

Lösemilerin Moleküler Genetiği

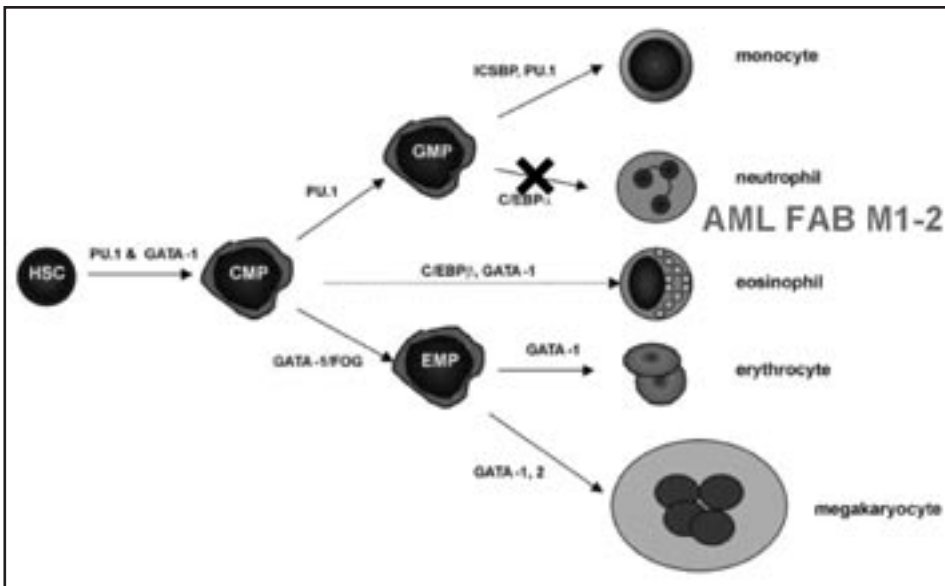
Dr. Cengiz YAKICIER

Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara

Lösemiler kabaca hematopoetik sistemden kaynağını alan, klonal, neoplazik kan hastalıkları olarak tanımlanabilirler. Sitogenetik çalışmalar lösemilerin yaklaşık yarısında sık tekrarlayan kromozom anormalliklerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu yapısal kromozom anormallikleri translokasyonlar, inversiyonlar ve delesyonlar şeklinde olmakta olduğu ve bu etkilenen bölgelerde bulunan genlerin lökomogeneze rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu genler incelendiğinde aynı zamanda hematopoetik sistemin gelişimi ve normal fonksiyonu esnasında da rol oynadıkları ortaya çıkmaktadır. Başka bir deyişle lösemiler normal kan hücrelerinin gelişim, olgunlaşma ve/veya homeostazis sürecinde rol oynayan genlerin anatomik (mutasyon gibi genetik) yada fonksiyonel (metilasyon gibi epigenetik) olarak hatalı çalışmaları sonucu gelişirler.

Lösemilerin moleküler biyolojisi hakkında bazı genellemeler yapılabilir. Bunlardan ilki;

Normal hücrelerin aksine somatik dokularda kromozom anormallikleri sonucu görülen gen ifade kontrol mekanizmalarının bozulması (hematopoetik hücrelerde) yada kesintiye uğramasıdır. Normal hematopoezis esnasında belirli bir noktada sıklıkla genetik bozukluk meydana gelir, buda özel bir hematopoetik farklılaşma hattının lösemisi ile sonuçlanır. Bu durum gelişimin belli bir döneminde löseminin belli tiplerinin belirli gen yada genlerin değişime uğradığını düşündürür. Bununla uyumlu olarak, bazı akut miyeloid lösemi (AML) vakalarında, granülosit farklılaşmasında temel rolü olan C/EBP- α geni mutasyonları gösterilmiştir (Şekil 1).

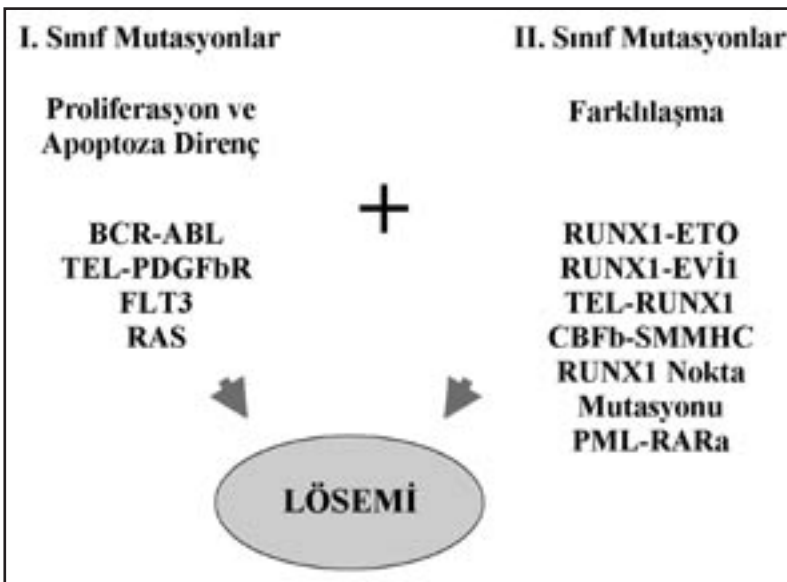


Şekil 1. Hematopoez yolları ve kan hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörleri belirtilmiştir. Granülosit farklılaşmasında temel rol oynayan C/EBP- α transkripsiyon faktörü AML M1 ve M2 de mutasyona uğrayarak hücre farklılaşma ve olgunlaşmasını engellemektedir.

Gen regülasyonunun kesintiye uğradığı yada bütünüyle bozulduğu durumlarda ortaya çıkan lösemiler iki grupta toplanabilir. Birincisi, gen füzyonu; farklı bir protein genellikle bir transkripsiyon faktörü yada reseptör tirozin kinazın (RTK) ilgisiz bir protein ile füzyona uğrayarak (birleşerek) kimerik bir protein oluşturmasıdır. Bu kimerik protein hücrenin maliyn dönüşümüne (malign transformation) sebep olur. Bu mekanizma myeloid lösemi oluşumunu domine eden mekanizmadır. Nitekim myeloid lösemilerin büyük bir çoğunluğunda t(9;22), Philedelphia kromozomu moleküler biyolojik anlamıyla *bcr-abl* translokasyonu gözlenmektedir. Bir diğer mekanizma, gen aktivasyonu; hücrede normal olarak transkripsiyonu kontrol eden bir genin uygun olmayan bir biçimde başka bir genin aktif promotör yada enhanserinin kontrol altına girmesidir. Buda genellikle Ig yada T hücre reseptörlerinin promotör yada enhanserlerinde görülür. Gen aktivasyonu ile sonuçlanan kromozomal translokasyonlar lenf dokularında meydana gelir ve böylece gen ifadesinin kontrolü bozulur. Bu mekanizmaların dışında diğer genetik ve epigenetik mekanizmalar örneğin tümör baskılayıcı genlerde yada onkogenlerde görülen nokta mutasyonlar, gen delesyonları ve DNA metilasyonu lösemilerin başlamasına yada ilerlemesine aracılık ederler.

B hücreli kronik lenfositik lösemide, kanserlerin büyük çoğunluğunda gözlenen ve bir tümör baskılayıcı gen olan p53 mutasyonları gözlenirken, plazma hücreli lösemilerde en iyi bilinen onkogenlerden N ve K-Ras aktive edici mutasyonları en sık genetik değişikliklerden ikisi olarak bildirilmiştir.

Lösemilerin moleküler biyolojisi hakkında yapılabilecek diğer bir genelleme de diğer kanserlerde olduğu gibi lösemilerin tek bir hücreden geliştikleri yani klonal çoğalmalarıdır. Maliyn klonun dominant hale gelmesi normal klonlara göre daha hızlı ve dirençli bir şekilde çoğalması ile mümkün olabilecektir. Bu nedenle lökomogenezin en az iki basamaklı bir süreç olduğu hipotezi ileri sürülmüş ve bu süreçte lösemi hücrelerinin klonal olarak çoğalabilmesi için farklılaşmanın engellenmesi ve aşırı çoğalma gibi hücre basamaklarının aşılması gerektiği gözlenmiştir. Gerçektende lösemilerde gösterilen translokasyonların bir çoğunluğu hematopoetik farklılaşmada rol oynayan transkripsiyon faktörlerini etkilemektedirler. Bu faktörlerden biri core-binding factor, CBF olup ya bu gen kromozomların kırılma noktalarında bulunarak anatomik olarak yada protein düzeyinde AML'lerde sık görülen bir translokasyon, t(8;21) in kimerik proteini tarafından fonksiyonel olarak etkisiz hale getirilebilmektedir. Yani lösemiler makyevelist bir yaklaşım göstererek değişik yollarla asıl amaç olan transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonlarını etkilemektedirler. Hernekadar farklılaşmanın engellenmesi lökomogenez için temel bir basamak isede PML-RARa translokasyonu transgenik faresi üzerinde yapılan gözlemler tek başına bu anormalliğin lösemi gelişimine yol açmadığını göstermiştir. Hızlı çoğalma basamağında RTK geninin aktivasyonu ile sağlandığı ileri sürülmüştür. İki mutajenik büyüme faktörü geni FLT3 ve c-kit mutasyonlarının sıklıkla AML vakalarında gösterilmiş olması da bu iki basamaklı lökomogenez hipotezini desteklemektedir (Şekil 2).



Şekil 2. İki basamaklı lökomogenez ve bu basamaklarda mutasyona uğrayan genler ve işlevleri gösterilmiştir.

Lösemilerin moleküler biyolojisi hakkında yapılabilecek üçüncü bir genelleme; bütün lösemiler için deneysel olarak henüz gösterilememiş isede lösemilerin kendi kendini yenileme kapasitesi olan lösemi kök hücrelerinden yada daha temkinli bir tanımlama ile prelösemik kök hücrelerinden geliştikleridir. Kronik myeloid lösemi blast hücrelerinde, pek çok kanser türünde mutasyona uğradığı gösterilmiş olan b-katenin proteininin işlevsel olarak aktif olduğu hücre çekirdeğinde toplanmasının bu kök hücrelerinin kendi kendini yenileme özelliğinden ve muhtemelen blastik krizden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte b-katenin proteininin hücre çekirdeğinde

toplanmasının altında yatan moleküler mekanizmalar henüz aydınlığa kavuşmamıştır.

Moleküler biyolojide devrim sayılabilecek yeni buluşlar birçok alanda olduğu gibi lösemi hastalarının yaşam kalitesi ve uzunluğunu arttırmıştır. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde tedavi oranı son otuz yılda %30 lardan %80 dolaylarına çıkmıştır. Bunda şüphesiz bilimdeki gelişmelerin yanısıra laboratuvar ve klinik arasındaki sıkı işbirliği de önemli bir rol oynamıştır. Gerçek hedef ise bu oranın %80lerden %100e erişmesidir. Hiç şüphesiz bu oranı yakalamak da lösemilerin moleküler mekanizmalarının tam olarak aydınlanması ile mümkün olacaktır.