

# HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE GENETİK UYGULAMALARIN YERİ

Ajlan Tükün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

**H**ematopoetik hücrelerin yapımı embriyogenez ile birlikte başlar ve fetal karaciğer, timus ve kemik iliğinde fetal hayat boyunca devam eder. Doğumdan sonra ve tüm yaşam boyunca kan hücrelerinin yapımından sorumlu olan organ ise kemik iliğidir. Kan hücrelerinin yapımı sürekli ve dinamik bir süreçtir. Kan hücrelerinin yapım ve yıkımı arasındaki dengenin kontrollü olması şarttır. Hücre döngüsünün kontrolünde rol oynayan tüm genlerde (protoonkogen ve/veya tümör baskılayıcı) meydana gelebilecek mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar ile oluşan kimerik genler, hematopoetik öncü hücrelerin çoğalma ve farklılaşması arasındaki koordinasyonun bozulması yolu ile kanser gelişimine yol açarlar. Hematopoetik hücrelerde, çocukluk çağı ya da erişkin dönemde kazanılmış kromozomal yeniden düzenlenmeler protoonkogen aktivasyonuna yol açabilirler. Gen kontrolündeki bu tür bozukluklar lösemilerin %50'sinde ve lenfomaların Burkitt, büyük hücreli ve folliküler tip gibi gruplarında etyopatogenezis ya da prognozda önemli ölçüde belirleyici olmaktadır.

Kromozomal translokasyonlar, çoğu zaman, bir transkripsiyon faktörü ya da tirozin kinaz yapısındaki reseptörü kodlayan bir genin başka bir genomik dizi ile füzyona uğramasına yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak oluşan yeni genin ürünü onkogenik özellikler gösteren bir kimerik protein olarak işlev görmektedir. Ayrıca, translokasyonlar, transkripsiyon kontrolünde rol oynayan genlerin, hızlı promotör ya da enhancer bölgelerinin (immünglobulin ya da T-hücre reseptörünü kodlayan genlerin kontrol bölgeleri gibi) yanına taşınmasına da yol açmaktadır. Her iki durum da - yeni bir kimerik protein varlığı ya da kontrol altındaki bir proteinin sürekli aktivite göstermesi - malign transformasyon için tetikleyici olmaktadır.

Onkogenezis için genellikle beklenen; mutasyona uğrayan genin ifade bulunduğu hücre tipine ve/veya farklılaşma basamağına uygun olarak, belirli bir hücre tipinin belirli bir gelişim basamağında durmasıdır. Ancak bazı genlerin anomalileri birden fazla lösemi tipinde gözlenebilir. Bunun en tipik örneklerinden olan *MLL* geninin bu etkisi, genin pluripotent hücrelerde aktif olması özelliğine bağlanmaktadır.

Tanısal ve izlemsel önemi ilk bildirilen füzyon geni 9 ve 22 numaralı kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyon sonucu oluşan *BCR/ABL* genidir. KML'li hastaların %90-95'inde görülmektedir. Akut lenfositler lösemi (ALL)'de de en sık görülen genetik anomalilerdendir (%15-33). Bunun yanında akut miyelositer lösemi (AML)'de %3 oranında saptandığı, esansiyel trombositopeni, myelodisplastik sendrom ve multipl myelomada da görüldüğü bildirilmektedir. Yaban tip *ABL* geninin protein ürünü, hücre içinde membrana bağımlı tirozin kinaz aktivitesi göstermektedir. Fizyolojik koşullarda *ABL* proteininin tirozin kinaz aktivitesi N terminalinden sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Ancak *BCR/ABL* füzyonunun oluşumu sırasında *BCR* geninin N terminalinin kaybı, kimerik proteinde artmış/sürekli tirozin kinaz aktivitesine yol açar. *BCR/ABL* proteininin mitoz aktivasyonu, apoptozis inhibisyonu, hücrenin adezyon özellikleri değişimi ve kendi aktivitesini düzenleyici proteinlerin inhibisyonu ile kanser oluşumunu tetiklediği bildirilmektedir.

İlk füzyon geninin tanımlanmasını izleyen yıllarda lösemi-de klinik değeri olan füzyon genlerinin sayısı hızla artmıştır, *FGFR3/IGH*, *IGH/MYC*, *BCL1/IGH*, *IGH/BCL2*, *IGH/CCND1*, *AML1/ETO*, *TEL/AML1* ve *PML/RARA* füzyonları ile *CBFB*, *CSF1R* ve *MLL* genlerinin yeniden düzenlenmeleri lösemilerin tanı ve izleminde önemli olan genetik değişiklikler arasında sayılabilir. Gen değişimlerinin yanısıra bazı sayısal kromozomal değişikliklerin de izlemde bilgi verici olduğu bilinmektedir.

İlerleyen moleküler teknikler ve biriken veriler ışığında günümüzde hematolojik malignitelerde uygulanan genetik yaklaşımları aşağıdaki altbaşlıklarda özetleyebiliriz:

1. Tanısal değeri olan genetik değişikliklerin saptanması
2. İzlem değeri olan genetik değişikliklerin saptanması
3. MRD izleminde genetik yaklaşım
4. Tedaviyi belirleyen genetik değişikliklerin saptanması
5. Farmakogenetik uygulamalar

Bu başlıklar altındaki yaklaşımlarda sitogenetik, moleküler sitogenetik (FISH) ve moleküler yöntemler genellikle birlikte kullanılmaktadır.

