GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamaları

Doç. Dr. Levent Doğanay
GLAB direktörü
İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneler Birliği

HİMSS TÜRKİYE 2017, İstanbul

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP

Kişiselleştirilmiş tıp, bir bireyin hastalığına veya hastalığa olan yatkınlığına daha hassas tanı yöntemleri ile yaklaşılması ve daha etkin tedavi edilmesidir

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP

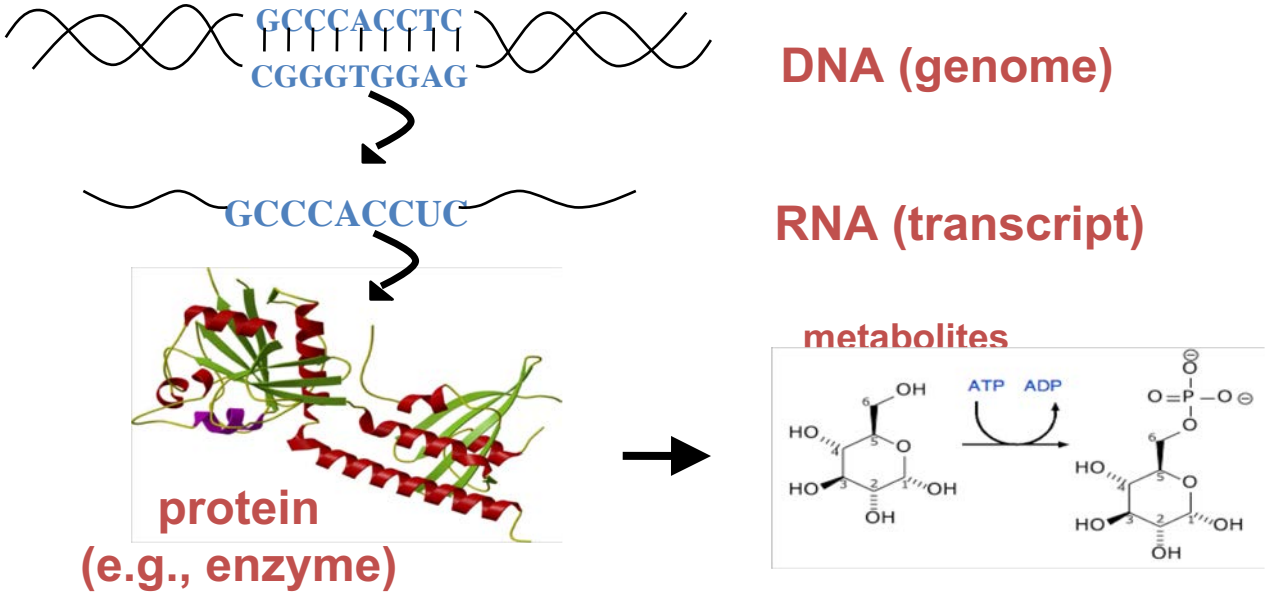
- Genomik verisini
- Aile hikayesi
- Çevresel faktörler
- Hayat tarzı

- Hastalık riskini
- Hastalık tanısını
- Tedavi yanıtını
- Tedavi yan etkilerini

Genom nedir?

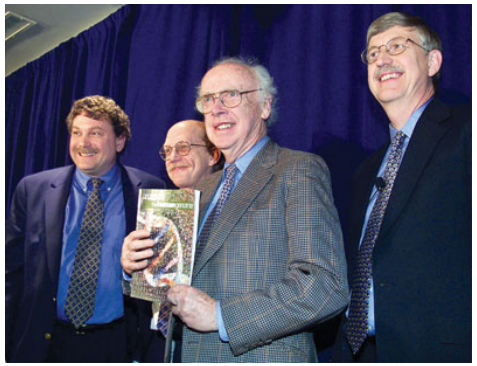
Bir canlının tüm DNA'sındaki kalıtımsal şifrelerin tamamı

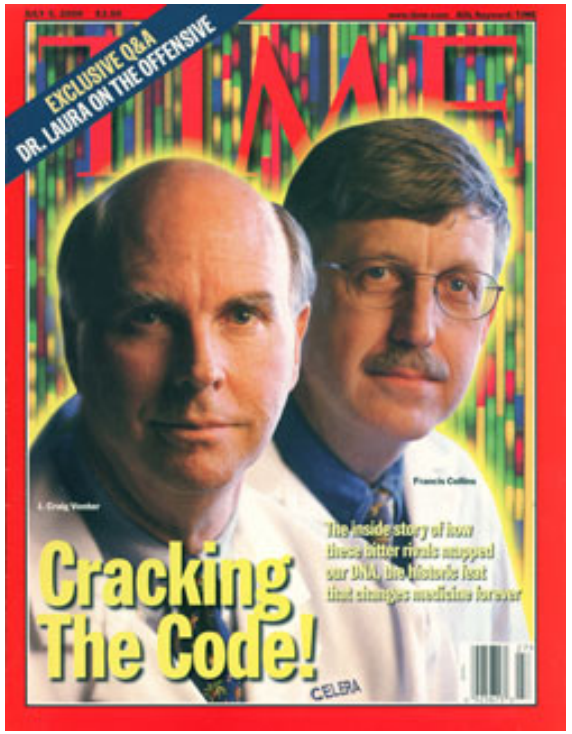
- İnsan genomu 6 milyar baz çiftinden oluşur, anne ve babadan 3'er milyar baz çifti gelir
- 4 çeşit baz: adenin (A), sitozin (C), guanin (G), timin (T)



Referans genom

- Uluslararası İnsan Genomu Projesi (ABD, İngiltere, Çin, Japonya, Almanya, Fransa)
  - 4 bireyden oluşturulan 3 milyar baz çiftlik “referans genomu”





GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

Vol 437|27 October 2005 nature

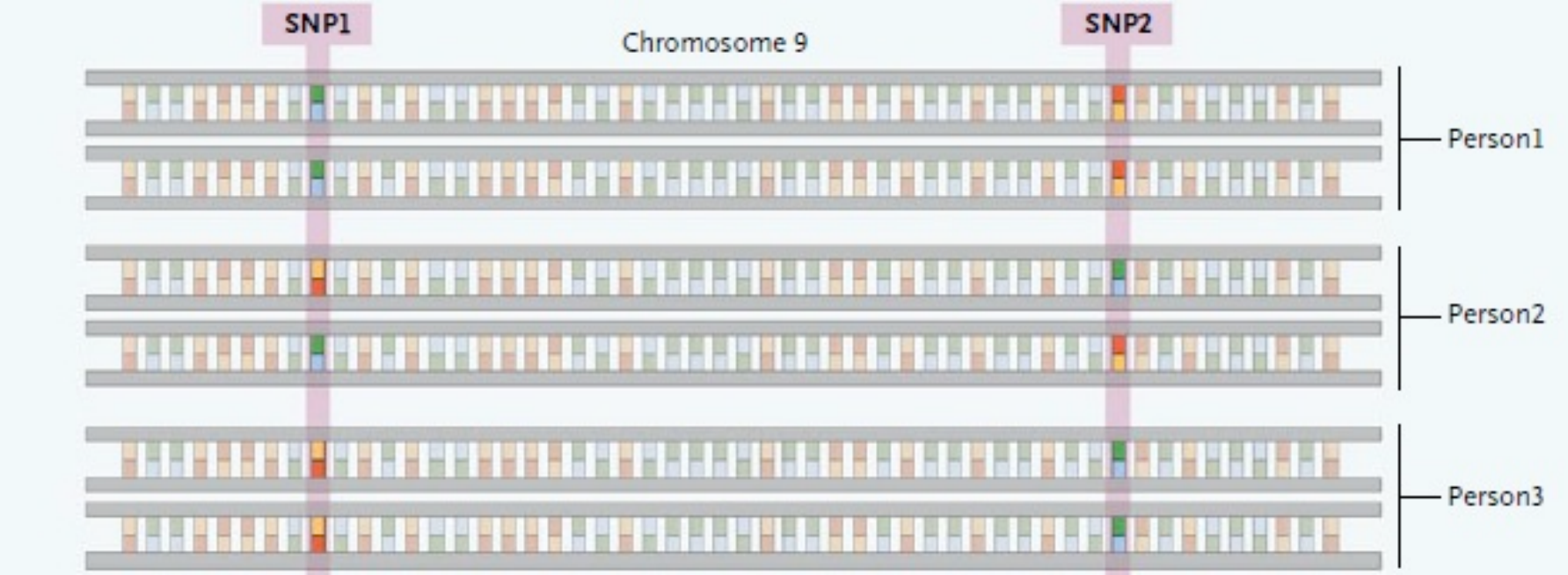
NEWS & VIEWS

GENOMICS

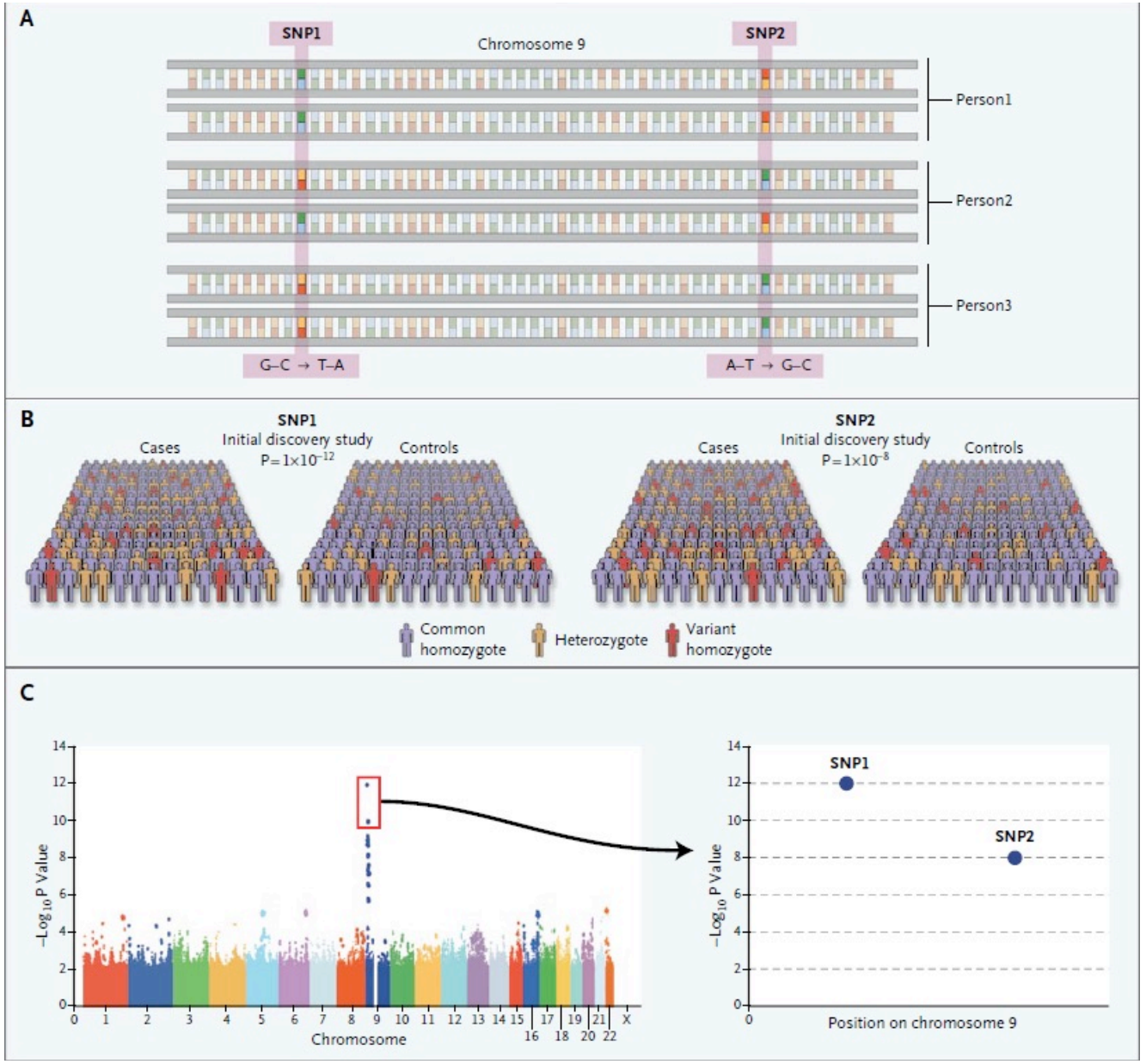
Understanding human diversity

David B. Goldstein and Gianpiero L. Cavalleri

The first edition of a massive catalogue of human genetic variation is now complete. The long-term task is to translate these data into an understanding of the effects of that variation on human health.



%99.9 BENZERİZ


A
SNP1
Chromosome 9
SNP2
Person1
Person2
Person3
G–C → T–A
A–T → G–C
B
SNP1
Initial discovery study
P=1×10−12
Cases
Controls
SNP2
Initial discovery study
P=1×10−8
Cases
Controls
Common homozygote
Heterozygote
Variant homozygote
C
−Log10 P Value
Chromosome
SNP1
SNP2
−Log10 P Value
Position on chromosome 9

GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

HASTALIĞA BAKIŞ DEĞİŞTİ
PATOGENEZDE ENFLAMASYON ÖNEMLİ
KOMPLEMAN ÜZERİNDEN ETKİ EDEN 5 FARKLI TEDAVİ YOLDA

SYON

Yaşlılarda en önemli körlük sebebi
Sigara ile ilişkili
5. Dekattan sonra
Ailesel yatkınlık?

rs1061170
COMPLEMANT H
Tyr402His
OR 4 -7

- HASTALIK PATOGENEZİ AYDINLANIYOR
- HASTALIKLAR SINIFLANIYOR
- YENİ İLAÇ HEDEFLERİ
- RİSK ALTINDAKİ BİREYLERİ BELİRLEME
- TEDAVİ YANITLARI ÖNGÖRME
- İLAÇ YAN ETKİLERİNİ ÖNGÖRME

Figure 1 | **Pace of genome-wide association study publications since 2005.** The pace of genome-wide association study (GWAS) publications has increased dramatically over 7 years and shows no signs of slowing. The figure is based on data from the US National Human Genome Research Institute Catalog of Published Genome-Wide Association Studies.

TÜM GENOM DİZİLEME PROJELERİ

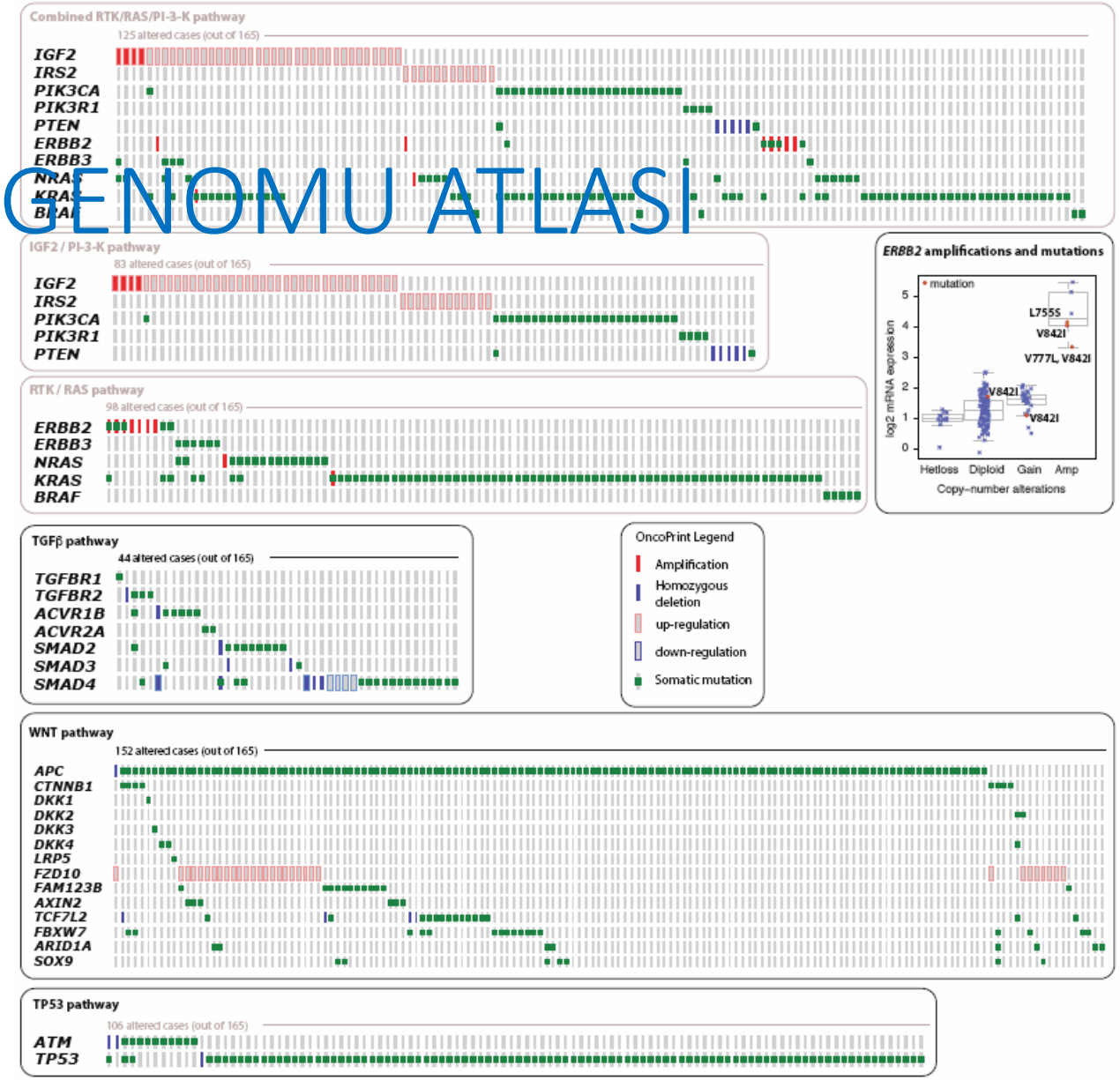
- 1000 Genom Projesi
  - 26 toplumdan 1092
- İngiltere:
  - UK100K (kontrol + nadir hastalık +yaygın hastalık)
- ABD
  - 1 milyon genom projesi
- Diğer bağımsız projeler:
  - Güney Afrika, Kore, Hindistan, Japonya, İrlanda, Hollanda, vb.

GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

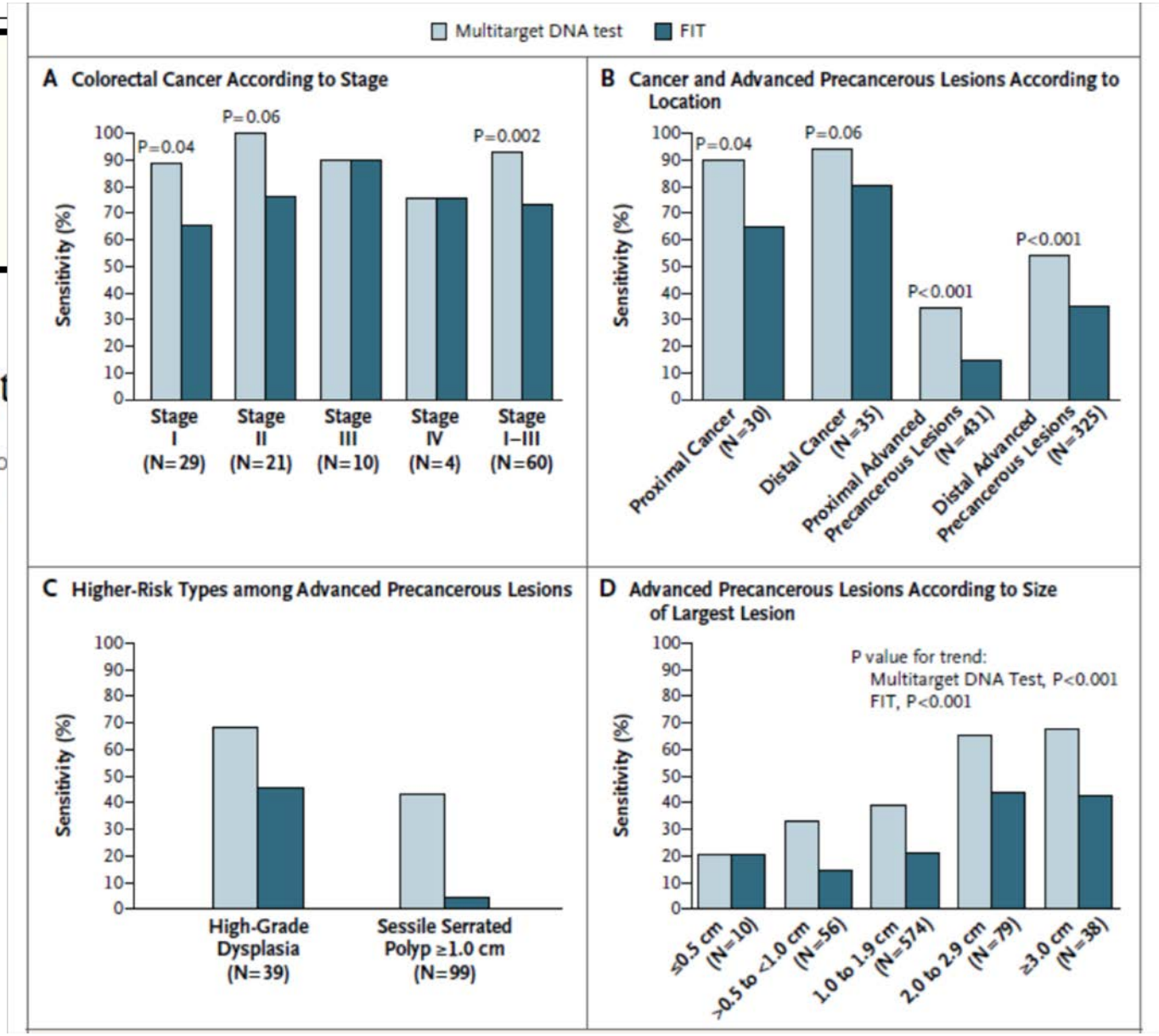
Genetics

First genome project diagnoses give hope to two four-year-olds

KANSER GENOMU ATLASI



The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular caracterization of human colorectal cancer. ***Nature;*** 487,330-342, **2012**



Multitarget DNA test
FIT
A Colorectal Cancer According to Stage
Sensitivity (%)
P=0.04
P=0.06
P=0.002
Stage I (N=29)
Stage II (N=21)
Stage III (N=10)
Stage IV (N=4)
Stage I–III (N=60)
B Cancer and Advanced Precancerous Lesions According to Location
P=0.04
P=0.06
P<0.001
P<0.001
Proximal Cancer (N=30)
Distal Cancer (N=35)
Proximal Advanced Precancerous Lesions (N=431)
Distal Advanced Precancerous Lesions (N=325)
C Higher-Risk Types among Advanced Precancerous Lesions
High-Grade Dysplasia (N=39)
Sessile Serrated Polyp ≥1.0 cm (N=99)
D Advanced Precancerous Lesions According to Size of Largest Lesion
P value for trend:
Multitarget DNA Test, P<0.001
FIT, P<0.001
≤0.5 cm (N=10)
>0.5 to <1.0 cm (N=56)
1.0 to 1.9 cm (N=574)
2.0 to 2.9 cm (N=79)
≥3.0 cm (N=38)

HEDEFE YÖNELİK KANSER İLAÇLARI

ETKEN MADDE	ENDİKASYON	HEDEF PROFİL	ETKİ MEKANİZMASI
1. Trastuzumab	Erken evre meme kanseri	HER-2 (+)	HER-2/neu reseptörüne bağlanıyor.
	Metastatik meme kanseri	HER-2 (+)	HER-2/neu reseptörüne bağlanıyor.
	Metastatik mide kanseri	HER-2/neu (+)	HER-2/neu reseptörüne bağlanıyor.
2. Alemtuzumab	Kronik Lenfoid Lösemi		CD52 reseptörünü hedefliyor.
	MS		CD52 reseptörünü hedefliyor.
3. Fulvestrant	Meme kanseri	ER (+)	ER hedefleniyor.
4. İmatinib	Kronik Miyoloid Lösemi	BCR/ABL (+)	Tirozin kinaz inhibitörü
5. Rituksimab	Lenfoma	CD20 (+)	CD20 proteinine bağlanıyor.
	Kronik Lenfositik Lösemi	17 p delesyonu (-)	CD20 proteinine bağlanıyor.
6.Temozolomide	Beyin kanseri ve pek çok kanser türü	MGMT (-)	MTIC hedef alıyor.
7. Azasitidin	KML ve AML		DNA Metiltransferaz inhibitörü
8. Desitabine	AML		DNA Metiltransferaz inhibitörü
10. Dasatinib	KML ve AML	BCR/ABL (+) ve PH(+)	Bcr/Abl tirozin kinaz ve Src ailesi tirozin kinaz inhibitörü
11. Nilotinib	KML	BCR/ABL (+) ve PH(+)	Bcr/Abl tirozin kinaz inhibitörü
12. Sunitinib	Metastatik GIST	Ki-67 indeksi	VEGFR-1-2-3, PDGFR, c-kit, FLT-3, CSF-1R ve RET inhibitörü
	Metastatik Renal hücreli karsinom	Ki-67 indeksi	VEGFR-1-2-3, PDGFR, c-kit, FLT-3, CSF-1R ve RET inhibitörü
13. Lapatinib	Metastatik meme kanseri	c-erbB2 (+), ER+/EGFR+/HER2+	Tirozin kinaz inhibitörü
14. Temsirolimus	Metastatik Renal hücreli karsinom		mTOR inhibitörü
15. Sorafenib	Metastatik Renal hücreli karsinom	B-RAF/V600 Mutant	Tirozin kinaz inhibitörü
	Karaciğer kanseri		
	Tiroid kanseri		

HEDEFE YÖNELİK KANSER İLAÇLARI

16.Pemetrekset	Metastatik küçük hücreli dışı akciğer		Purine, pyrimidine synthesis ve thymidylate synthase inhibitörü
17. Lenalidomid	Multiple Miyolom	5 q delesyonu	
18. Erlotinib	Akciğer kanseri	EGFR mutasyonu (-)	EGFR ve tirozin kinaz inhibitörü
	Miyofibrosiz	JAK2 mutant (+)	JAK2V617F tirozin kinaz inhibitörü
19. Raltitreksed	Kolorektal kanser		DHFR, GARFT ve Timidilatsentaz inhibitörü
20. Everolimus	Metastatik Renal hücreli karsinom		mTOR inhibitörü
	Metastatik Mesane kanseri	TSC1 mutant (+)	mTOR inhibitörü
21. Pazopanib	Metastatik Renal hücreli karsinom		VEGFR-1-2-3, PDGFR, c-kit, FLT-3, CSF-1R ve RET inhibitörü
22. Cinacalcet	Tiroid kanseri		CYP2D6 inhibitorü
23. Panitumumab	Metastatik Kolorektal kanser	KRAS ve NRAS wild type	EGFR inhibitörü
24. Kabazitaksel	Prostat Kanseri		Mikrotübül inhibitörü
25. Abirateron	Metastatik prostat kanseri		Androjen reseptör antagonisti
26. Aksitinib	Metastatik Renal hücreli karsinom		VEGFR-1-2-3 ve tirozin kinaz inhibitörü
27. Setuksimab	Metastatik Kolorektal kanser	KRAS wild type	EGFR inhibitörü
28. Dabrafenib	Metastatik Malign Melanom	B-RAF/V600 Mutant	B-Raf inhibitörü
29. vemurafenib	Metastatik Malign Melanom	B-RAF/V600 Mutant	B-Raf inhibitörü
30. Beksaroten	T hücreli Lenfoma		

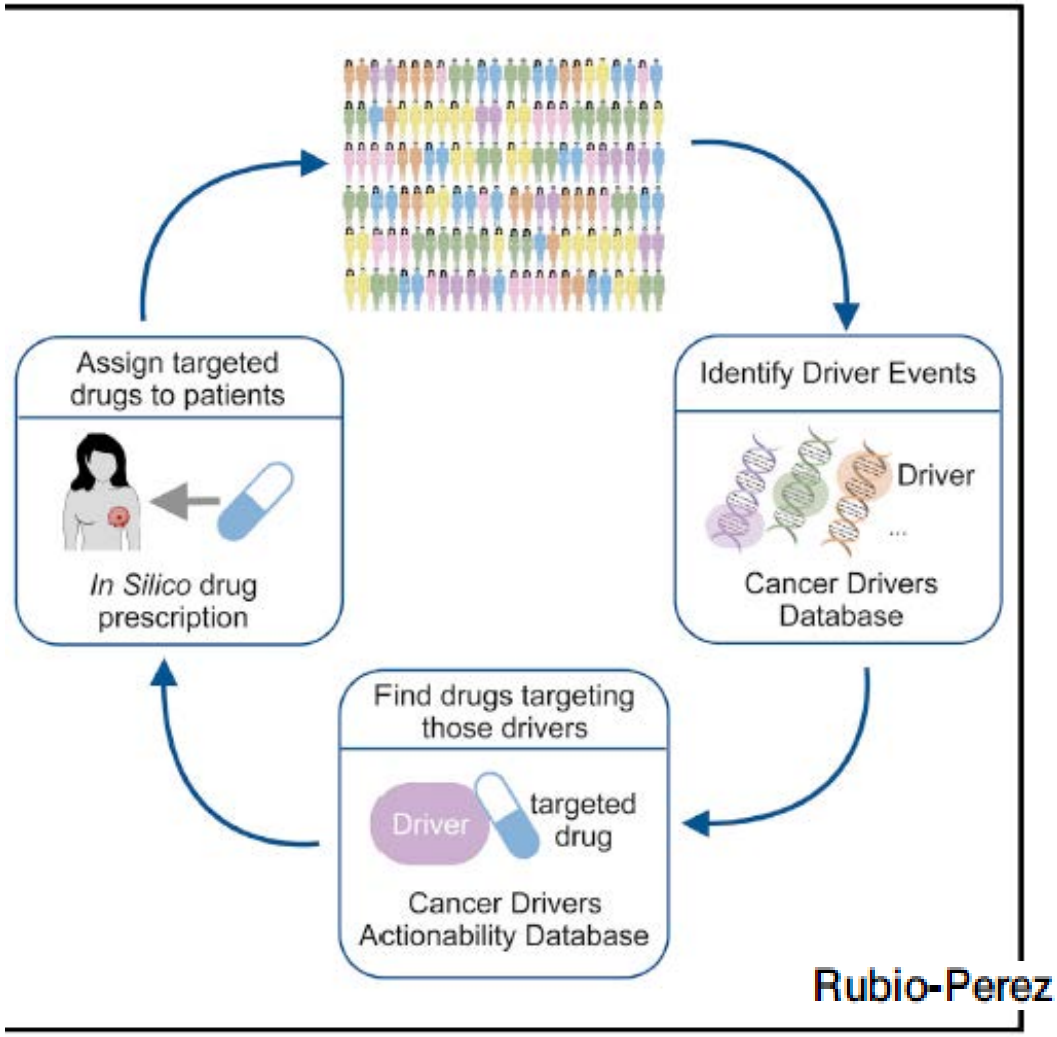
HEDEFE YÖNELİK KANSER İLAÇLARI

31. Krizotinib	NSCLC	ALK (+)	ALK ve ROS-1 inhibitörü
32. Bevacizumab	Metastatik kanserler		VEGFA inhibitörü
33. Daratumumab	Multiple Miyelom		CD38 hedefi
34. Elotuzumab	Multiple Miyelom		CD319 hedefi
35. Panobinostat	Multiple Miyelom		pan-HDAC inhibitor
	Meme kanseri	ER+/EGFR+/HER2+	
36. Alectinib	NSCLC	ALK (+)	ALK inhibitörü
37. osimertinib	Metastatik NSCLC	EGFR T790M (+)	EGFR ve Tirozin kinaz inhibitörü
38. cobimetinib	Melanom	BRAF mutant	MEK inhibitörü
39. LANSURF	Metastatik Kolorektal kanser	RAS wild type	anti-VEGF

GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

Cancer Cell

In Silico Prescription of Anticancer Drugs to Cohorts of 28 Tumor Types Reveals Targeting Opportunities

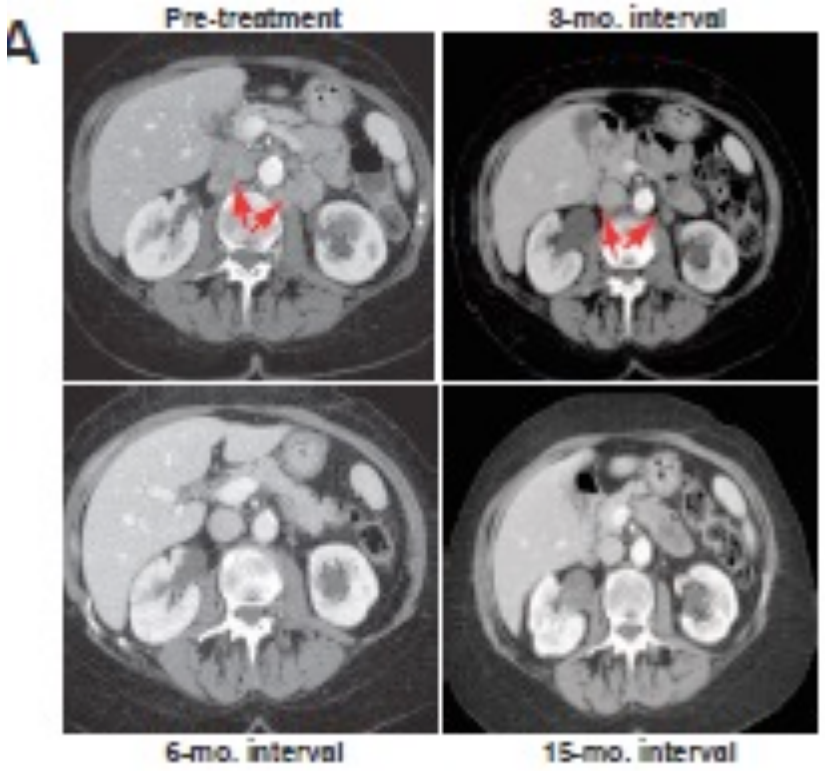


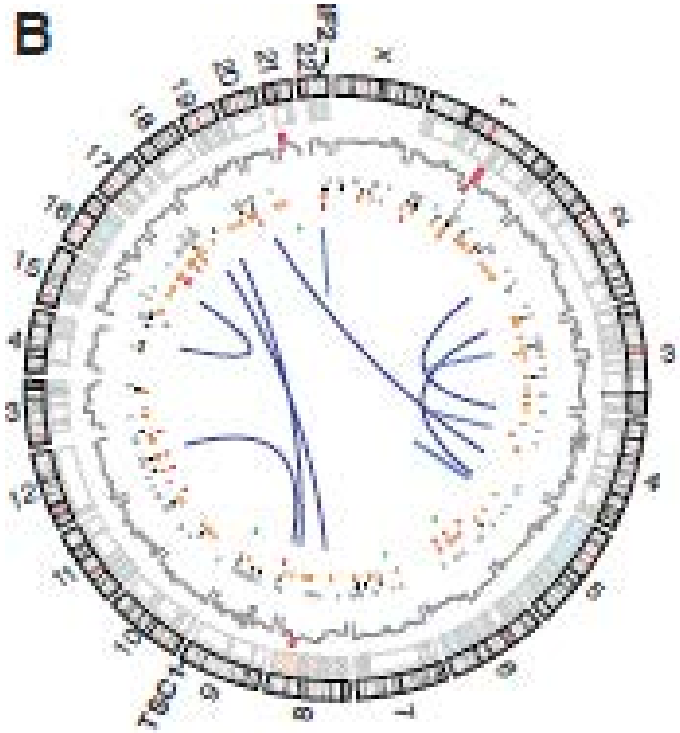
Rubio-Perez et al., 2015, Cancer Cell 27, 382–396

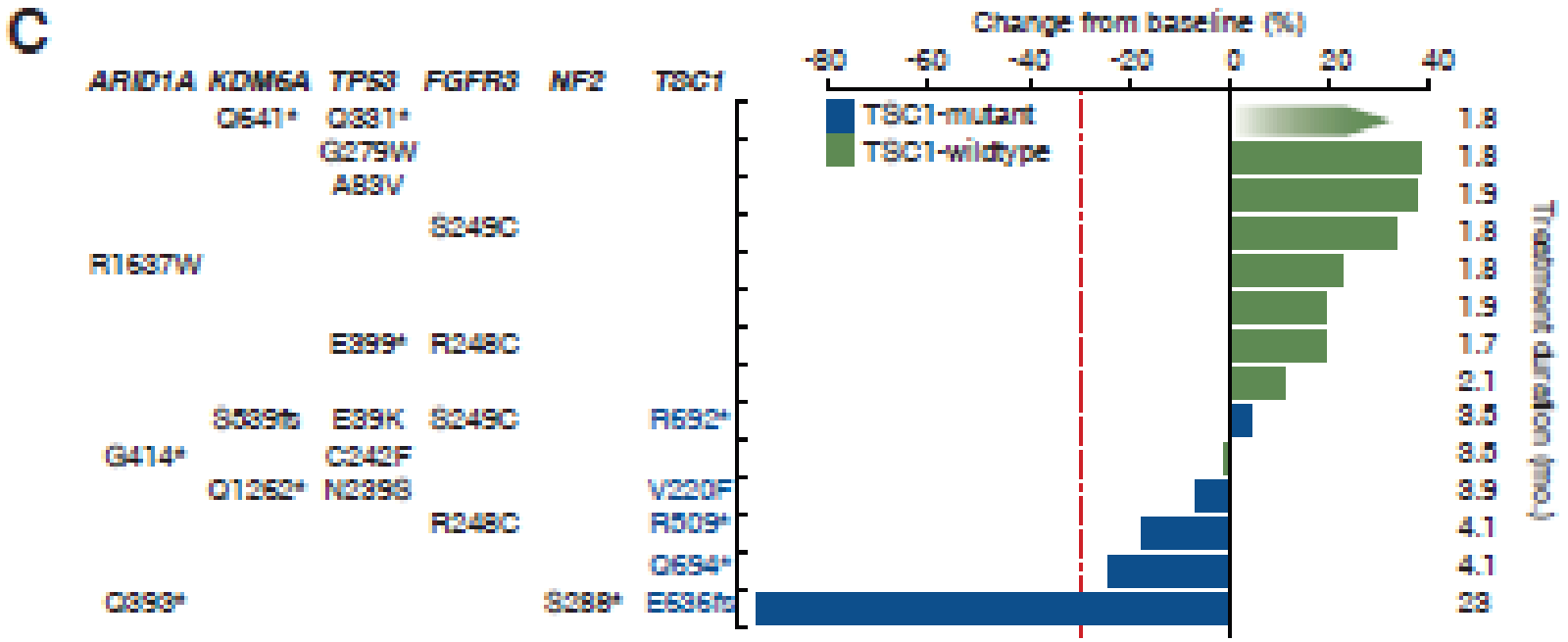
Genome Sequencing Identifies a Basis for Everolimus Sensitivity

Gopa Iyer,* Aphrothiti J. Hanrahan, Matthew I. Milowsky, Hikmat Al-Ahmadie, Sasinya N. Scott, Manickam Janakiraman, Mono Pirun, Chris Sander, Nicholas D. Socci, Irina Ostrovnaya, Agnes Viale, Adriana Heguy, Luke Peng, Timothy A. Chan, Bernard Bochner, Dean F. Bajorin, Michael F. Berger, Barry S. Taylor,† David B. Solit†

SCIENCE VOL 338 12 OCTOBER 2012






C
ARID1A
KDM6A
TP53
FGFR3
NF2
TSC1
Q641*
Q331*
G279W
A83V
S249C
R1637W
E399*
R248C
S539fs
E39K
S249C
R692*
G414*
C242F
Q1262*
N238S
V220F
R248C
R509*
Q694*
Q393*
S288*
E536fs
Change from baseline (%)
-80
-60
-40
-20
0
20
40
TSC1-mutant
TSC1-wildtype
1.8
1.8
1.9
1.8
1.8
1.9
1.7
2.1
8.5
8.5
8.9
4.1
4.1
28
Treatment duration (mo)

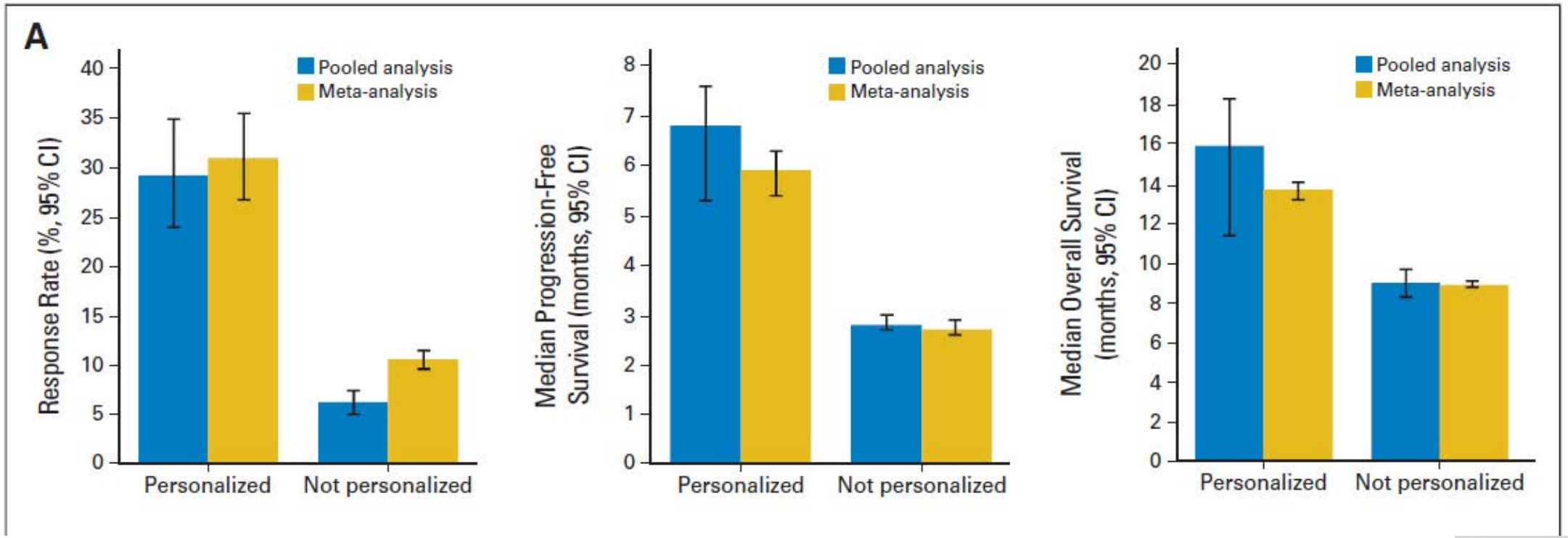
GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

Published Ahead of Print on August 24, 2015 as 10.1200/JCO.2015.61.5997
The latest version is at http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.5997

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

R

34.000 HASTA DATASI
FAZ 2 ÇALIŞMALAR 2010-2012



İSTANBUL ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

İlçe Adı	2014 Yılı Nüfusu
Üsküdar	534.970
Kadıköy	482.570
Ümraniye	674.131
Ataşehir	408.986
Sancaktepe	329.788
Çekmeköy	220.656
Beykoz	248.071
Şile	32.823
GENEL TOPLAM	**2.931.995**

GLAB GENOMIK LABORATUVAR

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
İstanbul Anadolu Kuzey
Kamu Hastaneleri Birliği

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ 1773

Bireye Özg … nı Taramaya Yönelik İ … boratuvarı

FS…

…Z.KAMİL EAH

…ÖZTEPE EAH

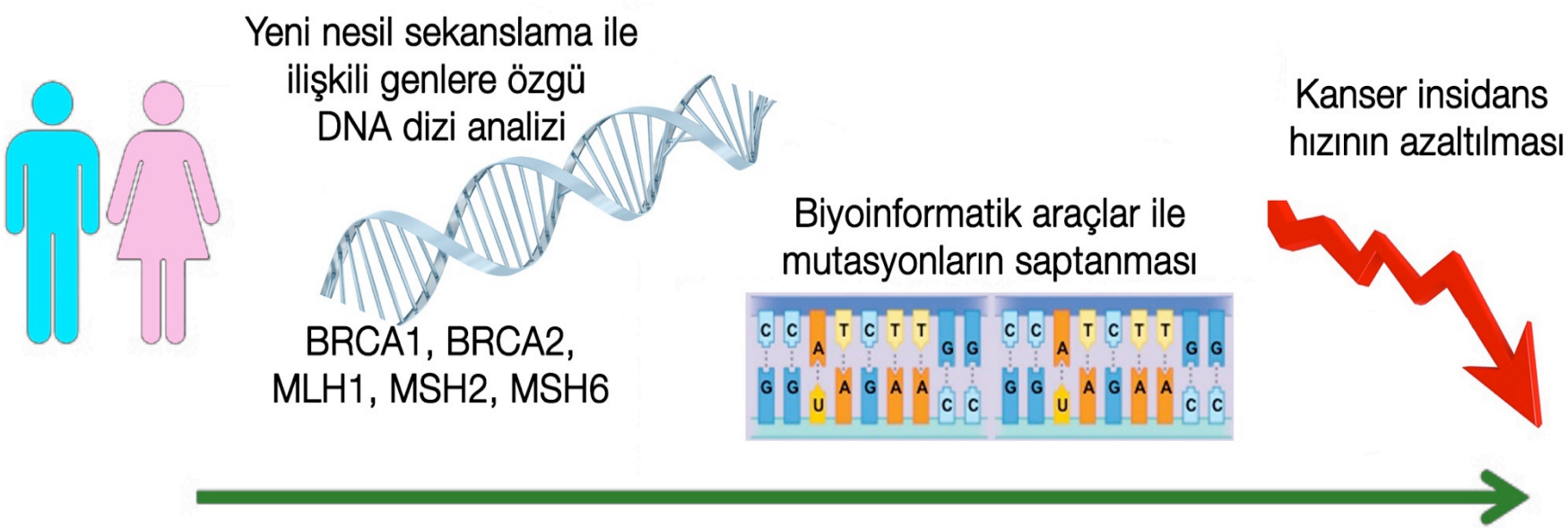
ERSEK EAH

İSTANBUL KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KALKINMA BAKANLIĞI

Projenin Amacı

Bireye Özgü Ailesel Kanser Sendromlarını Taramaya Yönelik İleri Düzey Genetik Analiz Laboratuvar Kurma Projesi: GLAB



GLAB
GENOMIK LABORATUVAR

YAPTIKLARIMIZ

- Kamuda ilk kez YENİ NESİL DNA DİZİLME sistemi kuruldu.
- 400 meme kanseri ve kolon kanseri hastası, kansere yatkınlık mutasyonları açısından dizilendi.
- 96 hasta raporlandı.
- Kanser Genetiği konusunda danışmanlık veren klinik kuruldu
- 5 Aile taranmaya başlandı.

Kanser Odaklı Veri Çözümleme, Genomik Analiz, AR-GE ve Genombilim Eğitimi Yönünde Kapasite Arttırma Projesi: Kansere ÇAARE

PİLOT ARGE UYGULAMALARI *(yapacaklarımız)*

1. Germ Hücre Kansere Yatkınlık Mutasyonları taranması
2. Kanser Dokularında Tedavi Hedefli Mutasyonların Tespiti
3. Hedef Gen Bölgelerinde Normal Varyantların tespiti
4. Nadir Genetik Hastalıkların Taranması
5. Tüm Genom Dizi Analizlerinin Gerçekleştirilmesi
6. Metastatik Kanser Hastalarında kan dolaşımındaki serbest tümör DNA sı tespiti
7. Kanser yolaklarında yeni moleküler hedeflerin araştırılması

VARIATIONS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Variant	Variation Type	Rs Indentifier	ASMG Score
APC g.5:112176317A>G	SNP	rs370560998	LikelyBenign-VUS
APC g.5:112178690C>A	SNP	rs372305287	LikelyBenign-VUS
APC g.5:112178018A>G	SNP	rs773539706	no clinvar data
ATM g.11:108138010A>T	SNP	rs761251711	VUS
ATM g.11:108141988T>C	SNP	rs139552233	Benign-LikelyBenign-VUS
ATM g.11:108168115delTA	delesyon	rs587780626	Benign-LikelyBenign-VUS
ATM g.11:108196868A>G	SNP	rs773545588	VUS
ATM g.11:108196837G>A	SNP	rs1800061	VUS
ATM g.11:108151814C>A	SNP	rs878853505	VUS
BLM g.15:91346819G>A	SNP	rs140387675	VUS
BLM g.15:91292929C>T	SNP	No rs	NA
BLM g.15:91304375G>A	SNP	rs28385012	no clinvar data
BLM g.15:91354640T>G	SNP	rs183176301	Benign-LikelyBenign-VUS
BLM g.15:91310214A>G	SNP	rs146013879	Benign-LikelyBenign-VUS
BLM g.15:91306241G>A	SNP	rs12720097	Benign-LikelyBenign-VUS
MUTYH g.1:45796891_45796893delTCC	delesyon	rs587778541	Pathogenic
MUTYH g.1:45797139G>A	SNP	rs150792276	LikelyBenign-VUS
MUTYH g.1:45797887G>A	SNP	rs374950566	Pathogenic-Likeyly pathogenic
TP53 g.17:7579472G>C	SNP	rs1042522	Drug response
MSH6 g.2:48027337A>G	SNP	No rs	NA
CHEK2 g.22:29121008C>G	SNP	rs745646057	VUS
MLH1 g.3:37070355G>A	SNP	rs754554026	VUS
STK11 g.19:1223125C>G	SNP	rs59912467	Benign-LikelyBenign-VUS
EPCAM g.2:47607081A>G	SNP	rs115283528	Benign-LikelyBenign-VUS

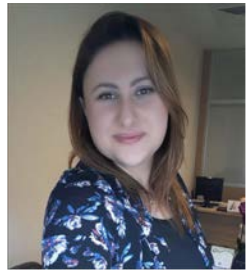
VARIATIONS IN BREAST CANCER PATIENTS

Variant	Variation Type	Rs Indentifier	ASMG Score
ATM g.11:108196951C>T	SNP	rs200940211	VUS
ATM g.11:108235923C>G	SNP	rs147695170	VUS
ATM g.11:108141988T>C	SNP	rs139552233	Benign-LikelyBenign-VUS
ATM g.11:108121464T>C	SNP	rs35578748	Benign-LikelyBenign-VUS
ATM g.11:108235923C>G	SNP	rs147695170	VUS
BRCA1 g.41258504A>C	SNP	rs28897672	Pathogenic
BRCA1 g.17:41244124C>G	SNP	rs80357101	Pathogenic-VUS
BRCA2 g.13: 32912306A>G	SNP	rs80358624	Benign-LikelyBenign-VUS
BRCA2 g.13:32899226C>T	SNP	No rs	No rs
BRCA2 g.13: 32931914_32931917delAATT	delesyon	--	
BRCA2 g.13:32937456A>G	SNP	rs80359055	Benign-LikelyBenign-VUS
BRCA2 g.13:32906471T>C	SNP	rs80359111	LikelyBenign-VUS
BRCA2 g.13:32950929G>T	SNP	rs397508006	Pathogenic
BRCA2 g.13: 32931914_32931917delAATT	delesyon	--	
CDH1 g.16:68855966G>A	SNP	rs35187787	Benign-LikelyBenign-VUS
CDH1 g.16:68863648G>A	SNP	rs587782549	LikelyBenign-VUS
CHEK2 g.22:29121253T>G	SNP	rs786203192	VUS
CHEK2 g.22:29120962T>A	SNP	rs587782849	VUS
CHEK2 g.22:29091690T>C	SNP	rs368388249	no clinvar data
PALB2 g.16: 23646323T>C	SNP	rs515726072	LikelyBenign-VUS
PALB2 g.16:23641218G>A	SNP	rs180177110	Pathogenic
PTEN g.10:89690828G>A	SNP	rs202004587	VUS
RAD51D g.15:33428372T>C	SNP	rs540273429	VUS
RAD51C g.17:56780620G>A	SNP	rs200857129	VUS
BRIP1 g.17:59760948A>G	SNP	rs4987050	Benign-LikelyBenign-VUS
BRIP1 g.17:59885980T>A	SNP	No rs	NA
BLM g.15:91292929C>T	SNP	No rs	NA
TP53 g.17:7579545delC	delesyon	No rs	NA
TP53 g.17:7579472G>C	SNP	rs1042522	Drug response

VARIATIONS IN CONTROLS

Variant	Variation Type	Rs Indentifier	ASMG Score
BRCA1 g.17:41245667G>C	SNP	rs80356838	VUS
BRCA2 g.13:32953505T>C	SNP	no rs	
BRCA2 g.13:32907407A>G	SNP	rs28897710	Benign-LikelyBenign-VUS
MUTYH g.1:45800146C>T	SNP	rs75321043	Benign-VUS
MUTYH g.1:45800167G>A	SNP	rs79777494	Benign-VUS
APC g.5:112178112C>T	SNP	rs34919187	Benign-LikelyBenign-VUS
CDH1 g.16:68849445T>A	SNP	rs750741214	VUS
BRIP1 g.17:59821806G>C	SNP	no rs	
BLM g.15:91310200C>A	SNP	no rs	
MUTYH g.145797157G>T	SNP	rs144079536	Benign-LikelyBenign-VUS
MUTYH g.145797157G>T	SNP	rs144079536	Benign-LikelyBenign-VUS
EPCAM g.2:47607081A>G	SNP	rs115283528	Benign-LikelyBenign-VUS
MSH6 g.2:248025850G>A	SNP	rs370157832	VUS
TP53 g.17:7579472G>C	SNP	rs1042522	Drug response
ATM g.11:108202716A>C	SNP	rs199915459	VUS
ATM g.11:108196218A>G	SNP	no rs	
ATM g.11:108160350C>T	SNP	rs1800058	Benign-LikelyBenign-VUS

GLAB
GENOMIK LABORATUVAR



Nurcan Gençal
Koordinatör Asst.

Levent Doğanay
Koordinatör

Gizem Dinler Doğanay
İTÜ Koordinatörü

Yeşim Karaca
Araş. Hemşiresi

Şeyma Katrinli
Postdoc
Biyoinformatik

Tuğba Kızılboğa
Akgün
Aplikasyon uz

Kübra Ermiş
Tıbbi genetik

Gizem Alkurt
Aplikasyon uzmanı

Ümraniye EAH Gastroenteroloji

Kamil Özdil

Oğuzhan Öztürk

Resul Kahraman

Ümraniye EAH G Cerrah

Fikret Ezberci

Ali Kılıç

Göztepe EAH Gastroenteroloji

Feruze Enç

mleri Fakültesi

nleri

ji

MÜSTEŞAR YARDIMCISI
Dr. ŞUAYİP BİRİNCİ

İL SAĞLIK MÜDÜRÜ
Prof. Dr. KEMAL MEMİŞOĞLU

İAKHB GENEL SEKRETERİ
Prof. Dr. KAMİL ÖZDİL