Case Of Hereditary Congenital Facial Paralysis Type 3 With Hydronephrosis

Onur Hanođlu¹, Şenol Demir¹, Bilgen Bilge Geçkinli¹
1 Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Introduction: Biallelic pathogenic variants in the HOXB1 gene (OMIM: #614744) have been associated with autosomal recessive 'Hereditary congenital facial paralysis type 3 (HCFP3)'. HCFP3 is categorized as an ultra-rare disease, with only 19 patients reported in the literature. HCFP3 is an inherited disorder characterized by isolated dysfunction of the seventh cranial nerve, with a congenital onset, non-progressive course. Method: After taking the anamnesis, constructing a pedigree, and performing a detailed clinical examination, DNA was isolated from peripheral blood sample of the patient using Zeesan Lab-Aid 824s Blood Isolation Kit. The SOPHIATM Clinical Exome Solution (CES) V2 new generation sequencing kit covering 5400 genes and Illumina NovaSeq system were used for DNA sequencing. Data was analyzed via Sophia DDM platform. Case: A 17-month-old girl, born via caesarean section at 40 weeks due to oligohydramnios, was referred to our clinic with bilateral antenatal hydronephrosis and difficulty with smiling. Physical examination revealed that she had a mask-like face while the patient could make a smiling sound there were no changes in facial expressions. The patient, whose parents were first cousins, had no similar history in their family. Results: Genetic analysis of the patient identified a homozygous c.688C>T (p.Arg230Trp) variant in the HOXB1 gene. According to ACMG classification, this variant was classified as 'likely pathogenic' and had not been reported in the ClinVar database. Confirmation and segregation studies for the identified variant was planned. Discussion: Since the kidney is one of the organs in which the HOXB1 gene is most highly expressed, the presence of hydronephrosis in the patient suggests that it may be a new clinical finding of this syndrome. Also, genetic diagnosis is crucial in HCFP3 for patients follow-up, screening at risk family members and providing genetic counseling.

Keywords: HOXB1; Hereditary congenital facial paralysis; seventh cranial nerve; facial unexpression

P-067 (ID-6281) Gorlin-Goltz Sendromu: PTCH1 Geninde Yeni Bir Varyant

Seyma Ağırman¹, Ayşe Nur Fırat¹, Emin Gündoğdu¹, Hüseyin Sonat Şimşir¹, Ahmet Şirin¹,
Hande Küçük Kurtulgan¹, Malik Ejder Yıldırım¹

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

Giriş: Gorlin-Goltz Sendromu, nevoid bazal hücreli karsinom olarak da bilinen multisistem tutulumu olan nadir bir otozomal dominant hastalıktır. Hastalığın karakteristik özellikleri multipl bazal hücreli karsinom, çenenin odontojenik keratokistleri, iskelet anomalileri, intrakraniyal kalsifikasyon, makrosefali, belirgin frontal kemik, kaba yüz hatları ve oküler anomalilerdir. Ayrıca bazı hastalarda over fibromu, medulloblastom, rabdomyosarkom ve kardiyak fibrom gibi çeşitli tümörlere yatkınlık görülebilir. En sık görülen anormallikler cilt, iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemini içerir. Gorlin-Goltz Sendromundan PTCH1 ve SUFU gen mutasyonları sorumludur. PTCH1, kromozom 9q22.3-q31'de lokalize, yaklaşık 50 KB büyüklüğünde, 24 ekzondan oluşan bir gen dir. Vaka: Multiple Bazal Hücreli Karsinom tanılı 48 yaşında erkek olgu; tarafımıza Dermatoloji kliniğinden refere edildi. Anne baba arasında akrabalık olmayıp sağlıklı bir erkek ve bir kız kardeşi vardı. Olgunun prenatal ve postnatal hikayesi detaylı bilinmemekle beraber bebeklik döneminde hidrosefali nedeniyle takip edildiği, çocukluk döneminde nöromotor gelişim basamaklarının gecikmiş olduğu öğrenildi. Olguda hafif düzeyde mental retardasyon izlenmekte olup yapılan fizik muayenesinde; makrosefali, düz yüz görünümü, hipertelorizm, mandibular prognatism, palpebral ve infraorbital bölgede hiperpigmente yaklaşık 0,4 cm çapında multipl nevüsler, palmar pitler, abdominal obezite ve kifoz gözlenmiştir. Kliniğimizde olgunun fizik muayene ve radyolojik bulguları neticesinde Gorlin-Goltz Sendromu ön tanısı ile PTCH1 tüm gen dizi analizi çalışılması planlandı. Analiz sonucunda PTCH1 geninde heterozigot c.793del / p.Leu265Trpfs*4 değişimi saptandı. Varsome ve Franklin veritabanlarında olası patojenik olarak sınıflandırılan ve daha önce literatürde bildirilmemiş olan bu değişim hastanın kliniği ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya Gorlin-Goltz Sendromu tanısı konuldu. Aile taraması önerildi. Sonuç: Gorlin-Goltz Sendromu gelişimsel anormallikler ve tümorogenez ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Olguda PTCH1 geninde saptanan c.793del / p.Leu265Trpfs*4 değişimi, çerçeve kaymasına yol açtığından ACMG kılavuzlarına göre patojenik etkisi olabileceği belirtilmiştir. Olgudaki Gorlin-Goltz Sendromuna neden olan PTCH1 genindeki varyantının literatürde daha önce bildirilmemiş yeni bir varyant olması sebebiyle sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelime: Gorlin-Goltz Sendromu, PTCH1

P-068 (ID-6294) NR0B1 Duplikasyonu ile İlişkili Cinsiyet Gelişimi Bozukluğu

Emin Gündoğdu¹, Şeyma Ağırman¹, Hüseyin Sonat Şimşir¹, Ayşe Nur Fırat¹, Ahmet Şirin¹,
Hande Küçük Kurtulgan¹, Malik Ejder Yıldırım¹

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Giriş: Geniş bir klinik spektrumu kapsayan cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB); Cinsiyet kromozomu CGB, 46,XX CGB ve 46,XY CGB olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır. Adrenal gland, hipotalamus ve reproduktif sistemin gelişiminde rol oynayan DAX1 proteinini NR0B1 geni kodlamaktadır. NR0B1 geni, X kromozomunun kısa kolunda (Xp21.2-Xp21.3) dozaj duyarlı cinsiyet değişimi (DSS) bölgesinde bulunur. Bu lokusu içeren duplikasyonların 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Olgu: Anne babası arasında akrabalık bulunmayan ve sağlıklı bir erkek kardeşi olan 15 yaşındaki olgu, primer amenore şikayeti ve hipergonadotropik hipogonadizm kliniği nedeniyle çocuk endokrinoloji kliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Olgunun özgeçmişinde prenatal takiplerinde herhangi bir bulgu olmadığı ve 39 hafta sezaryen ile doğduğu, nöromotor gelişim basamakları yaşı ile uyumlu olarak seyrettiği öğrenildi. Tip 1 DM tanısı ile takip edilen hastanın apendektomi öyküsü varmış. Olgunun soygeçmişinde, kuzeninde de benzer klinik olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde; Boyu: 151.4 cm (0-5P), kilosu: 39.7 kg (0-5P), meme gelişimi Tanner evre 2 olarak değerlendirildi. Dış genital dışı görünümünde idi. Pelvik MRG'de uterusun hipoplazik görünümde olduğu, vajenin doğal yapıda olduğu ve her iki overin vizualize edilemediği raporlanmıştır. Karyotipin 46,XY olarak saptanması üzerine, SRY-FISH analizi yapılarak SRY pozitifliği tespit edilmiştir. Cinsiyet kromozomlarındaki olası kopya değişikliklerini değerlendirmek için yapılan moleküler karyotiplemede ise Xp21.2 (30264770-30962552) bölgesinde yaklaşık 698 KB'lık hemizigot duplikasyon saptanmıştır. Bu bölge NR0B1, TASL, GK, TAB3 genlerini içermektedir. NR0B1 geninin hemizigot duplikasyonlarında 46,XY Sex Reversal 2, Dosage-Sensitive (OMIM #300018) fenotipi bildirilmiş olup hastanın kliniği ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Sonuç: Mevcut literatür bilgileri Xp21.2 (30264770-30962552) bölgesinde lokalize hemizigot NR0B1 duplikasyonunun 46,XY CGB ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, bu bölgede bulunan diğer genlerin ve düzenleyici bölgelerin olası rolü göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: 46 XY Sex Reversal 2 (SRXY2), NR0B1

P-069 (ID-6297) Vissers-Bodmer Sendromu: Cnot1 Geninde Novel Frameshift Varyant Saptanan Olgu

Büşra Yeninarçılar¹, Cemal Ekici¹

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Vissers-Bodmer Sendromu (VIBOS), CNOT1 genindeki patojenik varyantların neden olduğu otozomal dominant kalıtmı bir hastalıktır. VIBOS; infant döneminden itibaren görülen entelektüel gerilik, dil gelişimi ve motor becerilerde gecikme, davranışsal anormallikler ve el-ayak deformiteleri gibi distal iskelet defektleri ile karakterizedir. Olgu: Bu çalışmada kısa boy, entelektüel gerilik, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kalp anomalileri (ASD, PDA) klinik bulgularıyla polikliniğimize refere edilen 13 yaş 5 aylık kız hasta sunulmaktadır. Olgunun detaylı anamnezinde intrauterin dönemde gelişme geriliği olduğu öğrenildi. Antropometrik ölçümlerinde ağırlığı 31,6 kg (-3.49 SDS); boyu 139,5 cm (-3.28 SDS), baş çevresi 53 cm (-1.45 SDS) olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayenesinde belirgin burun, yüksek damak, mikrognati, brakidaktili, klinodaktili, hirşutizm, geniş ve uzun ayak başparmakları tespit edildi. Olgunun karyotip analizi normal olarak değerlendirildi. Moleküler genetik tanı için tüm ekzom dizileme çalışıldı. Sonuç ve Tartışma: Olguda CNOT1 geninde okuma çerçevesini kaydırarak proteinde erken sonlanmaya neden olması beklenen c.283delA (p.Ile95Leufs*11) (NM_016284.5) varyantı saptandı. Daha önce literatürde bildirilmemiş olan bu varyant ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada, CNOT1 geninde novel c.283delA varyantı saptanan olgu fenotipik özellikleriyle literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CNOT1 geni, kısa boy, novel varyant, Vissers-Bodmer Sendromu

**P-070 (ID-6375) Ailevi Kanser Sendromlarında Kaskad Danışma/tanı Uygulaması:
Başarıyı Belirleyen Faktörler**

Didem Özer Yetiş¹, Ece Çepni², Deniz İçden¹, Merve Çelik¹, Hilal Pırıl Saraçoğlu², Buse Çakır¹, Umut Altunoğlu³, Serpil Eraslan¹, Hülya Kayserili³

1 Koç Üniversitesi Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye.

2 Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.

3 Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kusom), Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Giriş: Kaskad Kanser Tanısı(KKT), kanser tanılı bireyde kanser oluşum riskini arttıran bir genetik değişim varlığında, aile ağacı değerlendirmesi ile ön riski olan bireylerde test öncesi ve sonrası genetik danışma eşliğinde tanı testi uygulamasını kapsayan süreçtir. Ailevi değişimi taşıyan bireylerin bilinçlendirilmesi ve izlem/önlem protokollerinin kişiselleştirilmesi, en önemli koruyucu tıp uygulamalarından biridir. Günümüzde, KKT'nin etkin ve yaygın kullanımında çeşitli zorluklar karşılaşılmaktadır. Kalıtsal kardiyovasküler hastalıklarda, risk altındaki aile üyelerinde genetik danışmanlık ve test yapılma oranı yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir. Lynch ve Kalıtsal Meme/Over Kanseri (HBOC) sendromlarını içeren sistematik derleme, birinci derece akrabalarda KKT oranı hastalar tarafından %15-%57, genetik merkezler tarafından %21-%44 olarak raporlamaktadır. KKT'nin yaygın uygulanmasını etkileyen faktörler; hastanın aile üyeleri ile kanser ve kalıtsallığı konusunda bilgi paylaşmak istememesi, KKT uygulaması için etkin bilgilendirme yapamaması, aile bireylerinin KKT yararlılığını anlamaması ve genetik hizmetlere erişim ile ekonomik yüküdür. Bazı aile bireyleri tanı öncesi genetik danışma aşamasında testi yaptırmaktan vazgeçmektedir. Bu çalışma, KKT'nin Türkiye'de düşük uygulanma oranlarının nedenlerini incelemek için planlanmıştır. Metod-Sonuç: Kliniğimizde, 2016-2024 arasında değerlendirilen, moleküler düzeyde ailevi adenomatöz polipozis(FAP), Lynch sendromu ve BRCA-ilişkili kanser tanısı kesinleşmiş indeks olguların aile üyelerinde tamamlanmış olan KKT verileri retrospektif olarak incelendi. FAP tanılı 15 indeksin, dördünün 24 aile bireyinin altısında APC geni ailevi değişimi saptandı. Lynch sendromlu 63 indeksin 14ünün ailesinde tanı testleri yapıldı. 39 aile bireyinin 17sinde değişim belirlendi. BRCA-ilişkili 110 olgunun 53ünün, 92 aile üyesinde test yapıldı, 69unda ailevi değişim belirlendi. Ülkemizde KKT'nin düşük uygulanma nedenlerini değerlendirmek amacı ile ailevi kanser sendromlarında(FAP, Lynch, BRCA-ilişkili) anket çalışması planlandı. Tartışma: KKT'nin düşük uygulanma nedenleri bireysel faktörler (demografik özellikler, bilgi, tutumlar, inançlar, duygusal tepkiler, akrabalara yönelik algı ve tutum) ile aile içi faktörler (iletişim, destek, dinamikler) olarak sınıflandırılmalı ve sağlık sunucularının iyileştirmedeki rolü/görevi yeniden tanımlanmalıdır. Genetik hizmetlere erişim, hizmet sağlayıcı merkeze ulaşım ve testin ekonomik yükü gibi yapısal engeller için sağlık otoriteleri bilgilendirilmeli ve destek sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kaskad kanser tanısı, genetik danışma, lynch sendromu, brca ilişkili kanserler, fap