

# Myelodisplastik Sendromda Moleküler Genetik

Dr. Ayşen TİMURAĞAOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

**M**yelodisplastik sendromlar, (MDS) periferik kanda sitopenilerin eşlik ettiği, hiperselüler veya normoselüler kemik iliğinde dishematopoezle karakterli heterojen bir grup hastalıktır. Doğal seyri kronik olarak yıllarca sürebildiği gibi hızla lösemik dönüşüm de gösterebilir. Bu nedenle MDS prelösemik bir dönem olup bazı hematologlar AML ile farklı hastalık olarak değil aynı hastalığın farklı klinik tablosu olarak değerlendirmektedirler.

MDS tanısı periferik kan ve kemik iliğinde displastik bulguların varlığına dayanarak morfolojik olarak konulur.

1982 yılında yapılan FAB sınıflaması daha sonra WHO sınıflaması ile modifiye edilmiştir. Günümüzde her ikisi de kullanılmaktadır (tablo 1). Sitogenetik veya moleküler genetik bulgular morfolojik bulguların varlığında anlam kazanır. Morfolojik olarak MDS tanısı alan hastada sitogenetik bulgular tanının desteklenmesini ve prognozun belirlenmesini sağlar (tablo 2).

Morfolojik sınıflaması yapıldıktan sonra kemo-terapi, radyoterapi veya diğer bazı toksik maddelere maruz kalıp kalmadığına göre primer veya sekon-

der MDS olarak ayrımı yapılır. Sitogenetik açıdan sekonder MDS de kompleks karyotip varlığı aradaki farkı oluşturur. Bazı ilaçların spesifik kromozomal hedefleri olduğu gösterilmiştir; hidroksiüreanın 17 p, topoizomera inhibitörlerinin 11q23 ve 21q22 bölgelerine afiniteleri daha fazladır (1). MDS lar lökomogenez sürecinin tipik sitogenetik örneğini gösterirler: klonal populasyon kronik faz boyunca ilerleyerek yıllar içinde akut lösemiye dönüşüm gösterir. Primer MDS da kullanılan tekniğe ve hasta serilerinin içerdiği sayıya göre % 50 civarında karyotipik anormallik gösterilmiştir. Sekonder MDS de kromozomal anormallikler % 90 a çıkmaktadır. MDS te sitogenetik değişiklikler genellikle genetik materyal kaybı şeklinde olup çalışmalar da özellikle kromozomal delesyonlara odaklanmıştır. Moleküler genetik çalışmalar ise kaybolan genetik bölgeyi daraltıp kriptomik delesyonların tespitini sağlar. Hipoploidi, çeşitli sayısal ve yapısal anormallikler de sık görülen bulguları

**Tablo 1.** FAB ve WHO sınıflaması

FAB sınıflaması	WHO sınıflaması
Refrater anemi (RA)	RA
RARS	RARS
RAEB	RCMD
RAEB-T	RCMD-RS
KMML	RAEB (1-2)
	5q-
	Sınıflandırılmayan

**Tablo 2.** Uluslararası prognoz skorlama sistemi (sitogenetik sınıflama)

Kemik iliği blast %	UPSS
<5	0
5-10	0,5
11-20	1,5
21-30	2,0
<b>Sitogenetik bulgular</b>	
-y, 5q-, 20q-	0
İntermediate	0,5
Abn. 7, kompleks	1
<b>Sitopeniler</b>	
0-1	0
2-3	0,5

Düşük (0): 5,7 yıl, intermediate 1 (0,5-1): 3,5 yıl, intermediate 2 (1,5-2,0): 1,2 yıl, yüksek (>2,5): 0,4 yıl

oluşturur. Özellikle 5 ve 7 kromozoma ait bozukluklar yanı sıra 20., 8. kromozom bozuklukları daha az sıklıkla da 6, 13, 21 ve diğer bazı kromozom bozuklukları görülmektedir (2).

### Patogenez

Moleküler çalışmalarla hemen tüm MDS olgularında karakteristik sitogenetik ve klinik bulgular ortaya çıkmadan önce klonalitenin oluştuğuna dair bulgulara rastlanmıştır. Daha önceleri primer olarak değerlendirilen sitogenetik bulguların son yıllarda sekonder olduğu yönünde görüşler ağır basmaktadır. Sekonder bozukluğun ortaya çıkması ise genetik kökenli faktörlerle olabileceği gibi çeşitli çevresel etkenlerle de olabilir. Çevresel etkenler DNA hasarı, genomik instabilite, DNA tamir hasarı veya sinyal iletim yollarında bozukluklara neden olarak sekonder bozukluğun ortaya çıkışına sebep olur. Bu durum kromozomların bazı bölgelerinde sıklıkla kaybolmalar veya daha nadiren kazanımlar şeklinde kendini göstermektedir. Sekonder bozukluk en az başlatan olay kadar önemli olup genellikle kompleks sitogenetik bozukluk veya bir kromozomda birden fazla bölgede delesyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. En sık tutulan kromozomlar olan 5, 7 ve 20. kromozomların incelenmesi ile kaybolan bölgelerde hastalığa sebep olabilecek spesifik bir genetik bulguya rastlanamamıştır. Ancak kromozomların bazı bölgelerinin kazanımı veya kaybı sonucu sıklıkla RAS, p53, FLT3 gibi genlerde sub-mikroskopik mutasyonların, bazı genlerde hipermetilasyonun, siklus düzenleyici genlerde inaktivasyonun veya sinyal ileti yollarında defektif aktivasyonun oluştuğu gösterilmiştir. Oluşan bu moleküler hasar MDS de görülen hücre siklus bozukluklarına, DNA bütünlüğünde bozulmalara veya tamirinde aksaklılara yol açarak genetik instabilitenin devamını sağlamaktadır. Sonuç olarak da hastalığın ortaya çıkmasına veya progresyonuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Çevresel nedenlerin her bireyde hastalık ortaya çıkarmaması ise genetik polimorfizmlerle açıklanmaktadır. (3,4).

### Sayısal Bozukluklar

#### Kromozom delesyonları

##### *del (5q), 5q-*

del(5q) de novo MDS' te %10-15, sekonder MDS te ise %50 civarında görülür. 5q- görüldüğü her olgu 5q- sendromu değildir. 5q- sendromu 5. kromozomun uzun kolunda interstisyel delesyon

ile karakterli bir grup refrakter anemiye oluşturur ve farklı klinik ve morfolojik bulguları vardır. İleri yaşta bayanlarda sık olup prognozu iyidir. Periferde makrositik anemi, normal veya yüksek trombosit sayısı, hafif lökopeni olup kemik iliğinde blast sayısı normaldir. Normoploid, mononükleer megakaryositlerin tanı koydurucu özelliği vardır. Lösemik transformasyon nadirdir. 5q- polimorfik olup kırılma bölgesi band q31-q33 arasında değişmektedir (5). Bu bölge büyüme faktörlerini kodlayan ve sinyal iletimi ile transkripsiyonu düzenleyici (2) genlerden zengindir. sAML/MDS' te de rastlanmaktadır ancak bu durumda genellikle 7. kromozom bozuklukları da eşlik etmektedir.

##### *-7/(7q)*

MDS' te en sık karşılaşılan sitogenetik bozukluklardan biridir. RAEB, RAEB-t de %30, CMML %20, RA da da %5'e varan oranlarda tespit edilmiştir. Sekonder MDS te -7 % 51, del (7q) %7 oranında görülürken de novo myeloid hastalıklarda -7/del(7q) % 10 oranında gösterilmiştir. E/K: 1,5/1 olup 60 yaş üzerinde hızla artmaktadır (6). Varlığı infeksiyonlara yatkınlık ve tedaviye direnç ile karakterlidir. Monosomi 7 Uluslar arası prognoz skorlama sistemine göre kötü prognoz kriterlerinden olup ilk yıl içinde hastalığın tekrarlama oranı % 82, allogeneik transplantasyon sonrası 7 yıllık olaysız yaşam süresi % 6 dır. Yalnızca sekonder MDS veya AML de değil konstitüsyonel bozukluklara eşlik eden myeloid hastalıklarda da sık olması myeloid lösemi supresör gen delesyonuna sebep olabileceğini düşündürmektedir. -7 olan MDS te Ras gen mutasyonu ve NF1 gen kaybı kritik noktayı oluşturmaktadır. Bu bölgede ASNS (asparagin sentetaz), ACHE (asetil kolinesteraz), EPO, PLANH1(plasminogen aktivatör inhibitör 1) genlerinin kodlandığı gösterilmiştir. Ayrıca 7q del ile p170 MDR ekspresyonunun arttığı bu nedenle özellikle 7q22 bölgesinin DNA tamir genlerini kodladığı saptanmıştır (7). Çocukluk çağında tespit edilen -7 olan myeloid hastalıkları primer bozukluklar (MDS, AML, monozomy 7 sendromu ve JKML), sekonder ve doğumsal bozukluklar (Fankoni aa, Kostmann send, Nuerofibromatosis tip 1, ailevi monozomy 7) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

##### *Del(20q)*

Hematolojik maligniteler içinde geniş bir spektrumda görülür. Primer MDS' de %5 oranında tespit edilmiştir. Pluripotent kök hücrede primer bir ano-

mali olarak oluşmakta ancak kök hücre de oluşturduğu bozukluk henüz bilinmemektedir. Tümör supresör genlerde delesyona neden olarak patolojik myeloid hücrelere çoğalma avantajı sağladığı ileri sürülmektedir. Tek kromozomal bozukluk olarak bulunduğu prognostu iyidir. Ancak sıklıkla -7 ve/veya del(13q) ile birlikte ve bu durumda 20q- nin varlığı MDS te kötü prognostu ve yüksek transformasyon oranıyla karakterlidir. Delesyona uğrayan bu bölgede topoizomeras 1, fosfolipaz C, hepatosit nükleer faktör 4 ve adozin deaminaz genleri ile son yıllarda özellikle malign myeloid hastalıklarda KRML transkripsiyon regülatör geninin bulunduğu tespit edilmiştir (8).

### **Del(13q)**

Retinoblastoma veya RB 1 geni kodlanır. Retinoblastoma proteini hücre siklusunu kontrol eder, aktivitesi fosforilasyonun derecesi ile orantılıdır. Hücre diferansiasyonuna da etkisi vardır. Tümör supresör genleri için prototipi oluşturur. Primer MDS te %2 ve sekonder MDS/AML de tek bozukluk olarak % 2, kompleks karyotipin bir kısmı olarak %3 oranında tespit edilmiştir. Lenfoid neoplazilerde, KML de ve AML de de görülebilir.

### **Del(17p)**

17p sendromu belirgin nükleer ve sitoplazmik displazi ve vakuollü granülositlerle karakterli, p53 tümör supresör gen kaybının bulunduğu MDS grubunu oluşturur. Hastalar genellikle >60 yaş olup K/E 1 dir. AML ye dönüşüm kısa süre içinde olup prognostu kötü, yaşam süresi ise yaklaşık 4 ay kadardır (2). 17p anomalisi sMDS/AML de de görülür ve bu durumda genellikle kompleks bozukluklar eşlik etmektedir.

### **-y**

Y kromozom kaybı ileri yaşta olan erkeklerde herhangi bir hastalık göstergesi olmadan da bulunabilir. MDS te sık olup tek başına bulunması prognostu iyi olduğuna işarettir. Etkisi bilinmemekte ancak kaybının hücrelere proliferasyon önceliği kazandırdığı yani hücre siklusunu kısalttığı ileri sürülmektedir.

Heterozigozite kaybı (LOH) olarak bilinen ve sitogenetik yöntemlerle her zaman gösterilemeyen ancak mikrosatellit bölgelerin analizleri ile gösterilebilen allel kayıpları solid doku tümörleri kadar olmasa da MDS de söz konusudur (9). Solid tümörlerde genellikle tümör supresör genlerde kayıplara neden olduğu gösterilmiş ancak AML ve

MDS de delesyonu sıklıkla görülen 5q, 7q veya 20q bölgelerinde tümör supresör gen kayıpları gösterilememiştir. Bu nedenle başka mekanizmalarla malign dönüşüme neden olabileceği ileri sürülmektedir. (10)

### **Sayısal artışlar**

#### **+8 (trisomy 8)**

RA, RARS, RAEB± t, KMMLde %15-20 oranındadır. +8 olan MDS olgularının %5-10 tedaviye sekonderdir. RARS da %30 oranlarına çıkabilmektedir. % 55 tek bozukluk, %20 basit karyotipik değişikliklerle, %25 ise kompleks karyotipe eşlik eder. E/K 1,5/1 olup ortalama yaşam süresi 2 yıl kadardır. Etkilenen genler bilinmemektedir ancak, konstitusyonel +8 sendromunda da hematolojik malignite ve diğer kanserlerin riskinin arttığı gösterilmiştir.

### **Kromozomal Translokasyonlar**

#### **TEL(ETV6)(q33;p13) T(5;12)(q33;p13)**

Özellikle KML/KMML arası eosinofili ve/veya monositoz ile seyreden MDS de spesifik bir bulgudur. Hastalar genellikle erkektir. PDGFRB geni (5q33 ile) ve TEL (ETV6)(12p13) geninin tutulmasıyla ETV6-PDGFRB hibrid geni oluşur. Bu genin oluşturduğu proteinin hücre içi sinyal ileti moleküllerine bağlanma özelliği vardır ve PDGFRB tirozin kinaz bölgesini aktive ederek myeloid hücrelerde anormal çoğalmaya neden olduğu gösterilmiştir. 3, 6 ve 10. kromozomlarla TEL/ETV6 yı tutan varyant translokasyonlar olabilmektedir (3).

sMDS te 12. kromozomu tutan ve özellikle p11-p13 te gen kaybına yol açan delesyonlar oluşabilmektedir. Bu delesyonlar ile ETV6 ve cyclin dependant protein kinase inhibitörünün kaybolduğu gösterilmiştir (CDKNIB).

#### **MLL (11q23)**

11q23'ü tutan translokasyonları içerir. En tipik örneği t(4;11) dir ancak sıklıkla bifenotipik veya monositik lösemilerde, veya topoizomeras inhibitörlerine sekonder ortaya çıkan AML/MDS te görülür. 11q23 bölgesini tutan ve MDS de görülen translokasyonlar ise t(11;19) ve t(11;16) olup MLL/MEN (ELL) ve MLL/CBP kimerik genlerin oluşumuna sebep olur. MLL/MEN ile oluşan hibrid protein RNA polimerazın inhibisyon etkisini bozmak suretiyle onkogenik potansiyel oluşturarak ve/veya p53'ü inhibe ederek, özellikle myeloid

hücrelerin malign transformasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (11).

### ***Nükleoprotein anormallığı***

NUP98 bir çeşit nükleoprotein olup proteinlerin ve RNA'nın nükleus içine girmesini veya dışarı taşınmasını sağlar. 11. kromozomun kısa kolunun 15. bölgesinde lokalize olup bu bölgeyi tutan t(7;11)(p15;p15), t(2;11)(q31;p15), t(11;20), inv(11)(p15;q22) etkilenmektedir. Özellikle tedaviye sekonder MDS ve AML de görülmesi nedeniyle genotoksik kemoterapi ilaçlarının NUP98 translokasyonlarına yol açtığı ileri sürülmektedir. (12,13).

### ***EVI-1 ailesi***

EVI1 geni 3q26 bölgesinde lokalizedir. EVI-1 geninin 3q21 de bulunan Ribophorin geni ile etki- leştiği gösterilmiş olup 3q21 ve 3q26 band bölgele- rini tutan translokasyonlarda aktive olduğu tespit edilmiştir. AML ve MDS te bu bölgelerin tutulumu %2 oranında görülür. Inv(3)(q21q26) ve t(3;3)(q2- 1;q26) 3q21q26 sendromu olarak tanımlanmış olup, anormal megakaryositler, trombositoz ve prognozun kötü olması ile karakterlidir. T(1;3)(p3- 6;q21) ise bir grup MDS ve AML de ortaya çıkmak- ta olup her üç seride displazi, dismegakaryopoez ve kötü prognozla karakterlidir (3,14).

T(3;5) MDS veya displazinin eşlik ettiği AML ile karakterizedir. Genellikle genç yaştaki hastalarda görülür, K/E 1 dir. Kırılma noktaları moleküler düzeyde gösterilmiş olup NPM(5q34) ve MLF1 (3q25) bölgelerini tutar.

### ***Genetik Mutasyonlar***

#### ***RAS gen mutasyonları***

RAS gen mutasyonları nokta mutasyonu şek- linde olup AML' de %20-30, MDS de %10-15 ora- nında görülür. RAS gen mutasyonundan başka RAS geninin normalden fazla eksprese edilmesi de RAS genini onkogenlere çevirebilmektedir. RAS proteinleri (p21RAS) plasma membranının iç kıs- mında yer alır GDP ve GTP ye bağlanır ve GTPase aktivitesi gösterirler. Hücre içi sinyal iletiminde yer alır ve proliferasyon, diferansiasyon, transformas- yon ve apoptosise etki eder (15). Normal hücreler- de inaktif formda bulunur. GAP (GTPase aktive edici proteinler)(16) ve NF (Neurofibromatosis tip 1) (17) protein aktif form olan RAS GTP yi azaltıp, RAS GDP yi arttırarak inaktif halde tutmaya çalışır. p21RAS proteininin fazla yapılması da düzen- leyici proteinlerin saturasyonunu arttırıp etkilerini

kaybetmesine RAS proteinin aktivasyonuna neden olabilmektedir. MDS de N-RAS mutasyonu kısa yaşam süresi ve artmış AML transformasyon riski ile karakterlidir (3).

#### ***FLT3 geni***

Internal tandem duplikasyonu MDS' te %5 AML de %20-30 oranında görülür. Reseptör tirozin kinaz genini kodlar hematopoetik kök hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonu ile ilgilidir. Has- talığın seyri sırasında geç dönemde, transformas- yon sırasında ortaya çıkar ve genellikle prognoz kötüdür.

#### ***P53 geni***

Tümör supresör genlerdendir ve değişik malig- nitelerde tutulur. Her iki alelde birden inaktivas- yon olması ile hücrelerde neoplastik transfor- masyona yol açtığı gösterilmiştir. MDS' te %5-10 oranında rastlanır ve klinik olarak ileri evrelerde ortaya çıkması lösemik transformasyonda rol aldı- ğını düşündürmektedir.

#### ***Mitokondrial DNA mutasyonları***

Özellikle Pearson sendromunda mtDNA mutas- yonu olduğunun gösterilmesinden sonra MDS' te de olabileceğine dair görüşler belirmiş ve bazı hastalarda bu gösterilmiştir. Ancak yapılan çalış- malarla bu düşünce kesinlik kazanamamıştır (18). Son zamanlarda mitokondrial tRNA mutasyonları tespit edilen olgular da yayınlanmaya başlamıştır. Mitokondrial tRNA mutasyonlarının protein sente- zini ve mitokondrial solunum fonksiyonlarını boz- duğu ve bu nedenle ineffektif hematopoeze katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (19).

#### ***Metilasyon defektleri***

Siklin-dependent kinaz inhibitör genleri olan p15INK4B ve p16INK4A tümör supresör genleri içinde yer alıp pek çok tümörde genetik değişik- likler sonucu inaktive olmaktadır. Özellikle aberran metilasyon ile inaktivasyonu hematolojik malignitelerde siktir. P15INK4B metilasyonu MDS de %30-50 oranında görülmektedir. Bu genin meti- lasyonu ile lösemik hücreler TGFB'nin etkisinden kurtulmaktadır. Kemik iliğinde blast sayısı ile orantılı olup AML ye transformasyon riskini arttır- maktadır bu nedenle kötü prognoz göstergesidir.

Death-associated protein kinase (DAP-kinase) proapoptotic serine/threonine kinase olup IFN gamma, TNF-alfa, aktive FAS ve ekstra selüler matriksin apoptosisi indükleyici etkilerini düzenle-

yici rol oynamaktadır. Tümör supresör gen olarak kabul edilir ve hipermetilasyon ile inaktive edilerek kanser gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir. MDS de %47 oranında hipermetilasyona uğradığı gösterilmiştir. Özellikle AML ye transformasyonda etken olduğu ileri sürülmektedir (20).

### Telomer-telomeraz

Telomer kromozomların uçlarında bulunan tekrarlayan baz bölgeleri olup, telomerase ise ribonükleoprotein ve reverse transcriptase içeren bir enzimdir. hTERT mRNA ve telomerase aktivitesinin korele olduğu gösterilmiştir. MDS de bazı çalışmalarda normal veya düşük hTERT düzeylerinin yüksek blast oranıyla paralellik gösterdiğine dair bulguların yanı sıra yüksek düzeylerde hTERT bulunan bazı RA olgularının ise hızla blastik dönüşüm gösterdiği tespit edilmiştir (21). MDS de telomer boyutlarında da sitogenetikten bağımsız olarak homojen olarak kısaldığı tespit edilmiştir (22).

Sonuç olarak sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar günümüzde özellikle prognozu değerlendirmede önemli olmakla birlikte, moleküler bozuklukların belirlenmesi yakın gelecekte olasılıkla MDS de de tedavi hedeflerini oluşturacaktır.

### Kaynaklar

- Fladrin G. Classification of myelodysplastic syndromes. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. May 2002.
- Delforge M, Verhoef G, Boogaerts M. Understanding the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Fifth congress of the EHA, Birmingham, 2000, UK.
- Hirai H. Molecular mechanisms of Myelodysplastic syndrome. Jpn J Clin Oncol 2003; 33:153-160.
- Willman CL. Biologic and genetic features of the Myelodysplastic syndromes. ASH 2000 (1):110-132.
- Charrin C. Del(5q) in Myeloid Malignancies. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. March 1998
- Desangles F. -7/(del)7q in Adults. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. June 1999.
- Johnson E, Cotter FE. Monosomy 7 and 7q- associated with myeloid malignancy. Blood Rev 1997; 11: 46-55.
- Bilhou-nabera C. Del (20q) in Myeloid malignancies. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. Dec 2000
- Mori N, Morosetti R, Hoflehner E, Lübbert M, Mizoguchi H, Koeffler P. Allelic loss in the progression of myelodysplastic syndrome. Cancer Res 2000; 60: 3039-3042.
- Kelly L, Clark J, Gilliland G. Comprehensive genotypic analysis of leukemia: clinical and therapeutic implications. Curr Opin Oncol 2002; 14: 10-18.
- Maki K, Mitani K, Yamagata T, Kurokawa M, Kanda Y, Yazaki Y, Hirai H. Transcriptional inhibition of p53 by the MLL/MEN chimeric protein found in myeloid leukemia. Blood 1999; 93: 3216-3224.
- Lam DH, Aplan PD. NUP98 gene fusions in hematologic malignancies. Leukemia 2001; 15: 1689-1695.
- Ahuja HG, Felix AC, Aplan PD. The t(11;20)(p15;q11) chromosomal translocation associated with therapy-related myelodysplastic syndrome results in an NUP98-TOP1 fusion. Blood 1999; 94: 3258-3261.
- Jotterand BM, Parlier V, Muhlematter D, Grob JP, Beris P. Three new cases of chromosome 3 rearrangement in bands q21 and q26 with abnormal thrombopoiesis bring further evidence to the existence of a 3q21q26 syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1992; 59:138-160.
- Khosravi- Far R, Der CJ. The Ras signal transduction pathway. Cancer metastasis Rev 1994; 13: 67-89.
- Ahmadian MR, Wiesmuller L, Lautwein A, Bischoff FR, Wittinghofer A. Structural differences in the minimal catalytic domains of the GTPase-activating proteins p120GAP and neurofibromin. J. Biol Chem 1996; 271: 16409-16415.
- McCormick F. Ras signaling and NF1. Curr Opin Genet Dev 1995; 5: 51-55.
- Shin MG, Kajigaya S, Levin BC, Young NS. Mitochondrial DNA mutations in patients with Myelodysplastic Syndromes. Blood 2003;101:3118-3125.
- Gattermann N, Wulfert M, Germing U, Haas R, Hofhaus G. Ineffective hematopoiesis linked with a mitochondrial tRNA mutation (G3242) in a patient with myelodysplastic syndrome. Blood 2004, 103: 1499-1502.
- Voso MT, Scardocci A, Guidi F, Zini G, Mario AD, Pagano L, Hohaus S, Leone G. Aberrant methylation of DAP-kinase in therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Blood 2004; 103: 698-700.
- Bock O, Serinsöz E, Schlue J, Kreipe H. Different expression levels of the telomerase catalytic subunit hTERT in myeloproliferative and myelodysplastic diseases. Leuk Res 2004; 28: 457-460
- Sashida G, Ohyashiki JH, Nakajima A, Sumi M, Kawakubo K, Tauchi T, Ohyashiki K. Telomere dynamics in myelodysplastic syndrome determined by telomere measurement of marrow metaphases. Clin Cancer Res 2003; 9: 1489-1496.